



Ana Carolina Vieira Pinto

## A *Cannabis sativa* L. e as suas aplicações em oncologia — Que futuro?

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor António Henrique Silva Paranhos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Carolina Vieira Pinto

# *A Cannabis sativa* L. e as suas aplicações em oncologia — Que futuro?

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,  
orientada pelo Professor Doutor António Henrique Silva Paranhos e apresentada à  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## **Declaração**

Eu, Ana Carolina Vieira Pinto, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012109382, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 7 de setembro de 2016.

---

O Orientador

---

(Professor Doutor António Paranhos)

A Estagiária

---

(Ana Carolina Vieira Pinto)

## **Resumo**

O interesse da comunidade científica pelas propriedades medicinais da *Cannabis sativa* L. tem sido crescente nas últimas décadas. Aparentemente, são várias as patologias às quais se podem aplicar os seus constituintes. Atualmente já são comercializados alguns fármacos à base de canabinóides, como o Casamet<sup>®</sup>, o Sativex<sup>®</sup> e o Marinol<sup>®</sup>. O aumento da prevalência de doenças oncológicas leva à procura incessante por novas alternativas terapêuticas. Estarão os canabinóides no futuro da oncologia? A aplicabilidade destes compostos tem-se centrado nas náuseas, no apetite e na dor. No entanto, sobressai a ação anti-tumoral demonstrada pelos constituintes da *Cannabis sativa* L. Esta monografia pretende reunir e sintetizar a informação encontrada na literatura acerca do uso medicinal da canábis em oncologia.

**Palavras-chave:** *Cannabis sativa* L., canabinóides, canabidiol, tetrahidrocanabinol, oncologia.

## **Abstract**

The interest of the scientific community for the medicinal properties of *Cannabis sativa* L. has been growing in recent decades. Apparently, there are several conditions to which they can apply their constituents. Currently, exist in the market some drugs based on cannabinoids, as Casamet<sup>®</sup>, Sativex<sup>®</sup> and Marinol<sup>®</sup>. The increasing prevalence of cancer diseases leads to the incessant search for new therapeutic alternatives. Will be cannabinoids in oncology future? The applicability of these compounds has focused on nausea, appetite and pain. However, stands the antitumor action shown by constituents of *Cannabis sativa* L. This paper aims to gather and synthesize the information found in the literature about the medical use of cannabis in oncology.

**Keywords:** *Cannabis sativa* L., cannabinoids, cannabidiol, tetrahydrocannabinol, oncology.

## **Lista de Abreviaturas**

**5-HT<sub>3</sub>** – Serotonina

**AEA** – Anandamida

**Ang-2** – Angiopietina-2

**BPP** – Benzopiranoperidina

**CB 1** – Receptor Canabinóide do tipo 1

**CB 2** – Receptor Canabinóide do tipo 2

**CBD** – Canabidiol

**DNA** – Ácido Desoxirribonucleico

**ER** – Receptor de Estrogénio

**EUA** – Estados Unidos da América

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**GPR55** – Receptor Órfão ligado a uma Proteína G

**HER 2** – *Human Epidermal growth factor Receptor type 2*

**HIV** – Vírus da Imunodeficiência Humana

**PPAR** – Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissomas

**PR** – Receptor de Progesterona

**ROS** – Espécies Reativas de Oxigénio

**RU** – Reino Unido

**SIDA** – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**THC** –  $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol

**TRP** – Canais Receptores de Potencial Transitório

**VEGF** – Fator(es) de Crescimento Endotelial Vascular

## Índice

<b>1. Introdução .....</b>	<b>2</b>
<b>2. A <i>Cannabis sativa</i> L. ....</b>	<b>3</b>
2.1. Caracterização botânica.....	3
2.2. Principais constituintes da <i>Cannabis sativa</i> L.....	5
<b>3. Os receptores canabinóides e o sistema endocanabinóide .....</b>	<b>5</b>
<b>4. Características dos canabinóides exógenos.....</b>	<b>6</b>
<b>5. Medicamentos à base de canabinóides aprovados pela FDA .....</b>	<b>8</b>
5.1. Dronabinol (Marinol®).....	8
5.2. Nabiximol (Sativex®).....	8
5.3. Nabilone (Casamet®).....	9
5.4. Efeitos adversos destes medicamentos .....	9
<b>6. Aplicações dos canabinóides em oncologia .....</b>	<b>10</b>
6.1. Controlo de náuseas e vômitos consequentes da quimioterapia.....	10
6.2. Alívio da dor .....	12
6.3. Estimulante do apetite e aumento de peso .....	14
6.4. Atividade anti-tumoral.....	16
6.4.1. Cancro da Mama .....	16
6.4.2. Cancro da Próstata .....	17
6.4.3. Glioma.....	18
6.4.4. Adenocarcinoma Ductal do Pâncreas.....	20
<b>7. O futuro dos canabinóides em oncologia.....</b>	<b>21</b>
7.1. Dexanabinol (HU-211 ou ETS 210) .....	21
7.2. HU-331 .....	22
<b>8. Conclusão .....</b>	<b>24</b>
<b>9. Bibliografia.....</b>	<b>26</b>

## I. Introdução

A *International Agency for Research on Cancer* prevê, para a União Europeia, um aumento de 13,7% de novos casos de cancro. As previsões para Portugal são semelhantes, estimando-se um acréscimo de 12,6%. De facto, o envelhecimento populacional que acompanha a evolução demográfica das últimas décadas, assim como os estilos de vida e a maior exposição a fatores de risco, determinarão para os próximos anos o aumento da incidência de doenças oncológicas. Paralelamente, a sobrevivência destes doentes também tem vindo a crescer, em grande parte devido ao desenvolvimento científico. Desta forma, parece óbvio que o cancro seja uma das doenças do futuro. (1)

Deste flagelo social sobressai a necessidade de encontrar novas terapêuticas, conhecer a fisiopatologia e etiologia dos vários tipos de tumores, adaptando o conhecimento da farmacologia aos avanços técnico-científicos.

O uso medicinal da *Cannabis sativa* L. remonta os milhares de anos, sendo transversal a todos os continentes. Todavia, os seus efeitos psicotrópicos e as limitações legais a ela associadas, restringem a sua aplicação clínica no presente. A evolução científica tem permitido sintetizar compostos semelhantes aos encontrados originalmente na planta. A síntese e manipulação destas substâncias pode controlar os seus efeitos psicoativos, adaptando as moléculas às atuais necessidades clínicas, maximizando os efeitos pretendidos e minimizando a ocorrência de efeitos adversos. (2,3)

Os referidos compostos com relevância médico-científica existentes na *Cannabis sativa* L., denominam-se canabinóides. São amplas as suas potencialidades terapêuticas em diferentes patologias, comprovadas *in vitro* e *in vivo*. Destacam-se as propriedades neurológicas, ansiolíticas, antipsicóticas, anti-inflamatórias e antiepiléticas. A adoção terapêutica dos canabinóides sobressai atualmente na dor associada à esclerose múltipla, mas também no aumento de peso em doentes com HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), no controlo de distúrbios do sono e nas possíveis aplicações na doença de Alzheimer. (4,2,3) Adicionalmente, parecem ser compostos bastante promissores em oncologia, como se irá desenvolver mais adiante.

## **2. A *Cannabis sativa* L.**

### **2.1. Caracterização botânica**

A *Cannabis sativa* L. é uma planta herbácea, anual e dióica, podendo ser cultivada em regiões temperadas e tropicais. Esta planta também pode ser denominada de cânhamo-indiano, cujas folhas e ramos frutificados são utilizados para serem fumados. A estas partes da planta dá-se geralmente o nome de *marijuana*. As inflorescências de certas variedades de *Cannabis sativa* L., originam um produto resinoso de cor acastanhada, que pode ser encontrado nos tricomas das brácteas (pequenas folhas) e bractéolas (estruturas foliáceas que encerram os ovários). (5) Esta resina é conhecida por *haxixe* e dela se obtém o óleo de *haxixe*, consumido por inalação do fumo e vapores, por ingestão após infusão ou misturado com alimentos. (5,4)

Existem outras espécies relevantes de *Cannabis*, como a *indica* e a *ruderalis*. A tabela que se segue pretende apresentar resumidamente as principais características de cada espécie, distinguindo-as fisiológica e morfológicamente.

