

Potencial terapêutico de medicamentos à base de canabinoides na farmacoterapia oncológica

Therapeutic potential of cannabinoid-based drugs in oncological pharmacotherapy

DOI:10.34119/bjhrv6n5-574

Recebimento dos originais: 22/09/2023

Aceitação para publicação: 26/10/2023

Gabryella Teles Fonseca de Brito

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás

Endereço: Av. Universitária, s/n, Cidade Universitária, Anápolis - GO

E-mail: gabryella.teles3@gmail.com

Maria Eduarda Dias Pereira

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás

Endereço: Av. Universitária, s/n, Cidade Universitária, Anápolis - GO

E-mail: dudadyas57@gmail.com

Millena Lopes Fé Vieira

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás

Endereço: Av. Universitária, s/n, Cidade Universitária, Anápolis - GO

E-mail: millena-vieira123@hotmail.com

Palloma Sâmea Barbosa Nogueira

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás

Endereço: Av. Universitária, s/n, Cidade Universitária, Anápolis - GO

E-mail: pallomasnogueira@hotmail.com

Larisse Silva Dalla Libera

Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás

Endereço: Av. Universitária, s/n, Cidade Universitária, Anápolis - GO

E-mail: larisse.dalla@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: Canabinoides consistem em compostos químicos que são encontrados nas plantas do gênero *Cannabis*, que possuem propriedades medicinais antitumoral e anticancerígena. **OBJETIVO:** Descrever através da literatura o papel dos canabinoides como agente farmacológico para terapia oncológica. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, nas bases de dados Pubmed, Scielo e buscadores como Google acadêmico, utilizando os descritores: “*Antineoplastic agentes*” AND “*Cancer*” AND “*Cannabinoids*”. Os dados para os resultados foram coletados nos meses de julho e agosto de 2023, publicados entre 2018 e 2023. Os critérios de inclusão foram, trabalhos disponíveis na

íntegra com livre acesso e em qualquer idioma. Para os critérios de exclusão, não foram considerados, artigos de revisão de literatura, artigos que não correspondiam ao tema e artigos que falavam apenas de canabinoides. **RESULTADO E DISCUSSÃO:** Dos 17 artigos selecionados o principal efeito farmacológico dos canabinoides foi combater os sintomas relacionados ao câncer, além disso mencionavam possíveis mecanismo de ação dos canabinoides, principalmente pela ligação nos receptores CB1 e CB2, promovendo efeitos terapêuticos e também inibição da proliferação de células cancerígenas ou em receptores potencial transitório (TRP) promovendo apoptose de células cancerígenas **CONCLUSÃO:** Os canabinoides têm sido objeto de crescente interesse na pesquisa médica devido às suas propriedades farmacológicas, e há evidências sugerindo seu potencial como agentes eficazes no tratamento oncológico, conforme visto durante todo o desenvolvimento do trabalho, com isso é válido dizer que há a necessidade de mais estudos e pesquisas que comprovem a eficácia dessas substâncias no tratamento do câncer.

Palavras-chave: agentes antineoplásicos, câncer, canabinoides.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cannabinoids consist of chemical compounds that are found in plants of the genus Cannabis, which have antitumor and anticancer medicinal properties. **OBJECTIVE:** To describe, through the literature, the role of cannabinoids as a pharmacological agent for cancer therapy. **METHODOLOGY:** This is an integrative literature review, in the Pubmed, Scielo and Google academic databases, using the descriptors: “Antineoplastic agents” AND “Cancer” AND “Cannabinoids”. Data for the results were collected in the months of July and August 2023, published between 2018 and 2023. The inclusion criteria were works available in full with free access and in any language. For the exclusion criteria, literature review articles, articles that did not correspond to the theme and articles that spoke only of cannabinoids were not considered. **RESULT AND DISCUSSION:** Of the 17 articles selected, the main pharmacological effect of cannabinoids was to combat symptoms related to cancer, in addition, they mentioned possible mechanisms of action of cannabinoids, mainly through binding to CB1 and CB2 receptors, promoting therapeutic effects and also inhibiting the proliferation of cancer cells or in transient receptor potential (TRP) promoting apoptosis of cancer cells **CONCLUSION:** Cannabinoids have been the subject of increasing interest in medical research due to their pharmacological properties, and there is evidence suggesting their potential as effective agents in oncological treatment, as seen during throughout the development of the work, it is valid to say that there is a need for more studies and research to prove the effectiveness of these substances in the treatment of cancer.

Keywords: antineoplastic agents, cancer, cannabinoids.

1 INTRODUÇÃO

Os canabinoides são compostos químicos encontrados nas plantas do gênero Cannabis e em animais, além disso eles ainda podem ser classificados em fitocanabinoides, ou seja, canabinoides derivados de plantas. Dentre os fitocanabinoides mais estudados estão o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), estes possuem afinidades diferentes pelos

receptores CB1 e CB2 encontrados no sistema endocanabinoide, sistema este que tem como papel fundamental a homeostase do organismo humano (COUTO, 2020).

Em geral, as aplicações clínicas dos canabinoides incluem o alívio de dores e náuseas, além disso são capazes de estimular o apetite em pacientes acometidos pelo câncer, HIV e anorexia. Estudos realizados com os canabinoides apontam que esses compostos auxiliam na proteção do organismo contra tumores. Além disso, estudos revelam que o THC auxilia na redução do tamanho de tumores cancerígenos, demonstrando assim sua propriedade antitumoral e anticancerígena (SILVA, 2021).

Em 03 de dezembro de 2019 no Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a venda de produtos provenientes das plantas do gênero *Cannabis* através da prescrição médica, pois estudos científicos comprovaram que os dois principais canabinoides (THC e CBD) reduziam as crises de epilepsia e dores crônicas (Lopes et al., 2020). No entanto, em relação ao uso de canabinoides para o tratamento de câncer, pode-se dizer que o mesmo não está inserido nas diretrizes para o tratamento dessa doença, mas seu uso pode entrar como adjuvantes de forma a complementar os tratamentos convencionais (CONTE, 2022).