**Tabela 1:** Características gerais e distintivas da *Cannabis sativa*, *indica* e *ruderalis*.

Tabela adaptada de (6)

	<i>Cannabis sativa</i>	<i>Cannabis indica</i>	<i>Cannabis ruderalis</i>
Imagem ilustrativa (7,8,9)			
Morfologia	Planta relativamente alta, com cerca de 1,5 – 2 metros de altura e extremamente ramificada. Apresenta folhas estreitas, ramos distanciados uns dos outros, coloração verde e pouca floração, que se situa no topo das ramificações.	Planta pequena e espessa com 0,6-1,5 metros de altura, densamente ramificada e com folhas largas. Observa-se a sobreposição dos ramos e uma coloração verde escura. Elevada produção de flores.	Morfologia varável, dependendo da sua origem. As folhas são geralmente mais pequenas.
Fisiologia	O tempo estimado da germinação, sob condições naturais, até à iniciação das suas estruturas reprodutoras é de 9 a 14 semanas. Produção moderada de resina.	Período de germinação curto, cerca de 7 a 9 semanas. Elevada produção de resina.	Período de germinação curto e com baixa produção de resina.
Composição Química mais relevante	Quantidade de Tetrahydrocannabinol (THC) superior à quantidade de Canabidiol (CBD). Com terpenóides exclusivos e proeminentes responsáveis por uma característica fragrância floral.	A percentagem de canabinóides é variável. Geralmente a quantidade de THC é ligeiramente superior ou aproximadamente igual ao CBD. Os terpenóides desta planta conferem-lhe um aroma ácido.	Com teores de CBD superiores aos de THC. Apresenta terpenóides que lhe conferem uma fragrância floral.
Psicoatividade	Ação estimulante.	Ação sedativa.	Geralmente sem ação psicoativa.
Indicações Medicinai	Na depressão; alívio de náuseas; estimulação do apetite; alívio de cefaleias e na dor crónica.	Em insónias e estados ansiosos; ação anti-inflamatória em espasmos musculares, rigidez articular e tremores (esclerose múltipla e doença de Parkinson); no alívio da dor crónica e na epilepsia.	Na dor crónica; na rigidez articular; ação anti-inflamatória e na epilepsia.

Na presente monografia aborda-se a *Cannabis sativa* L. por apresentar propriedades medicinais distintas e aplicáveis em oncologia. Assim, para referenciar esta espécie, recorre-se ao termo generalizado “canábis”.

## **2.2. Principais constituintes da *Cannabis sativa* L.**

Na canábis encontram-se mais de 400 compostos químicos (2), de entre os quais se destacam os canabinóides. Estes constituintes, de origem natural, apresentam uma estrutura terpenofenólica em  $C_{21}$ , sendo capazes de ativar determinados receptores, os quais se classificam por receptores canabinóides CBI e CB2. (5,2) Atualmente, designam-se por canabinóides todos os compostos químicos, artificiais ou naturais, que ativem estes receptores, independentemente de apresentarem uma estrutura química semelhante à anteriormente descrita. (4)

Os principais canabinóides são o canabinol, o canabidiol (CBD), o  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol (THC) e o  $\Delta$ -8-tetrahydrocannabinol. (5) Considera-se o THC o principal composto com atividade psicoativa de ação central, da sua concentração dependem essencialmente as propriedades medicinais da canábis. (10,2)

## **3. Os receptores canabinóides e o sistema endocanabinóide**

Existem dois tipos de receptores canabinóides, CBI e CB2, que se estendem por estruturas neuronais e células do sistema imunitário. (10) Sabe-se que os CBI estão localizados essencialmente ao longo de todo o Sistema Nervoso Central (SNC), nomeadamente no córtex, hipocampo, cerebelo e gânglios basais. Desta forma, a sua ativação pode estar associada a efeitos relacionados com a função cognitiva, memória, movimento e nociceção. (11) No entanto, os receptores CBI podem também influenciar propriedades analgésicas, por se encontrarem ainda no sistema nervoso periférico (nos gânglios da raiz dorsal) e tecidos periféricos como no fígado, pâncreas, pele, coração, pulmão, vasos sanguíneos e trato urogenital e gastrointestinal. (2,11) Já os receptores CB2 concentram-se maioritariamente em células do sistema imunitário, destacando-se os macrófagos, mastócitos, monócitos, linfócitos e células NK (*Natural Killer*). Participando assim na modulação do sistema imunitário, pois modificam a libertação de citocinas. (4,2,11,12)

Estes receptores não existem apenas para reconhecer e interagir com canabinóides. A sua descoberta permitiu conhecer os compostos endocanabinóides, presentes no sistema nervoso e imunológico de animais e seres humanos. (2) Tratam-se de canabinóides endógenos, naturalmente produzidos no organismo e que ativam os receptores CBI e CB2.

(4) Os principais endocanabinóides são a Anandamida (AEA) e o 2-Araquidonilglicerol (2-AG). (11,12,13) Quer isto dizer que, à semelhança dos canabinóides, como o THC e o CBD, os endocanabinóides também se ligam aos receptores CBI e CB2 produzindo ações fisiológicas.

Surge então a necessidade de distinguir os canabinóides como endógenos (endocanabinóides) e exógenos (fitocanabinóides de origem vegetal ou canabinóides sintéticos). (2,13)

Os receptores CBI e CB2, juntamente com os seus ligandos endógenos (endocanabinóides) e o sistema enzimático envolvido no seu transporte, síntese e degradação, constituem o sistema endocanabinóide. (13) Este é um sistema bastante complexo. Está envolvido em diversas respostas biológicas, tais como a imunomodulação, coordenação motora, função vascular, motilidade intestinal, a percepção da dor, a regulação do apetite e o controlo do destino natural das células. (14,12) Por este motivo, compreende-se que as substâncias que interagem com este sistema apresentem um enorme potencial terapêutico.

Recentemente descobriu-se uma nova família de receptores canabinóides ionotrópicos – os canais receptores de potencial transitório (TRP). Estes incluem o TRPV1, TRPV2, TRPV4, TRPM8 e TRPA1. Os canabinóides geram um fluxo lento de cálcio para o interior das células, estimulando os receptores TRP VI e AI. Os receptores CBI e CB2, acoplados à proteína G, também permitem a entrada de cálcio. Observa-se também a interação com o GPR55, um receptor órfão ligado a uma proteína G. A ação dos canabinóides estende-se igualmente sobre receptores de ativação da proliferação de peroxissomas, mais concretamente a família de receptores PPAR (Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissomas). (15,16)

#### **4. Características dos canabinóides exógenos**

Os fitocanabinóides mais conhecidos são o THC e o CBD. Conforme referido anteriormente, o THC é o principal composto psicoativo da canábis, sendo também altamente lipofílico e insolúvel em água. A administração por via inalatória implica uma rápida absorção, passando para o plasma em poucos segundos e atingindo o pico plasmático entre 2-10 minutos. A biodisponibilidade varia entre 18-50% e em função da forma como se fuma, com efeito máximo entre 30-60 minutos. Ou seja, varia consoante a profundidade da inalação, do sopro e do tempo de suspensão da respiração, o que retém o fumo ao nível pulmonar. A absorção por administração oral demonstra-se lenta e irregular, com uma

biodisponibilidade francamente mais baixa (6-20%). O pico plasmático pode surgir entre 1-6 horas, variando interindividualmente. A baixa biodisponibilidade da administração oral é compreensível, pois a acidez do suco gástrico degrada parte do THC, diminuindo a quantidade disponível para absorção. Contudo, perante uma refeição rica em lípidos, a absorção de THC pode aumentar até 90-95%. Quando a administração é feita na mucosa oral, através de pulverização de uma solução, os picos plasmáticos podem surgir entre 100-130 minutos, dependendo da concentração em canabinóides, demonstrando-se que esta forma de administração apresenta maior biodisponibilidade do que a administração oral. (4,2,3)

À semelhança do THC, o CBD é extremamente lipofílico, apresentando uma absorção e cinética muito semelhante a este. A sua biodisponibilidade sistémica após inalação pode variar entre 11-45%, enquanto que numa administração oral é de 13-19%. (4) Relativamente à afinidade aos receptores, o THC atua como agonista parcial dos CB1 e CB2, demonstrando por isso uma forte psicoatividade, conferida pela ligação ao CB1 que se estende pelo SNC. Já o CBD, por ser antagonista destes receptores, não manifesta atividade psicoativa. Por outro lado, sabe-se que o CBD tem maior afinidade para os receptores CB2, conseguindo reduzir os efeitos psicoativos do THC, melhorando a sua tolerabilidade e segurança. (14)

Os canabinóides são metabolizados por via hepática, interagindo com o citocromo P450, afetando predominantemente a CYP1A2, CYP2C e CYP3A. Surge aqui a possibilidade de diversas interações com outras substâncias. Os metabolitos resultantes eliminam-se nas fezes e urina. Além disso, os canabinóides conseguem atravessar a placenta e podem ser excretados ainda no leite materno. (2,4,3)

Atendendo às diferentes afinidades com os receptores CB1 e CB2, pode-se destacar a ação analgésica, a estimulação do apetite, atividade ansiolítica e antiemética do THC. Assim como a atividade anticonvulsiva e antipsicótica do CBD. (2,4) Outros efeitos propostos para estes compostos incluem a atividade anti-inflamatória, o controlo da ansiedade e distúrbios do sono, alívio de espasmos musculares e atividade anti-tumoral que será abordada mais adiante. (10)

## 5. Medicamentos à base de canabinóides aprovados pela FDA

Atualmente, são comercializados três medicamentos constituídos por canabinóides com aplicações diversas, sendo as mais comuns o controlo dos sintomas da esclerose múltipla e a estimulação do apetite em doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Em oncologia, estes medicamentos são utilizados como terapêutica adjuvante de náuseas e vômitos da quimioterapia. Mais adiante abordar-se-ão outras possíveis potencialidades destes compostos na doença oncológica.

### 5.1. Dronabinol (Marinol®)

Este princípio ativo corresponde a um isómero *trans* do THC de origem sintética, apresentando-se na forma de cápsula gelatinosa. Está aprovado nos Estados Unidos da América (EUA), Dinamarca e Canadá. As suas aplicações clínicas são várias, desde o aumento de peso em doentes oncológicos e imunocomprometidos com SIDA, assim como no tratamento de náuseas vômitos induzidos pela quimioterapia, dor neuropática na esclerose múltipla, dor crónica em doentes não oncológicos e indução do sono. Demonstra eficácia comprovada no tratamento de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, havendo no entanto alguns estudos que não comprovam a eficácia no aumento de peso. (10,4)

Outro composto conhecido é o levonantradol, um análogo sintético do dronabinol (*Marinol*®). Este composto manifesta efeitos antieméticos e analgésicos por ativação dos receptores CB1 e CB2, podendo ser administrado via intramuscular. Contudo é utilizado exclusivamente em estudos científicos, pois não apresenta vantagens relativamente ao dronabinol e nabilone. (17)

### 5.2. Nabiximol (Sativex®)

O *Sativex*® é utilizado principalmente na esclerose múltipla para alívio dos espasmos musculares e dor neuropática, aplicando-se também na dor crónica em doentes não oncológicos. No entanto, tem mostrado eficácia como analgésico na dor moderada a severa de doentes oncológicos, no tratamento de náuseas e vômitos associados à quimioterapia e evidenciando ainda ação anti-tumoral. (18) Este medicamento apresenta-se como um líquido que se aplica na forma de *spray* na mucosa oral. Os seus princípios ativos são o THC e o CBD, na proporção de 1.08:1.00, resultantes de um extracto de cânabis. Atualmente encontra-se comercializado no Reino Unido (RU), Espanha, Canadá, República Checa, Dinamarca, Alemanha, Suécia, Áustria, Itália, Suíça, Finlândia, Israel, Noruega e Polónia. (10,4,18)

### **5.3. Nabilone (Casamet®)**

Aprovado pela FDA para controlo de náuseas e vômitos consequentes de tratamentos oncológicos. É comercializado nos EUA, Austrália, Dinamarca, Canadá e México, na forma de cápsulas gelatinosas. As outras aplicações deste fármaco são o tratamento da dor neuropática no diabético, dor crónica em doentes não oncológicos, indução do sono, fibromialgia, dor associada a artrite reumatoide e espasmos da esclerose múltipla. O seu princípio ativo é um canabinóide sintético semelhante ao THC. (10,4)

### **5.4. Efeitos adversos destes medicamentos**

Todos estes medicamentos podem provocar efeitos adversos. As tonturas e sonolência são desencadeadas por qualquer um deles. Com o dronabinol e nabilone podem ocorrer alucinações, confusão mental, paranoia, hipotensão arterial, depressão, sedação, estados de euforia e disforia. Com o nabiximol e nabilone, surgem igualmente efeitos gastrointestinais e sensação de boca seca, acompanhados de um desconforto oral. Por vezes, também pode acontecer uma sensação de intoxicação com o dronabinol e nabiximol. Este último composto pode apresentar alterações no sono com prevalência de pesadelos, diminuição do apetite e estados psicóticos. Contudo, todas estas manifestações são dependentes da dose, sendo reversíveis com a descontinuação da terapêutica. Ainda assim, após descontinuação, surge em alguns casos um quadro de abstinência, caracterizado por irritabilidade, ansiedade, distúrbios do sono e inquietação. Geralmente estes sintomas perduram nas 48 horas seguintes à cessação dos canabinóides. (10)

O metabolismo hepático dos canabinóides envolve o sistema enzimático do citocromo P450, sugerindo possíveis interações medicamentosas cuja evidência clínica é ainda insuficiente. São de referir, de entre outros, os seguintes exemplos: a) potenciação do efeito depressor do SNC, quando administrados concomitantemente com relaxantes musculares, barbitúricos, benzodiazepinas e opióides; b) diminuição do efeito dos inibidores da protease; c) efeitos cardíacos, como taquicardia e risco de enfarte agudo do miocárdio, quando administrados com sildenafil, antidepressivos tricíclicos, anticolinérgicos e simpaticomiméticos; d) aumento do risco de imunossupressão, quando associados a corticosteróides sistémicos. (10)

À semelhança de outros fármacos, as interações medicamentosas são uma realidade que limitam adopção destas terapêuticas.