Pode-se dizer que a incidência e a mortalidade relacionada ao câncer vêm crescendo drasticamente no mundo, tanto na população feminina quanto na masculina. Através desse cenário a busca pelo conhecimento sobre a farmacologia relacionada aos canabinoides vêm se tornando mais frequente, desde meados da década de 1990, onde foi descoberto o sistema endocanabinóides (SANTOS *et al.*, 2022). Diante disso, o presente trabalho pretende responder a seguinte pergunta: Os canabinoides são agentes farmacológicos eficazes para tratamento oncológico?

Ainda existe muitos desafios quando tratamos do uso de canabioides para o tratamento do câncer, ainda mais quando entramos no assunto relacionado aos princípios fundamentais dos cuidados paliativos, onde se deve respeitar os desejos e valores dos pacientes juntamente com os conhecimentos científicos relevantes ao assunto, além da responsabilidade ética dos profissionais de saúde (SANTOS *et al.*, 2020).

Ainda se faz necessário dizer que esse trabalho se justifica em razão da incansável busca por alternativas eficazes e inovadoras para o tratamento do câncer, onde através da exploração dos canabinoides como agentes terapêuticos, é possível investigar uma via promissora que pode complementar e aprimorar as opções convencionais de tratamento oncológico. Com isso, pode dizer que este tema trará como contribuição para a população o entendimento sobre a ação dos canabinoides no organismo humano, além de evidenciar os seus principais benefícios.

Diante disso, o objetivo geral desse trabalho é descrever através da literatura o papel dos canabinoides como agente farmacológico para terapia oncológica. Para alcançar esse propósito, o artigo científico irá contemplar a descrição do possível mecanismo de ação dos canabinoides, apontar quais principais tipos de tumores são tratados com canabinoides e avaliar a segurança e eficácia do uso farmacológico dos canabinoides para tratamentos oncológicos.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com ênfase na descrição do papel dos canabinoides como agente farmacológico para terapia oncológica.

2.2 BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A busca foi realizada entre os meses de julho a agosto de 2023, nas bases de dados Pubmed, Scielo e buscadores como Google Acadêmico, com o período de publicação de 2018 a 2023. A partir disso, foram utilizados os seguintes termos de pesquisa em inglês MESH (Medical Subject Headings): “ANTINEOPLASTIC AGENTS” AND “CANCER” AND “CANNABINOIDS” e em português pelos termos DECS (Descritores em Saúde): “Agentes antineoplásicos” e “Câncer” e “Canabinoides”.

O processo de localização e seleção dos estudos foi conduzido por duas pesquisadoras de forma autônoma, enquanto as duas pesquisadoras restantes finalizaram o processo de tomada de decisão. No momento da localização e seleção dos artigos, houve a delimitação do período de publicação dos artigos, visto que a quantidade de artigos localizados foram de grande volume.

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram, trabalhos disponíveis na íntegra com livre acesso, com data de publicação dentro do período de 2018 a 2023, disponíveis nos idiomas inglês ou português e que falavam sobre o uso de cannabis como tratamento na oncologia. Para os critérios de exclusão, foram desconsiderados, artigos de revisão de literatura, artigos que não correspondiam ao tema e artigos que falavam apenas de canabinoides.

2.4 ANÁLISE DOS DADOS

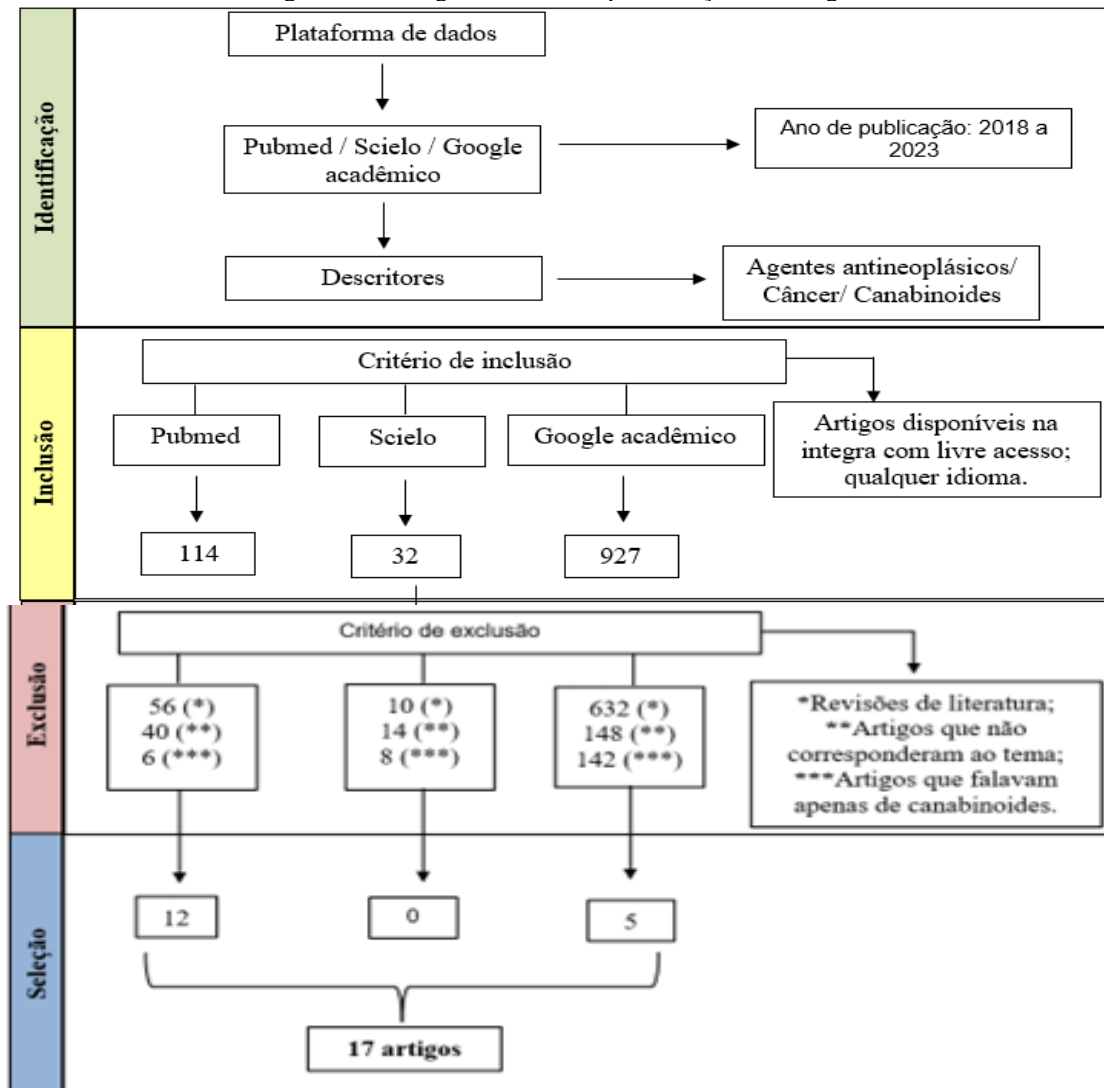
Os dados extraídos dos estudos analisados foram autor, periódico, ano de publicação, tamanho da amostra, metodologia de análise e tipo de tumor tratado com o canabidioide. Todos

os resultados encontrados foram descritos no texto e por fim os resultados foram apresentados em forma de tabelas com os principais pontos discutidos posteriormente.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos 17 estudos incluídos pelo processo de busca e seleção (figura 1), foram extraídas as informações mais pontuais das publicações, que foram descritas na tabela 1.

Figura 1 - Fluxograma utilizado para seleção dos artigos.



Fonte: Próprio autor (2023).

Tabela 1 - Características dos estudos sobre o uso de canabinóides para terapia oncológica na literatura científica no período de 2018-2023.

Título do artigo	Citação	Tipo de tumor	Tipo de estudo	Objetivo	Principais resultados
<i>Cannabidiol induces cell cycle arrest and cell apoptosis in human gastric cancer.</i>	ZHANG <i>et al.</i> , 2019.	Câncer gástrico.	In vitro	Estudar o efeito do CBD nas células SGC-7901 de câncer gástrico.	O CBD leva à inibição da proliferação de células SGC-7901 e, dessa forma, o CBD tem efeitos terapêuticos no câncer gástrico.
<i>Medical marijuana utilization in gynecologic cancer patients</i>	FEHNIGER <i>et al.</i> , 2021.	Câncer de colo do útero.	In vivo	Descobrir sobre os padrões de uso e eficácia da cannabis usada por pacientes oncológicas de origem ginecológica.	Ocorreu uma melhora na sintomatologia no alívio da dor em 71% das pacientes.
<i>The effects of dosage-controlled cannabis capsules on cancer-related cachexia and anorexia syndrome in advanced cancer patients: pilot study</i>	BAR-SELA <i>et al.</i> , 2019.	Câncer em geral.	In vivo	Estudo e análise dos efeitos de cápsulas de cannabis em pacientes com caquexia relacionada ao câncer e síndrome de anorexia.	Os pacientes relataram uma melhora no apetite durante o tratamento, além de diminuição nos níveis de necrose tumoral, entretanto sem significado estatístico.
<i>Medical cannabis treatment regimens produced beneficial effects among palliative cancer patients. Pharmaceutical.</i>	AVIRAM <i>et al.</i> , 2020.	Câncer em geral.	In vivo	Estudar a variabilidade de três classes de produtos reguladores com doses precisas de fitocanabinoides, THC e CBD.	O uso paliativo de fitocanabinoides, THC e CBD no tratamento de câncer para uma melhor qualidade de vida dos pacientes.
<i>Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer</i>	GOOD <i>et al.</i> , 2019.	Câncer em geral.	In vivo	Este estudo tem como objetivo definir o papel do canabidiol (CBD) no gerenciamento da carga de sintomas em pacientes com câncer avançado em	O desfecho primário é uma alteração da linha de base do TSDS total no dia. A alteração clinicamente significativa é determinada como uma melhoria do TSDS de ≥ 6 .

				cuidados paliativos padrão.	
A utilização da canábis para fins medicinais em oncologia no contexto português	COUTO, 2020.	Câncer em geral.	In vitro	Apresentar as indicações terapêuticas aprovadas para a canábis para fins medicinais autorizadas em Portugal relacionadas com a oncologia, bem como analisar as soluções autorizadas para estas situações.	<p>Papel Farmacológico: eficácia no combate a alguns efeitos secundários provocados pela quimioterapia (tais como náuseas e vômitos), falta de apetite e dor crónica.</p> <p>Mecanismo de ação: canabinoides se ligam a receptores CB1 e CB2 presente no sistema endocanabinoid e, levando a homeostase do organismo. O recetor CB2 tem maior expressão nas células do sistema imunitário, órgãos, e em alguns tumores, sugerindo uma atividade anti-tumoral que ainda não se encontra bem estudada.</p>
<i>The management of cancer symptoms and treatment-induced side effects with cannabis or cannabinoids</i>	SEXTON <i>et al.</i> , 2021.	Tumor no trato gastro intestinal.	In vivo	Identificar lacunas de pesquisa, descrever a necessidade de estudos prospectivos randomizados de alta qualidade sobre cannabis medicinal para cuidados paliativos em pacientes com câncer e avaliar o impacto da cannabis	<p>Papel Farmacológico: controlar sintomas e efeitos colaterais relacionado ao tratamento do câncer.</p> <p>Mecanismo de ação: O THC se liga aos receptores CB1 e CB2 mimetizando a anandamida e o 2-araraquidonoil glicerol promovendo</p>