## 6. Aplicações dos canabinóides em oncologia

### 6.1. Controlo de náuseas e vômitos consequentes da quimioterapia

Os antineoplásicos utilizados em quimioterapia para tratamento de doenças oncológicas manifestam diversos efeitos adversos nos doentes. Os sintomas mais comuns são as náuseas e vômitos – quadro conhecido por emese. Estas manifestações secundárias à quimioterapia são desconfortáveis para o doente, influenciando a adesão ao tratamento e interferindo também com a alimentação. Para controlar estes efeitos, recorrem-se aos antieméticos como terapêutica adjuvante da quimioterapia. (17)

Os vômitos surgem como resposta a estímulos do SNC e Periférico, quando são transmitidos impulsos nervosos para uma área específica do bulbo, constituída por duas unidades: o centro do vômito e a zona de gatilho quimiorreceptora (CTZ). Esta zona responde a neurotransmissores mediadores da emese, como a dopamina, a serotonina, a histamina, as prostaglandinas e o ácido gama-aminobutírico. O centro do vômito reage a estímulos de fibras sensoriais existentes no trato gastrointestinal, núcleos vestibulares e córtex. (17)

Os canabinóides interagem com os neurotransmissores mediadores da emese (19), havendo a possibilidade de relação entre o bloqueio dos receptores CBI e a indução do vômito. É assim sugestiva a existência de receptores canabinóides na área do bulbo responsável pela emese. (20) Portanto, pensa-se que o THC pode desempenhar atividade antiemética, por estimular os receptores do subtipo CBI, localizados no centro do vômito e ao seu redor. (20,17) Adicionalmente, supõe-se também que o mecanismo endocanabinóide interfira com as células enterocromafins do trato gastrointestinal, com efeito anticolinérgico dos terminais colinérgicos. (17) Desta forma, a procura pela aplicabilidade dos canabinóides como terapêutica adjuvante da quimioterapia parece promissora. Encontram-se publicados muitos estudos realizados em torno da relação que os canabinóides podem ter com o controlo das náuseas e vômitos consequentes da quimioterapia.

Atualmente, os antieméticos preferenciais na terapêutica adjuvante convencional são os antagonistas dos receptores da serotonina (5-HT<sub>3</sub>), administrados por via oral ou endovenosa, como o ondansetron, granisetron ou dolasetron. Mostrando-se eficazes no tratamento da emese aguda dos esquemas quimioterapêuticos altamente emetogénicos, sendo vulgarmente combinados com a dexametasona oral (um anti-inflamatório glicocorticóide). No entanto, para a emese de fase tardia, pode-se optar pela dexametasona isolada ou antagonistas dopaminérgicos, como a metoclopramida. É possível recorrer a outros fármacos no tratamento de náuseas e vômitos moderados a intensos, como a

alizaprida, a difenidramida e benzodiazepinas (como o lorazepan), combinados com a dexametasona. (17)

Para avaliar o efeito dos canabinóides na emese, nas últimas décadas realizaram-se vários estudos que comparam a administração de nabilone, levonantradol e dronabinol, com a administração de fármacos antieméticos convencionais e/ou substâncias placebo. (20,19) Nestes ensaios concluiu-se que, destes três fármacos, o dronabinol revelou ser o mais eficaz na emese aguda, quando comparado com outros antieméticos convencionais. (19) A combinação de dronabinol com proclorperazina, mostrou-se mais efetiva que a administração de qualquer uma destas substâncias em separado. Quando se avaliou a combinação do dronabinol com o ondansetron, o mesmo não se verificou. No caso do nabilone, também se realizaram estudos que o associam à dexametasona, demonstrando que esta associação confere maior eficácia ao nabilone do que quando administrado em separado. Ainda assim, esta combinação consegue ser inferior à junção de dexametasona com metoclopramida. (4) Por outro lado, quando se avalia a frequência dos episódios eméticos e a severidade das náuseas, qualquer um dos canabinóides demonstrou maior eficácia comparativamente a outros antieméticos (como por exemplo: metoclopramida, domperidona ou alizaprida). (19,21)

Noutro ensaio de fase II, comparou-se a administração da combinação de nabiximol e antagonistas dos receptores da 5-HT<sub>3</sub>, com a combinação de placebo e os mesmos antieméticos convencionais. Detectou-se que este canabinóide diminuiu a incidência de náuseas e vômitos tardios. A tolerabilidade apresentada pelos participantes, reforça a ideia desta combinação poder ser realmente útil na emese tardia. (22)

Em ensaios de dupla ocultação, a maioria dos doentes que experimentaram canabinóides, preferiram-nos aos antieméticos convencionais, usados como controlo. Quando se avaliou a eficácia destes fármacos em doentes que não respondiam a outros antieméticos em ciclos quimioterapêuticos anteriores, constatou-se que a administração de canabinóides foi positiva, comprovando-se que estes compostos agem por mecanismos diferentes dos antieméticos convencionais. Contudo, também se identificaram, com elevada incidência, diversos efeitos secundários na administração dos compostos canabinóides. Tais como, vertigens, tonturas e hipotensão, euforia, alucinações, delírios, depressão, entre outros. Estes efeitos colaterais ocorreram com elevada frequência e intensidade, evidenciando a toxicidade destes compostos, mesmo quando administrados por via oral e num curto período de tempo (24 horas). De entre os três compostos, o nabilone apresentou maior incidência de efeitos secundários no SNC. Salienta-se, no entanto, que

efeitos colaterais como a sonolência, sedação e euforia experienciados, foram considerados benéficos pelos participantes de alguns ensaios clínicos. (4,19,21)

As revisões bibliográficas analisadas, que avaliam ensaios clínicos realizados com canabinóides como antieméticos na terapêutica adjuvante à quimioterapia, indicam que o número de ensaios é pouco significativo, assim como a reduzida dimensão das amostras. Acrescenta-se ainda a inexistência de dados do desvio-padrão na maioria dos estudos. No que respeita aos participantes, destaca-se uma elevada taxa de desistência associada a diferentes motivos (intolerância dos efeitos colaterais dos canabinóides, morte durante o ensaio, violação do protocolo e uso de outra medicação concomitante). Também não se estabeleceu devidamente uma relação dose-resposta. Ocorreram ajustes na dose dos canabinóides com o intuito de melhorar a eficácia ou diminuir os efeitos adversos, dificultando a avaliação do efeito terapêutico em função da concentração plasmática. (19)

Tudo isto permite refletir acerca da ética dos ensaios clínicos realizados com canabinóides em doentes oncológicos, quando existem no mercado antieméticos alternativos assumidos como seguros e suficientemente eficazes. (21) Na verdade, são muito poucos os ensaios que avaliem o efeito dos canabinóides na emese, quando administrados juntamente com outros antieméticos convencionais. Existe a hipótese dos canabinóides melhorarem a eficácia dos antieméticos, por atuarem através de um mecanismo auxiliar e diferente. Esta associação poderá até diminuir os efeitos secundários dos canabinóides. (19)

Apesar de se defender a administração de nabilone e dronabinol como terapêutica de 4ª linha, atuando como antieméticos na terapêutica adjuvante da quimioterapia, são necessários mais ensaios que avaliem a associação dos canabinóides com outros antieméticos convencionais, explorando os efeitos de sedação, sonolência e euforia, manifestados como positivos pelos doentes. (21) A eficácia antiemética destes compostos é negativamente influenciada pela incidência de efeitos adversos. (2) Em futuros ensaios, deverá considerar a diminuição dos efeitos colaterais dos canabinóides e potenciação do efeito antiemético.

## **6.2. Alívio da dor**

A dor é um sintoma associado à doença oncológica, afeta cerca de 70-90% dos doentes com cancro avançado. (10) Grande parte destes doentes manifestam uma sensação dolorosa difícil de controlar com opióides. Emerge assim a necessidade de encontrar novas alternativas terapêuticas. A dor oncológica caracteriza-se por ser do tipo neuropática e também de origem inflamatória. A primeira ocorre por haver uma lesão ou disfunção primária do sistema nervoso (central ou periférico), causada por exemplo pela invasão do

tumor no tecido nervoso. Já a dor de origem inflamatória surge da hipersensibilidade associada à patologia, resultante da pressão que o tumor pode exercer sobre algum órgão ou da sua irradiação sobre os tecidos adjacentes, provocando uma dor visceral. (23) Os canabinóides sintéticos provaram apresentar efeito analgésico na dor neuropática e visceral em modelos animais. (24,22) Mas serão estes compostos possíveis analgésicos em humanos?

De facto a analgesia é uma das propriedades do THC e dos seus metabolitos, estando o mecanismo envolvido na localização dos receptores canabinóides, nomeadamente em áreas da medula espinhal que se associam à nociceção. (25) Observa-se um fenómeno de *upregulation* espinhal dos receptores CBI após lesão nervosa medular, enfatizando o efeito terapêutico dos canabinóides na dor neuropática. Em geral, a estimulação dos receptores canabinóides inibe as vias de transmissão da nociceção. Os canabinóides e endocanabinóides, agonistas destes receptores, mostraram produzir efeitos analgésicos normalizando os níveis de prostaglandina E e a atividade do óxido nítrico (ambos mediadores da dor neuropática). (17)

A fim de avaliar o efeito analgésico em doentes oncológicos, encontram-se estudos que testaram quatro substâncias distintas: o THC oral nas concentrações de 5 a 20 mg, a benzopiranoperidina (BPP) oral (um análogo sintético do THC) entre 2 e 4 mg, um análogo azotado e sintético do THC – o NIB oral a 4 mg e o levonantradol intramuscular entre 1,5 e 3 mg. Nos diferentes estudos compararam-se os efeitos destes compostos com placebo e codeína (60-120 mg). (24,26)

A BPP mostrou apresentar o mesmo grau de sedação que a codeína, mas foi ineficaz como analgésico. O THC e NIB orais evidenciaram um nível de eficácia semelhante à codeína e superior ao placebo. O THC a 5 mg não causou alterações no estado de consciência dos participantes, com tolerabilidade bastante superior ao NIB a 4 mg. Os efeitos adversos deste composto impossibilitam a sua aplicação clínica. O mesmo se verificou com o levonantradol intramuscular. A eficácia de 10 mg de THC é equivalente a 60 mg de codeína. Contudo, na dosagem de 20 mg apresenta elevados níveis de sedação, entre outros efeitos secundários que deprimem o SNC. Destes efeitos, comuns a todos os compostos, os mais relevantes são a confusão, ataxia, tonturas, dormência, atraso na fala, espasmos musculares, xerostomia, perturbações na memória e visão turva. As alterações do ritmo e frequência cardíaca mostraram-se pouco significativas. (24,26) Apesar do THC demonstrar um alívio na dor semelhante à codeína, os efeitos adversos associados a dosagens elevadas, valorizam a preferência de outros fármacos reconhecidos como mais seguros. (24)

Recentemente, ensaios de fase III têm analisado a aplicação do Sativex® na dor oncológica e neuropática, recorrendo a esta terapêutica como adjuvante no alívio da dor, em doentes de estado avançado que não respondam a opióides. (23) Ao comparar a eficácia do THC oral e do THC + CBD oral (Sativex®) com o placebo, o Sativex® revelou-se mais eficaz, com redução da dor em mais de 30% comparativamente ao placebo. O THC oral não demonstrou nenhuma vantagem na sua aplicação. (4,27)

Relativamente à segurança e tolerabilidade deste medicamento a longo prazo, o spray Sativex® em terapêuticas de 25 a 579 dias, evidenciou ser bem tolerado pelos doentes, sem diferenças significativas na qualidade do sono e incidência de náuseas. Não houve perda de eficácia deste fármaco no alívio da dor a longo prazo. Os participantes não sentiram necessidade de aumentar a dose inicialmente estipulada, nem de recorrer a outros medicamentos analgésicos. Considerou-se a dose baixa (1-4 pulverizações/dia) e média (6-10 pulverizações/dia) seguras. A dose alta (11-16 pulverizações/dia) não foi bem tolerada, impossibilitando a classificação desta dosagem como segura. (4,27)

A combinação de THC e CBD para pulverização pode ser um caminho alternativo aos opióides no alívio da dor oncológica, especialmente quando os doentes não respondem a outra terapêutica.

O futuro pode também ser promitente com a administração de CBD puro – o Epidiolex®. Noutros ensaios pré-clínicos realizados em modelos animais sujeitos a quimioterapia com paclitaxel, provaram que baixas doses de CBD previnem a dor neuropática resultante da quimioterapia. Além disso, quando se administrou este canabinóide no décimo primeiro dia de quimioterapia, o CBD anulou a dor neuropática. O mecanismo promovido pelo CBD quando se liga aos seus receptores, parece inibir a recaptação de adenosina, envolvida na atividade dos canais iónicos TRP na dor. (23,15)

Atendendo à complexidade dos mecanismos envolvidos na dor e no sistema endocanabinóide, existe um universo desconhecido e difícil de descobrir, apesar de parecer interessante encontrar uma aplicação segura e eficaz dos canabinóides que substitua os opióides. Será a segurança dos canabinóides uma batalha perdida ou a síntese destes compostos pode ultrapassar esta barreira?

### **6.3. Estimulante do apetite e aumento de peso**

A perda de apetite e conseqüente diminuição de peso, são sintomas de elevada prevalência em doentes oncológicos de estado avançado. Uma vez que interferem

diretamente com a sua qualidade de vida, a caquexia e anorexia em oncologia, à semelhança dos pontos anteriores, não devem ser desvalorizadas. Atualmente, para controlar este problema, recorrem-se a corticosteróides e esteróides anabólicos. (28) O dronabinol é umas das substâncias utilizadas para a mesma situação em doentes com HIV. Desta forma, quis-se avaliar a sua possível aplicabilidade em oncologia. (4)

A fim de examinar a eficácia do dronabinol em doentes oncológicos com caquexia e anorexia, comparou-se a combinação de dronabinol e acetato de magesrol, com a administração de cada uma destas substâncias em monoterapia. Neste estudo, nem o dronabinol em monoterapia, nem a sua combinação com acetato de magesrol, foram tão eficazes como a administração deste último fármaco. Ainda assim, 49% dos participantes que contactaram com o dronabinol manifestaram mais apetite. No que respeita ao aumento de peso e estimulação do apetite, não se encontrou vantagem no canabinóide relativamente ao acetado de magesrol. Contudo, a inexistência de um grupo de participantes sujeitos a uma substância placebo, tornam pouco conclusivos estes resultados. (28,4)

Noutro ensaio, comparou-se a administração de THC (2,5 mg) + CBD (1 mg) oral com THC (2,5 mg) oral, incluindo neste estudo um grupo controlo sujeito a placebo. Pretendendo aferir acerca da estimulação do apetite, acabou por não haver diferenças significativas entre os grupos. Concluiu-se assim, não existirem evidências clínicas que suportem a administração de canabinóides para melhorar estados de caquexia e anorexia em doentes oncológicos. (28,4)

Por fim, uma análise a doentes oncológicos com falta de apetite e alteração do paladar resultantes da quimioterapia, sem no entanto manifestarem caquexia ou anorexia, serviu de base para mais um estudo. Desta vez, quis-se estimar o efeito do dronabinol oral, entre 2,5-20 mg/dia, na estimulação do apetite e também no paladar. Comprovou-se uma alteração significativamente positiva nos participantes sujeitos ao dronabinol, quando comparados com o grupo placebo. Verificaram-se melhorias na estimulação do apetite, no paladar e no consumo de proteína, dependentes da dose de dronabinol. (28)

Este último estudo parece indicar que as conclusões anteriores, referentes à aparente ineficácia dos canabinóides na estimulação do apetite e aumento de peso em doentes oncológicos, poderão ter resultado de uma exposição insuficiente a estas substâncias, nomeadamente ao dronabinol. (28)

Noutra perspectiva, a caquexia e anorexia condicionam a farmacocinética de qualquer fármaco. Apesar de não existirem evidências clínicas em humanos que comprovem alterações na eliminação por via renal, o mesmo não acontece ao nível da absorção, distribuição e metabolismo hepático. Por outro lado, as possíveis interações resultantes da

polimedicação destes doentes também influenciam a farmacocinética. (28) Seria igualmente importante a futura realização de ensaios que avaliassem esta condição.