				medicinal na qualidade de vida dos sobreviventes do cancro.	efeitos analgésicos. O canabidiol age nos receptores CB1 e CB2, mas também promove efeitos em receptores 5-hidroxitriptamina e 5-HT1A promovendo efeitos analgésicos.
<i>The cytotoxic effect of isolated cannabinoid extracts on polypoid colorectal tissue</i>	SHOR <i>et al.</i> , 2022.	Cânceres de mama, pulmão, próstata, pele, intestino, glioma e entre outros.	In vitro	Avaliar o efeito citotóxico dos extratos de canabinóides nos pólipos colorretais versus células normais do cólon bem como sua interação sinérgica.	<p>Papel Farmacológico: O Canabigerol previne a proliferação e induz a apoptose de células cancerígenas através da produção de espécies reativas de oxigênio.</p> <p>Mecanismo de ação: Os canabinóides se ligam a receptores CB1 e CB2 acoplados a proteína G levando a prevenção a proliferação e e induzir a apoptose de células cancerígenas.</p>
<i>The effects of cannabidiol and prognostic role of trpv2 in human endometrial cancer</i>	MARINELLI <i>et al.</i> , 2020.	Câncer de pulmão, gástrico, mama, melanoma, próstata, cólon, mieloma múltiplo, leucemia, câncer de pâncreas e endometrial.	In vitro	Avaliar a expressão do TRPV2 em biópsias e linhagens celulares bem como os efeitos do CBD em modelos <i>in vitro</i> .	<p>Papel Farmacológico: Melhorar sintomas como náuseas, vômito e dor em pacientes com câncer. O canabidiol age como um potente inibidor da proliferação, migração e quimio-resistência.</p> <p>Mecanismo de ação:</p>

					<p>canabinoides que ligam em receptores CB1 e CB2, também conseguem se ligar em receptores do tipo vanilóide mais conhecidos como potencial receptor transitório (TRP), onde sua superexpressão induz a apoptose em células cancerígenas.</p> <p>Tipo de tumor:</p>
<p><i>Anti-proliferative and cytotoxic effect of cannabidiol on human cancer cell lines in presence of serum</i></p>	<p>SAINZ-CORT; MÜLLER-SÁNCHEZ; ESPEL, 2020.</p>	<p>Câncer de cólon.</p>	<p>In vitro</p>	<p>Avaliar a viabilidade e a produtividade, geração de células cancerígenas tratadas com cannabidiol na presença de uma concentração sérica que comumente sustenta o crescimento celular (10% de soro).</p>	<p>Papel Farmacológico: os canabinoides exercem efeitos citotóxicos em linhas celulares de câncer.</p> <p>Mecanismo de ação: altas concentrações de cannabidiol induz a proliferação de células cancerígenas.</p>
<p><i>Cannabidiol enhances cytotoxicity of anti-cancer drugs in human head and neck squamous cell carcinoma</i></p>	<p>GO <i>et al.</i>, 2020.</p>	<p>Tumor de cabeça e pescoço, mama, colorretais, leucêmicas e pancreáticas.</p>	<p>In vivo e in vitro</p>	<p>Determinar o potencial antitumorígeno do cannabidiol.</p>	<p>Papel Farmacológico: o cannabidiol tem benefícios potenciais no tratamento do câncer, incluindo a inibição do crescimento tumoral, angiogênese e metástase de células cancerígenas.</p> <p>Mecanismo de ação: o mecanismo do cannabidiol referente ao efeito anticancerígeno não é totalmente</p>

					elucidado, mas estudos demonstram que há a inibição da proliferação de células cancerígenas através da sinalização de apoptose por meio dos receptores CB1 e CB2.
<i>Report of objective clinical responses of cancer patients to pharmaceutical l-grade synthetic cannabidiol</i>	KENYON; LIU; DALGLEISH, 2018.	Câncer de próstata, mama, esôfago.	In vivo	Avaliar os efeitos do cannabidiol sintético de qualidade farmacêutica em uma série de pacientes com câncer.	<p>Papel Farmacológico: os canabinoides podem ser utilizados no tratamento da dor, náuseas e caquexia em pacientes com câncer, além de serem capazes de impedir o crescimento de células cancerígenas, induzir apoptose e autofagia e inibir a angiogênese.</p> <p>Mecanismo de ação: os fitocannabinoides se ligam a receptores canabinoides e induz diretamente a morte celular.</p>
<i>Real-time monitoring of the cytotoxic and antimetastatic properties of cannabidiol in human oral squamous cell carcinoma cells using electric cell-substrate impedance sensing</i>	HUANG <i>et al.</i> , 2022.	Carcinoma espinocelular oral, tumores da cabeça e pescoço.	In vitro	Induzir a apoptose ou prevenir a metástase do câncer oral.	<p>Papel Farmacológico: estudos mostram que o cannabidiol impede a proliferação de células cancerígenas.</p> <p>Mecanismo de ação: embora o mecanismo molecular subjacente à atividade anticâncer do CBD não seja</p>