#### **6.4. Atividade anti-tumoral**

A atividade anti-tumoral surge com a descoberta de receptores canabinóides nas células cancerígenas. Da interação com estes receptores, os canabinóides desencadeiam efeitos anti-tumorais, confirmados *in vitro* e *in vivo* em vários tipos de tumores. Os mecanismos relatados na ação anti-tumoral, assentam na capacidade de bloqueio de várias vias, envolvidas na progressão das células cancerígenas. Assim, retrai-se o crescimento destas células, através da inibição da sua proliferação e da indução da sua morte por autofagia e apoptose. Desta forma, os canabinóides demonstram ainda prejudicar a angiogénese e processos metastáticos. (4,29)

##### **6.4.1. Cancro da Mama**

O cancro da mama é a doença oncológica mais comum entre as mulheres ocidentais. (12,30) A taxa de mortalidade a ele associada tem vindo a diminuir nas últimas duas décadas, em grande parte devido às terapêuticas existentes e à sua detecção cada vez mais precoce. Contudo, existem alguns tipos de tumor que resistem às terapêuticas atuais. Por outro lado, estas mesmas terapêuticas apresentam uma diversidade de efeitos adversos. Com o intuito de gerir estas duas condições, tem-se procurado encontrar terapêuticas alternativas, destacando-se o uso dos canabinóides. (30)

Existem três subtipos de cancro da mama, classificados de acordo com o seu perfil molecular: os que são positivos aos receptores hormonais de estrogénio e progesterona (ER+ e PR+ respetivamente); os HER-2 (*Human Epidermal growth factor Receptor type 2*) positivos e os triplo negativos (ER -, PR - e HER-2 -). Os medicamentos à base de canabinóides podem ser úteis nestes três subtipos de cancro. Em culturas de linhas celulares de cancro da mama, os canabinóides demonstraram intervir na modulação de factores relacionados com a progressão e proliferação de tumores ER + e PR +, inibindo a AEA basal, a prolactina e o factor de crescimento do nervo (NFG). (12,30) Bloqueando assim algumas fases do ciclo celular. (30)

Ao analisarem *in vitro* a atividade anti-tumoral de cinco fitocannabinóides, de entre os quais incluíram o CBD e o THC, os resultados apontaram para uma potente capacidade de inibição do crescimento celular promovida pelo CBD. Este composto, evidenciou atividade inibitória sobre o crescimento celular e metástases de tumores do tipo triplo negativo. O THC e outros canabinóides sintéticos (WIN-55,212-2 e JWH-133), mostraram reduzir o crescimento tumoral e o número de tumores positivos ao marcador ErbB-2. (12)

Outros ensaios avaliaram tumores do tipo HER-2+, para o qual se recorre ao tratamento com Trastuzumab. Cerca de 2/3 das doentes não respondem a esta terapêutica e, de entre as que respondem, desenvolvem-se facilmente resistências ao Trastuzumab que, conseqüentemente, deixa de fazer efeito. Para contrabalançar estas dificuldades, estudou-se a aplicação de CBD e THC como potenciais terapêuticas. Ao rodearem a massa tumoral de modelos animais com THC, durante três meses, observaram uma diminuição da velocidade de crescimento tumoral e do número de tumores encontrados. Além disso, observou-se uma redução significativa da ocorrência de metástases. Já em células humanas, extraídas de doentes com o mesmo tipo de cancro e cultivadas laboratorialmente, o THC demonstrou os mesmos efeitos anteriormente comprovados. Quando se rodearam estas células com CBD + THC, ou seja, com nabiximol (Sativex<sup>®</sup>), ocorreu uma redução ainda maior do crescimento e proliferação das células tumorais. Percebeu-se que o THC e o CBD, quando administrados isoladamente apresentam efeitos muito semelhantes, mas se administrados em conjunto ocorre uma potenciação desses mesmos efeitos. A grande vantagem do CBD está na inexistência de efeitos psicotrópicos. Na avaliação da atividade anti-tumoral do Sativex<sup>®</sup> em modelos animais, comprovou-se uma diminuição significativa da proliferação celular e da angiogénese, impedindo o crescimento tumoral. Por outro lado, demonstrou-se a indução da apoptose das células cancerígenas. (30)

A condução destes ensaios, permitiu concluir ainda que estas atividades resultam da ativação dos receptores CB2, largamente expressos neste subtipo de cancro da mama. Quando bloquearam estes receptores deixou de haver atividade anti-tumoral. (30) Sugerindo assim que, futuramente, se deve investir na ativação destes receptores.

#### **6.4.2. Cancro da Próstata**

Enquanto que o cancro da mama é o mais comum nas mulheres, o da próstata é o mais prevalente nos homens.

As linhas celulares mais estudadas do carcinoma da próstata são a LNCaP, a PC-3 e a DU-145. A primeira, corresponde a um tecido humano extraído de um nódulo linfático, resultante da lesão de metástases de adenocarcinoma prostático. As outras linhas celulares, correspondem a células de adenocarcinoma prostático que metastisou para o tecido ósseo e cerebral, respetivamente. Naturalmente existem outras linhas celulares deste tipo de tumor, como CWR22Rr1 e CAHPV-10. (31) Todas elas apresentam uma elevada expressão de receptores canabinóides CBI e CB2, bastante superior à existente nas células normais da próstata. A estimulação destes receptores mostrou diminuir a viabilidade celular, impedir o

desenvolvimento do ciclo celular e a proliferação, aumentando o fenómeno de apoptose. (12,31)

Realizaram-se vários ensaios *in vitro* e *in vivo* com diferentes canabinóides e endocanabinóides: THC, CBD, AEA, 2-AG, WIN-55,212-2, JWH-015 e HU-120. Todos eles induziram apoptose, ação anti-proliferativa e efeitos anti-invasivos, em linhas celulares de diferentes tipos de tumor da próstata. (12) A utilização *in vitro* do WIN-55,212-2, um agonista dos dois tipos de receptores canabinóides, provou induzir a apoptose em função da dose (1-10  $\mu\text{mol/L}$ ) e do tempo de exposição (24-72 horas), nas linhas celulares LNCaP. Comprovando-se a capacidade dos receptores CB1 e CB2 intervirem na inibição do desenvolvimento celular e na indução da apoptose. (12,31) Por outro lado, a estimulação destes receptores pelo WIN-55,212-2, diminuiu acentuadamente a expressão dos receptores androgénicos, assim como a expressão e segregação de PSA (o biomarcador mais sensível no rastreio do cancro da próstata). (31)

Em relação ao endocanabinóide AEA, demonstrou-se que consegue inibir a expressão do receptor do factor de crescimento epidérmico – EGFR e, consecutivamente, a proliferação de células tumorais do cancro da próstata. Já o 2-AG, conseguiu inibir a adenil ciclase e diminuir a atividade da proteína cinase A, através de uma via dependente do receptor CB1. Ocorre, por conseguinte, um efeito anti-invasivo das células cancerígenas da próstata. (12)

Todas estas evidências remetem para a realização de mais ensaios, nomeadamente *in vivo*, na esperança de encontrar novas soluções para o adenocarcinoma prostático. Os canabinóides parecem ser benéficos no tratamento desta patologia.

#### **6.4.3. Glioma**

Os gliomas são a forma mais frequente de tumores cerebrais, sendo este um termo geral que caracteriza vários tumores originários das células gliais. Assim, os gliomas podem classificar-se em: glioblastomas, oligopendrogliomas, ependinomas e, os mais comuns, astrocitomas. (16)

A elevada resistência destes tumores aos esquemas terapêuticos convencionais, leva à procura de novas soluções. Para tal, ensaiaram em células de glioma C6, geradas por inoculação intracraniana em ratos. Demonstrou-se que o THC e o WIN55,212-2 reduziram a dimensão destes tumores. Mais tarde, compreendeu-se que a ativação seletiva dos receptores CB2, recorrendo ao JWH-133, induz a apoptose destas células tumorais. (12) Este processo de apoptose resulta do aumento de ceramida, observado nas células de glioma. Provou-se que o excesso de ceramida inibe elementos essenciais à proliferação

celular. A ativação dos receptores canabinóides nas células de glioma, gera picos de produção de ceramida, desencadeando uma ação apoptótica que justifica a diminuição da massa tumoral. (16)

Noutros estudos, *in vitro* e *in vivo*, recorreu-se a linhas celulares de glioma humano U87 e U373. Com o CBD também se provou desencadear apoptose celular, em função da dose. Desta vez, este fenómeno terá sido mediado pela modulação da lipoxigenase e pelo stress oxidativo, induzido pela formação de espécies reativas de oxigénio (ROS). (12,16)

Os factores de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a angiopoietina-2 (Ang-2), são essenciais à criação de novos vasos sanguíneos em vários tipos de tumor, tal como nos gliomas. Ao que parece, os canabinóides também exercem aqui a sua ação, interferindo com a hiperplasia vascular, fenómeno característico das células tumorais e que promove a angiogénese. Estes compostos conseguem suprimir os factores pro-angiogénicos (VEGF e Ang-2). A ativação dos receptores canabinóides nas células endoteliais vasculares, inibiu a migração e sobrevivência celular, prejudicando a vascularização e irrigação tumoral. A ceramida também inibe a produção de VEGF e a ativação dos seus receptores, indicando que este composto desempenha um papel central na ação anti-angiogénese dos canabinóides. (16)

O glioblastoma multiforme e o astrocitoma de grau IV, são os tipos de glioma mais malignos. Geralmente são diagnosticados tardiamente e a sobrevivência após o diagnóstico é curta. Os esquemas terapêuticos destas patologias passam pelos cuidados paliativos, podendo incluir a cirurgia e a radioterapia. No caso do glioblastoma multiforme, tem-se administrado e testado algumas substâncias quimioterapêuticas, como a talidomida e carboplatina, apesar de não se ter atingido o sucesso. Neste sentido, surgiu o primeiro ensaio piloto, realizado em humanos, com a administração de THC intra-tumoral. Este é um ensaio clínico de fase I / II, que tem como objectivo analisar a reação local da administração de THC, apostando neste composto contra o crescimento do glioblastoma multiforme recorrente. Para tal, administra-se intracranialmente o THC através de uma cânula de infusão. Esta cânula encontra-se ligada a um reservatório subcutâneo. Na primeira fase participaram nove doentes sem sucesso às terapêuticas convencionais, aos quais se administraram doses entre 0,8-3,29 mg de THC. Dois dos doentes sobreviveram por mais de um ano, no entanto o efeito terapêutico do THC permaneceu pouco esclarecedor. Neste ensaio, a administração do canabinóide não produziu quaisquer efeitos colaterais excessivos nos participantes. (12,16)

Apesar de alguns estudos demonstrarem a redução da proliferação celular, assim como uma diminuição da vascularização do tumor, noutros estudos *in vitro* o THC parece

conseguir induzir o crescimento tumoral e das metástases. Observando-se este fenómeno, através da supressão imune anti-tumoral, em tumores com baixa expressão de receptores canabinóides. (12)

Todos estes factos permitem considerar os canabinóides como opção de tratamento, quando administrados em tumores que expressem receptores canabinóides. Estes compostos podem preencher a escassez de recursos eficazes para os tratamentos de algumas formas de glioma.

#### **6.4.4. Adenocarcinoma Ductal do Pâncreas**

O adenocarcinoma ductal do pâncreas é a forma mais comum das neoplasias pancreáticas, caracterizada pela alteração genética das células dos ductos pancreáticos principal e secundário. Estas células tumorais também apresentam receptores CBI e CB2. (12)

Tanto *in vitro* como *in vivo*, os canabinóides inibiram a proliferação celular do cancro do pâncreas, demonstrando mediar ou induzir um processo de autofagia. No entanto, o mecanismo de indução deste processo, provocado por estes compostos, parece não estar bem esclarecido. Ao avaliar dois canabinóides sintéticos, ACPA e GW, específicos para o receptor CBI e CB2 respectivamente, observou-se a indução de ROS que interferiram na autofagia das células tumorais. ACPA e GW induzem ainda a AMPK (*AMP-activated protein kinase*), mostrando que esta proteína é essencial à indução da autofagia, pois inibe o regulador principal da síntese proteica e do crescimento celular. Adicionalmente, ocorreram alterações significativas na concentração de vários metabolitos essenciais à via glicolítica, afetando nomeadamente a enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase. Após uma exposição de 12 horas a estes dois canabinóides sintéticos, a enzima deslocou-se para o núcleo celular, o que também intervém na autofagia. (32)

Estes resultados, provaram que a indução deste processo de morte celular do adenocarcinoma do pâncreas, provocado pela exposição aos canabinóides, depende da inibição do metabolismo energético, com produção inicial de ROS. Por outro lado, quando se juntam compostos canabinóides à gencitabina, ocorre um sinergismo na inibição do crescimento celular deste tipo de tumor, através da indução da autofagia mediada pela formação de ROS. (32)

Embora seja necessária a realização de mais estudos, surge aqui uma forte possibilidade de haver vantagem na conjugação de canabinóides a fármacos utilizados na quimioterapia convencional deste carcinoma, como a gencitabina.

À semelhança das formas tumorais acima apresentadas, os efeitos anti-tumorais dos canabinóides estendem-se por outras neoplasias, pois os seus receptores são altamente expressos em diferentes tipos de tumores. São exemplos desses tumores o do pulmão, cólon, ossos, pele, cavidade oral e linfoma. Em qualquer uma destas patologias, é essencial definir detalhadamente os mecanismos de ação anti-tumoral dos canabinóides. Só assim será possível avaliar as vias de sinalização envolvidas nesta atividade, determinando os fatores intracelulares que medeiam os processos modulados pelos canabinóides. Atualmente, dos dados obtidos a partir de culturas celulares e modelos animais, sabe-se que os canabinóides apresentam a capacidade de suspender o ciclo celular, induzir a apoptose e autofagia, juntamente com prevenção de metástases através da inibição da angiogénese. Em geral, ocorre a inibição do VEGF de tumores com diferentes origens. Por outro lado, estes compostos conseguem afetar seletivamente as células cancerígenas, apresentando uma seletividade anti-proliferativa. (12)

## **7. O futuro dos canabinóides em oncologia**

Nos últimos anos desenvolveram-se canabinóides sintéticos para futura utilização terapêutica de algumas patologias. Em oncologia sobressaem dois desses compostos sintéticos, o Dexamabinol (HU-211) e o HU-331.