					<p>bem explorado, a maior parte da pesquisa demonstra que ele impede a proliferação de células cancerígenas, induzindo a sinalização apoptótica. Altera as vias de sinalização cruciais para o crescimento e propagação do cancro, impedindo a continuação do ciclo celular e reduzindo a migração celular.</p>
<p><i>Cannabidiol antiproliferative effect in triple-negative breast cancer mda-mb-231 cells is modulated by its physical state and by igf-1</i></p>	<p>D'ALOIA <i>et al.</i>, 2022.</p>	<p>Câncer colorretal, gástrico, mama.</p>	<p>In vivo e in vitro</p>	<p>Investigar o uso do canabidiol no câncer de mama.</p>	<p>Papel Farmacológico: o CBD exerce um efeito altamente citotóxico, induzindo a morte celular, além de induzir efeitos antiproliferativos em diferentes células cancerígenas humanas.</p> <p>Mecanismo de ação: o canabidiol se liga a receptores de fatores de crescimento exercendo uma poderosa ação citotóxica, ativando a morte de células cancerígenas.</p>
<p><i>Cannabidiol loaded extracellular vesicles sensitize triple-negative breast cancer to doxorubicin in both in-</i></p>	<p>PATEL <i>et al.</i>, 2021.</p>	<p>Câncer de mama.</p>	<p>In vitro e in vivo</p>	<p>Avaliar os efeitos do canabidiol em células tronco mesenquimais do cordão umbilical humano encapsulados</p>	<p>Papel Farmacológico: o canabidiol possui efeitos anticancerígeno e redução do volume tumoral.</p> <p>Mecanismo de</p>

<p><i>vitro and in vivo models</i></p>				<p>com canabidiol (CBD) através do método de sonicação.</p>	<p>ação: os canabinoides se ligam a receptores CB1 e CB2 e também nos canais iônicos (TRP) induzindo a autofagia, apoptose, parada do ciclo celular e inibição da migração de células cancerígenas.</p>
<p><i>Cannabidiol interacts antagonistically with cisplatin and additively with mitoxantrone in various melanoma cell lines—an isobolographic analysis</i></p>	<p>MARZEDA <i>et al.</i>, 2022.</p>	<p>Câncer colorretal/cólon, próstata, pulmão, cerebral, células endoteliais e melanoma.</p>	<p>In vitro</p>	<p>Revelar as propriedades anticancerígenas do CBD em linhagens celulares de melanoma maligno administradas isoladamente, bem como em combinação com mitoxantrona ou cisplatina.</p>	<p>Papel Farmacológico: O CBD foi implementado com sucesso em pacientes com vários tipos de câncer, geralmente em estágios metastáticos, por exemplo, mama, próstata, esôfago, com efeitos antitumorais espetaculares em pacientes com glioma.</p> <p>Mecanismo de ação: CBD inibe a captação celular de anandamida (um agonista do receptor CB1 endógeno) promovendo a regulação da dor em pacientes com câncer e inibição da proliferação celular e morte celular.</p>

<p><i>Cannabidiol inhibits human glioma by induction of lethal mitophagy through activating trpv4</i></p>	<p>HUANG <i>et al.</i>, 2021.</p>	<p>Tumor cerebral.</p>	<p>In vitro</p>	<p>Investigar os mecanismos moleculares subjacentes ao efeito antitumoral do CBD em modelos pré-clínicos de glioma humano.</p>	<p>Papel Farmacológico: os canabinoides têm atividades antiproliferativas e anti-invasivas em vários tipos de câncer.</p> <p>Mecanismo de ação: o fluxo de cálcio induzido pelo CBD através da ativação do TRPV4 desempenhou um papel fundamental no início da mitofagia.</p>
---	-----------------------------------	------------------------	-----------------	--	---

CBD – canabidiol; SGC - guanilil ciclase solúvel; THC – tetrahydrocanabidiol; TSDS - Total de Sólidos Dissolvidos; CB 1 - receptor de canabinoides 1; CB 2 receptor de canabinoides 2; 5 - HT1A - receptor histaminico; TRPV – potencial receptor transitório.
Fonte: Próprio autor (2023).

O tratamento oncológico a base de canabidioides (CBD) tem mostrado resultados promissores para tumores na mama, cólon, pulmão e cerebral. Tanto in vivo quanto in vitro, principalmente ao atuar na redução da proliferação celular destes tumores (HUANG *et al.*, 2021; MARZEDA *et al.*, 2022; PATEL *et al.*, 2021; D’ALOIA *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2022; GO *et al.*, 2020; SAINZ-CORT; MÜLLER-SÁNCHEZ; ESPEL, 2020; AVIRAM *et al.*, 2020; GOOD *et al.*, 2019; MARINELLI *et al.*, 2020; SHOR *et al.*, 2022).

A partir dos estudos levantados o canabinoide quando direcionado para o tratamento antineoplásico, pode promover a inibição da proliferação celular, induz a morte celular programada, inibe a angiogênese, modula o microambiente tumoral, reduz a inflamação e também reduzir a dor no paciente (HUANG *et al.*, 2021; MARZEDA *et al.*, 2022; PATEL *et al.*, 2021; D’ALOIA *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2022; GO *et al.*, 2020; SAINZ-CORT; MÜLLER-SÁNCHEZ; ESPEL, 2020; AVIRAM *et al.*, 2020; GOOD *et al.*, 2019; MARINELLI *et al.*, 2020; SHOR *et al.*, 2022). A apoptose é um processo natural de morte celular programada, e a capacidade de induzir esse processo nas células cancerosas pode ser benéfica no tratamento do câncer (SHOR *et al.*, 2022; MARINELLI *et al.*, 2020; GO *et al.*, 2020; KENYON; LIU; DALGLEISH, 2018; HUANG *et al.*, 2022; PATEL *et al.*, 2021).

A maior parte os artigos levantados demonstram que os canabinoides são capazes de

impedir a proliferação de células cancerígenas e diminuir sua capacidade de metastizar ao impedir a migração de células neoplásicas para diversas partes do corpo humano (HUANG *et al.*, 2021; MARZEDA *et al.*, 2022; PATEL *et al.*, 2021; D'ALOIA *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2022; GO *et al.*, 2020; SAINZ-CORT; MÜLLER-SÁNCHEZ; ESPEL, 2020; AVIRAM *et al.*, 2020; GOOD *et al.*, 2019; MARINELLI *et al.*, 2020; SHOR *et al.*, 2022).

Dentre os tipos de tumores mencionados nos artigos, pode-se dizer que o principal tumor associado ao tratamento com canabinoide é o câncer de mama (PATEL *et al.*, 2021; D'ALOIA *et al.*, 2022; GO *et al.*, 2020; MARINELLI *et al.*, 2020; SHOR *et al.*, 2022), seguido do câncer colorretal/cólon e gástrico (MARZEDA *et al.*, 2022; D'ALOIA *et al.*, 2022; GO *et al.*, 2020; SAINZ-CORT; MÜLLER-SÁNCHEZ; ESPEL, 2020; MARINELLI *et al.*, 2020; SEXTON *et al.*, 2021). Além de outros tumores como o câncer de próstata (MARZEDA *et al.*, 2022; MARINELLI *et al.*, 2020; SHOR *et al.*, 2022), tumores cerebrais, melanoma e pulmão (HUANG *et al.*, 2021; MARZEDA *et al.*, 2022; MARINELLI *et al.*, 2020; SHOR *et al.*, 2022), além de cânceres de cabeça e pescoço, leucêmico e pancreático (HUANG *et al.*, 2022; GO *et al.*, 2020; MARINELLI *et al.*, 2020). Os tumores menos comuns de serem tratados com canabidioides seriam os endoteliais e de pele (MARZEDA *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2022; MARINELLI *et al.*, 2020; SHOR *et al.*, 2022; COUTO, 2020; KENYON; LIU; DALGLEISH, 2018).

Normalmente em processos tumorais a angiogênese é bem estabelecida para ofertar uma maior demanda sanguínea para os tumores, mas alguns estudos já sugeriram que o CBD pode inibir a formação de novos vasos sanguíneos, o que poderia limitar o suprimento de sangue ao tumor. O CBD pode afetar o microambiente ao redor do tumor, influenciando a resposta imunológica e outros processos que podem ser relevantes para o crescimento e disseminação do câncer (MARZEDA *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2022; MARINELLI *et al.*, 2020; SHOR *et al.*, 2022; COUTO, 2020; KENYON; LIU; DALGLEISH, 2018).

O CBD tem propriedades anti-inflamatórias, e a inflamação crônica está associada ao desenvolvimento de câncer. Ao reduzir a inflamação, o CBD pode ter efeitos indiretos na prevenção ou tratamento de certos tipos de câncer. Os canabinoides, têm propriedades analgésicas e anti-inflamatórias que podem ajudar a aliviar a dor em pacientes com câncer. Eles interagem com os receptores de dor no sistema nervoso central para modular a percepção da dor (MARZEDA *et al.*, 2022; KENYON; LIU; DALGLEISH, 2018; MARINELLI *et al.*, 2020; COUTO, 2020; FEHNIGER *et al.*, 2021).

A farmacocinética e farmacodinâmica dos canabinoides, como o canabidiol (CBD), são cruciais para entender a maneira como esses compostos interagem com o corpo humano. Após

a administração, os canabinoides são absorvidos principalmente pelo trato gastrointestinal e, em menor medida, pelos pulmões se inalados. A distribuição ocorre através do sistema circulatório, alcançando tecidos e órgãos (HUANG *et al.*, 2021; MARZEDA *et al.*, 2022; PATEL *et al.*, 2021; D'ALOIA *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2022; GO *et al.*, 2020; SAINZ-CORT; MÜLLER-SÁNCHEZ; ESPEL, 2020; AVIRAM *et al.*, 2020; GOOD *et al.*, 2019; MARINELLI *et al.*, 2020; SHOR *et al.*, 2022).

O metabolismo dos canabinoides ocorre principalmente no fígado, onde são transformados em metabólitos ativos ou inativos. Quanto à farmacodinâmica, ela se refere aos efeitos que os canabinoides exercem no corpo. O CBD, por exemplo, exerce seus efeitos interagindo com o sistema endocanabinoide, modulando receptores CB1 e CB2, além de afetar outros sistemas neurotransmissores. Essas interações farmacodinâmicas resultam em uma gama de efeitos terapêuticos potenciais, como analgesia, redução da inflamação e modulação do humor (MARZEDA *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2022; MARINELLI *et al.*, 2020; SHOR *et al.*, 2022; COUTO, 2020; KENYON; LIU; DALGLEISH, 2018). No entanto, é crucial realizar mais pesquisas clínicas para compreender completamente os mecanismos específicos e a segurança do uso dos canabinoides em diferentes contextos clínicos, principalmente no aspecto oncológico (MARZEDA *et al.*, 2022; KENYON; LIU; DALGLEISH, 2018; MARINELLI *et al.*, 2020; COUTO, 2020; FEHNIGER *et al.*, 2021).

Diante da literatura pesquisada o principal efeito farmacológico dos canabinoides em geral tem sido combater os sintomas relacionados ao câncer como falta de apetite, dor, náuseas, vômito e caquexia (Kenyon; Liu; Marinelli *et al.*, 2020; Sexton *et al.*, 2021; Couto, 2020; Marzeda *et al.*, 2022). Além disso, essa substância provoca o relaxamento dos músculos e reduz a insônia. No entanto, é importante ressaltar que alguns estudos demonstram que a utilização dos canabinoides no tratamento do câncer não leva a cura (ZHANG *et al.*, 2019; FEHNIGER *et al.*, 2021; BAR-SELA *et al.*, 2019).

Em relação ao mecanismo de ação dos canabinoides a maioria dos artigos dizem que essas substâncias se ligam em receptores do sistema endocanabinoide, chamados de CB1 e CB2 e promovem seus efeitos farmacológicos através dessa ligação (MARZEDA *et al.*, 2022; GO *et al.*, 2020; SHOR *et al.*, 2022; SEXTON *et al.*, 2021; COUTO, 2020). Outros artigos não descrevem qual o tipo de receptor que os canabinoides se ligam e ainda mencionam que o mecanismo não está completamente elucidado (SAINZ-CORT; MÜLLER-SÁNCHEZ; ESPEL, 2020; GOOD *et al.*, 2019).

É possível verificar ainda que os artigos mencionam que o THC tem afinidade pelos dois receptores e o CBD possui menos afinidade pelos mesmos receptores, com isso verifica-

se que o canabidiol (CBD) promove a maioria dos seus efeitos farmacológicos através de receptores chamados de potencial receptor transitório (TRP) (HUANG *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2021; D'ALOIA *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2022; MARINELLI *et al.*, 2020; SHOR *et al.*, 2022).

Em relação ao futuro da oncologia sobre o uso de canabinoides espera-se que haja mais pesquisas clínicas que explorem os efeitos dos canabinoides, especialmente o canabidiol (CBD) e o tetra-hidrocanabinol (THC), em pacientes com câncer. Esses estudos podem ajudar a determinar a eficácia, dosagem ideal, efeitos colaterais e interações com outros tratamentos. Com base em pesquisas mais aprofundadas, é possível que sejam desenvolvidos medicamentos específicos baseados em canabinoides para tratar sintomas específicos do câncer, como dor, náusea, perda de apetite e distúrbios do sono (HUANG *et al.*, 2021; MARZEDA *et al.*, 2022; PATEL *et al.*, 2021; D'ALOIA *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2022; GO *et al.*, 2020; SAINZ-CORT; MÜLLER-SÁNCHEZ; ESPEL, 2020; AVIRAM *et al.*, 2020; GOOD *et al.*, 2019; MARINELLI *et al.*, 2020; SHOR *et al.*, 2022).

O estudo sobre os canabinoides no tratamento do câncer contribui significativamente para a pesquisa científica em várias áreas. Dentre as contribuições estão: A compreensão do sistema endocanabinoide, onde a pesquisa sobre canabinoides contribui para uma melhor compreensão do sistema endocanabinoide do corpo humano; O desenvolvimento de terapias direcionadas, onde os estudos sobre canabinoides estão proporcionando insights sobre como esses compostos podem ser direcionados para células cancerosas específicas. Isso pode levar ao desenvolvimento de terapias mais direcionadas, reduzindo potencialmente os efeitos colaterais associados ao tratamento do câncer.

Além disso, pode-se dizer que este trabalho também contribui na análises de efeito antitumoral, onde a identificação dos efeitos antitumorais dos canabinoides, como a inibição da proliferação celular e a indução da apoptose, contribui para a compreensão dos mecanismos pelos quais esses compostos podem afetar o desenvolvimento e a progressão do câncer. Com isso, promove a pesquisa de novos medicamentos, onde a descoberta de propriedades terapêuticas dos canabinoides, especialmente do CBD, pode inspirar o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de sintomas associados ao câncer, como dor, náusea e perda de apetite.

Dentre as limitações encontradas durante a avaliação dos artigos, foi possível verificar a falta de estudos clínicos controlados, muitos dos estudos realizados até agora têm sido em nível pré-clínico, como estudos em células cultivadas em laboratório e modelos animais. A falta de ensaios clínicos randomizados e controlados limita a capacidade de tirar conclusões

definitivas sobre a eficácia dos canabinoides no tratamento do câncer em seres humanos. Se faz necessário dizer que alguns artigos falaram sobre o uso de canabinoides como terapia de tratamento do câncer em geral, sem dizer quais tipos de tumores seriam mais beneficiados com seu uso (HUANG *et al.*, 2022; MARINELLI *et al.*, 2020; SHOR *et al.*, 2022; COUTO, 2020; KENYON; LIU; DALGLEISH, 2018).

É válido ressaltar que o uso dos canabinoides no tratamento dos sintomas e do câncer em si, é bastante evidenciado nos artigos selecionados, mas é importante dizer que são necessários mais estudos para que seja comprovada a eficácia dos canabinoides no tratamento do câncer.

A partir dos dados percebe-se que os canabinoides podem ser integrados às abordagens convencionais de tratamento do câncer, como quimioterapia e radioterapia, para melhorar a eficácia do tratamento e reduzir os efeitos colaterais associados. À medida que mais pesquisas são realizadas, é provável que haja um aumento na educação e conscientização sobre o papel dos canabinoides no tratamento do câncer. Isso pode ajudar a dissipar mitos e reduzir estigmas associados ao uso de produtos à base de cannabis em contextos médicos.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se, que o uso dos canabinoides em formulações adequadas com esquema terapêutico apropriado demonstram ser eficazes no tratamento de determinados tipos de tumores como canceres de mama e pulmonares. É importante salientar que estes resultados precisam ser avaliados com cuidado, uma vez que muitos estudos são limitados quando ao uso em humanos.

REFERÊNCIAS

AVIRAM, G et al. **Short-Term Medical Cannabis Treatment Regimens Produced Beneficial Effects among Palliative Cancer Patients.** *Pharmaceuticals*, v.13, n.12, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/13/12/435/htm>. Acesso em: 12 out. 2023.

BAR-SELA, G. et al. **The Effects of Dosage-Controlled Cannabis Capsules on Cancer-Related Cachexia and Anorexia Syndrome in Advanced Cancer Patients: Pilot Study. Integrative Cancer Therapies**, v.18, p.1-8, 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534735419881498>. Acesso em: 12 out. 2023.

CONTE, Juliana. **Como Funciona O Uso de Cannabis Medicinal para Tratamento do Câncer?** Disponível em: <https://drauziovarella.uol.com.br/cancer/como-funciona-o-uso-de-cannabis-medicinal-para-tratamento-do-cancer/> Acesso em: 20/08/2023.

COUTO, Catia Sofia Silva. **A Utilização da Canábis para Fins Medicinais em Oncologia no Contexto Português.** 2020. Dissertação de Mestrado.

D'ALOIA, Alessia; CERIANI, Michela; TISI, Renata Anita; STUCCHI, Simone; SACCO, Elena; COSTA, Barbara. **Cannabidiol Antiproliferative Effect in Triple-Negative Breast Cancer MDA-MB-231 Cells Is Modulated by Its Physical State and by IGF-1.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 13, p. 7145, 2022.

FEHNIGER, J. et al. **Medical marijuana utilization in gynecologic cancer patients. Gynecologic Oncology Reports**, v.37, p.1-4, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gore.2021.100820>. Acesso em: 12 out. 2023.

GO, Yoon Young; KIM, Su Ra; kim, Do Yeon; CHAE, Sungy Won; SONG, Jaey Jun. **Cannabidiol enhances cytotoxicity of anti-cancer drugs in human head and neck squamous cell carcinoma.** *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 20622, 2020.

GOOD P, HAYWOOD A, GOGNA G, MARTIN J, YATES P, GREER R, et al. **Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD).** *BMC palliat. care*. [Internet]. 2019 [cited 2021 nov 18];18(1). Available from: <https://dx.doi.org/10.1186/s12904-019-0494-6>.

HUANG, Tengfei; XU, Tianqi; WANG, Yangfan; ZHOU, Yan; YU, Dandan; WANG, Zhiyuan; HE, Linfang; CHEN, Zhangpeng; ZHANG, Yaliang; DAVIDSON, Don; DAI, Yuyuan; HANG, Chunhua; LIU, Xiangyu; YAN, Chao. **Cannabidiol inhibits human glioma by induction of lethal mitophagy through activating TRPV4. Autophagy**, v. 17, n. 11, p. 3592-3606, 2021.

HUANG, Chien-Chu; CHIU, Shao-Chih; CHAO, Shih-Chi; LIAO, Heng-Yi; LEE, Shiao-Pieng; HUANG, Chun-Chung; CHO, Der-Yang. **Real-Time Monitoring of the Cytotoxic and Antimetastatic Properties of Cannabidiol in Human Oral Squamous Cell Carcinoma Cells Using Electric Cell-Substrate Impedance Sensing.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 24, p. 15842, 2022.

KENYON, Julian; LIU, Wai.; DALGLEISH, Angus. **Report of objective clinical responses**

of cancer patients to pharmaceutical-grade synthetic cannabidiol. *Anticancer Research*, v. 38, n. 10, p. 5831-5835, 2018.

MARINELLI, Oliviero; MORELLI, Maria Beatriz; ANNIBALI, Daniela; AGUZZI, Cristina; ZEPPA, Laura; TUYAERTS, Sandra; AMANTINI, Consuelo; AMANT, Frédéric; FERRETTI, Benedetta; MAGG, Federica; NABISSI, Massimo. **The effects of cannabidiol and prognostic role of TRPV2 in human endometrial cancer.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 15, p. 5409, 2020.

MARZĘDA, Paweł; ŁUCZKA, Paula Wróblewska; DROZD, Małgorzata; LUSZCZKI, Magdalena Florek; OGRYZEK, Katarzyna Załuska; LUSZCZKI, Jarogniew J. **Cannabidiol interacts antagonistically with cisplatin and additively with mitoxantrone in various melanoma cell lines—An isobolographic analysis.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 12, p. 6752, 2022.

PATEL, Nilkumar; KOMMINENI, Nagavendra; SURAPANENI, Sunil Kumar; KALVALA, Anil; YAUN, Xuegang; GEBEYEHU, Aragaw; ARTHUR, Peggy; DUKE, Leanne C; YORK, Sara B; BAGDE, Arvind; JUNIOR, David G. Meckes; SINGH, Mandip. **Cannabidiol loaded extracellular vesicles sensitize triple-negative breast cancer to doxorubicin in both in-vitro and in vivo models.** *International journal of pharmaceutics*, v. 607, p. 120943, 2021.

SAINZ-CORT, Alberto; MÜLLER-SÁNCHEZ, Claudia; ESPEL, Enric. **Anti-proliferative and cytotoxic effect of cannabidiol on human cancer cell lines in presence of serum.** *BMC research notes*, v. 13, p. 1-6, 2020.

SANTOS, André Filipe Junqueira dos; SANTOS, André Filipe Junqueira dos; BARROS, Carlos Marcelo de; PAIVA, Carlos Eduardo; PROVIN, Lauren Cristina de Matos; SERRANO, Sandra Caires. **Uso de canabinoides no contexto de Cuidados Paliativos.** (2020).

SANTOS, Luiz Otávio Pereira; REHEM, Amanda Rodrigues; SILVA, Leandro Andrade da; SCORZONI, Liliana. **Uso de canabinóides para o manejo da dor crônica oncológica: Revisão integrativa.** *Research, Society and Development*, v. 11, n. 17, p. e13111738531-e13111738531, 2022.

SEXTON, Michelle; GARCIA, José M; JATOI, Aminah; CLARK, Carey S; WALLACE, Mark S. **The management of cancer symptoms and treatment-induced side effects with cannabis or cannabinoids.** *JNCI Monographs*, v. 2021, n. 58, p. 86-98, 2021.

SHOR, Dana Bem-Ami; HOCHMANET, Ilan; GLUCK, Nathan; SHIBOLET, Oren; SCAPA, Erez. **The cytotoxic effect of isolated cannabinoid extracts on polypoid colorectal tissue.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 19, p. 11366, 2022.

SILVA, Marcos Batista. **A (DES) CRIMINALIZAÇÃO DA CANNABIS.** 2021.

ZHANG, X. et al. **Cannabidiol induces cell cycle arrest and cell apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells.** *Biomolecules*, v.25, n.9, p.302, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31349651/>. Acesso em: 12 out. 2023.