### **7.1. Dexamabinol (HU-211 ou ETS 210)**

Este novo composto é um canabinóide sintético particularmente distinto dos restantes. O HU-211 não atua como agonista dos receptores canabinóides, portanto não provoca efeitos psicotrópicos. Na verdade, comporta-se como antagonista dos recetores NMDA (N-metil-D-Aspartato), bloqueando-os. Com isto, comprovou desenvolver neuroprotecção após cirurgia cardíaca, recuperação da memória em traumatismos crânio-encefálicos e, finalmente, poderá aplicar-se em terapêuticas antineoplásicas. (10)

Atualmente, no RU e EUA, decorrem alguns estudos que investigam a sua possível aplicação em doentes oncológicos de estado avançado. Em ensaios clínicos de fase I, administrou-se o dexamabinol semanalmente por via intravenosa, em doentes com diversos tipos de tumores cerebrais. Desta forma, pretendem apreciar a segurança de diferentes dosagens de dexamabinol, assim como o seu grau de penetração cerebral, esperando encontrar a dose ideal e segura deste fármaco. Ao longo do ensaio, o HU-211 mostrou atravessar a barreira hemato-encefálica. Recentemente, provou-se também que o dexamabinol destrói culturas de células cancerígenas de diferentes tipos de tumores, demonstrando os seus efeitos anti-tumorais em linhas celulares humanas de tumores

cerebrais. Daqui por diante, pretende-se explorar a associação entre o fenótipo molecular do tumor e a resposta do doente, o que permitirá personalizar futuras terapêuticas. (33)

Em 2015 terá iniciado um novo ensaio de fase Ib, pretendendo avaliar a atividade anti-tumoral e segurança deste composto, desta vez em tumores hepatocelulares e pancreáticos avançados. Para tal, procura-se avaliar a administração de dexamabinol em monoterapia e em combinação com esquemas terapêuticos convencionais de quimioterapia. A administração de várias doses desta substância, permitirá determinar a dose máxima de segurança e medir qualquer redução na massa tumoral dos participantes. (34,35)

O mecanismo envolvido na capacidade anti-tumoral parece estar ligado à inibição do factor  $\alpha$  de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ). O potencial do dexamabinol está associado a uma nova abordagem da farmacologia, denominada “farmacologia de rede” (do inglês *network pharmacology*), que procura analisar a rede de proteínas subjacentes ao desenvolvimento de determinada patologia. Esta abordagem permite encontrar moléculas que atuem numa série de proteínas, quebrando a rede a que pertencem. Neste caso, tenciona-se interromper a rede proteica relacionada com a neoplasia. (35)

O dexamabinol é sem duvida bastante promissor, podendo ser um grande passo para o futuro da farmacologia e oncologia.

## 7.2. HU-331

O HU-331 designa uma quinona canabinóide estudada nos últimos anos em Jerusalém, Israel. Este composto, sintetizado a partir do CBD, demonstra potencial terapêutico por atuar como um inibidor catalítico da topoisomerase II- $\alpha$ . Além disso, mostrou inibir a angiogénese, através da indução da apoptose direta de células endoteliais vasculares, sem alterar a expressão de citocinas e dos seus receptores. Mecanismos pelos quais mostra ser eficaz contra células cancerígenas humanas *in vitro*, tendo sido igualmente eficaz *in vivo* em enxertos de tumores em *Mus musculus*. O HU-331 provou não danificar o conteúdo nucleico de células não cancerígenas. Ocorre de facto uma ligação à topoisomerase II- $\alpha$ , no entanto a molécula de DNA (Ácido Desoxirribonucleico) permanece intacta, protegendo ainda as células de possíveis agressões naturais ou induzidas por outros inibidores da topoisomerase II- $\alpha$ . (36)

São várias as quinonas reconhecidas como eficazes no tratamento de algumas formas tumorais, como a doxorrubicina. São compostos que também inibem a topoisomerase II através de outros mecanismos, interferindo com o ciclo celular, induzindo a apoptose ou por ativação da caspase. Porém, interferem simultaneamente com a topoisomerase I. O

grande fator diferencial do HU-331 consiste na especificidade do mesmo para a topoisomerase II- $\alpha$ , sendo insignificante ou nula a inibição da topoisomerase I. (36)

No caso específico da doxorubicina, a sua cardiotoxicidade cumulativa e mielotoxicidade limita a sua aplicação clínica. Deste modo, quis-se comparar a atividade deste fármaco com o HU-331. Para tal, avaliou-se a sua atividade em linfomas de *Raji* e *Jurkat*, assim como no cancro do cólon inoculado em ratinhos. Estes ensaios evidenciaram uma inibição eficaz do crescimento das células tumorais, superior à doxorubicina. Por outro lado, ao avaliar a cardiotoxicidade e mielotoxicidade do HU-331, concluiu-se ser bastante inferior à toxicidade exercida pela doxorubicina. (37)

Relativamente ao mecanismo de ação desta molécula pouco se sabe. Constatou-se que não promove a morte celular por apoptose, não interfere no ciclo celular, não ativa as caspases e não causa rupturas nos filamentos de DNA. O HU-331 mostrou sim inibir a atividade da ATPase da topoisomerase II- $\alpha$ , através de um mecanismo não competitivo. Por outro lado, esta quinona diminui a capacidade de ligação da topoisomerase II- $\alpha$  ao DNA.

Todas estas evidências suportam o potencial associado ao desenvolvimento de um novo fármaco, explorando a utilização do HU-331 como inibidor catalítico da topoisomerase II- $\alpha$ . (38)

## 8. Conclusão

Parece óbvia a potencialidade dos compostos canabinóides em oncologia. São abundantes os estudos que a comunidade científica tem vindo a realizar, permitindo a aquisição e consolidação do conhecimento nesta temática. Surgiram várias evidências que provam a utilidade e segurança destes compostos e a prática clínica tem progressivamente adotado medicamentos à base de canabinóides.

Em oncologia, a atual aplicação clínica centra-se essencialmente no controlo de náuseas e vômitos, como terapêutica adjuvante à quimioterapia. Apesar de existir, para estas circunstâncias, a aprovação da FDA para a administração de alguns destes fármacos, é necessário reavaliar a incidência dos efeitos adversos, para assim se atingir uma maior eficácia antiemética.

Na dor oncológica o caminho mostra-se interessante, apesar da complexidade associada aos mecanismos envolventes. Com a contínua investigação sobre o assunto, poderá haver aqui uma alternativa segura e eficaz aos opióides. Provavelmente encontrar-se-á uma porta aberta nos cuidados paliativos em oncologia.

A anorexia e caquexia é outro problema consequente das doenças neoplásicas. O dronabinol evidenciou francas melhorias no paladar e estimulação do apetite. Contudo, a alteração da farmacocinética dos fármacos administrados a estes doentes, é influenciada quer pelo seu estado físico e nutricional, quer pela polimedicação comum nestas situações clínicas. Encontrar a dose perfeita de dronabinol e procurar estudar estas modificações farmacocinéticas, deverão ser os próximos passos da investigação científica.

Por fim, a atividade anti-tumoral talvez seja a peça chave destes compostos, sendo vasta a informação literária acerca desta capacidade dos canabinóides. De facto, esta atividade parece ser comum a diferentes tipos de tumor, independentemente do mecanismo envolvido poder ser ligeiramente diferente entre eles. Constata-se que, paralelamente à descoberta desta potencialidade dos canabinóides, surgem também novos compostos anticancerígenos utilizados em quimioterapia. É perceptível a corrida que decorre pela pesquisa da cura contra o cancro. O notável efeito anti-tumoral dos canabinóides em linhas celulares e em modelos animais é incontestável, todavia não está totalmente esclarecido em humanos.

São várias as questões que ficam por responder para otimizar os resultados e conclusões. Qual a melhor via de administração? Que forma farmacêutica é mais vantajosa? Certo é que se exigem mais ensaios clínicos. Compreensivelmente, tem-se estudado bastante em modelos animais. E nos humanos? Há que experimentar conjugar os canabinóides a terapêuticas convencionais utilizadas em oncologia, como já tem sido feito

em alguns casos. Poderá haver aqui uma nova geração de esquemas terapêuticos. A escassez de dados clínicos em humanos sobre os efeitos dos canabinóides no tratamento do cancro é uma realidade. Ainda assim, é impressionante a quantidade de compostos canabinóides sintéticos desenvolvidos nos últimos anos. Sintetizar compostos canabinóides pode ser uma via para atingir fármacos mais seguros e eficazes. Estas são algumas das conclusões transversais a qualquer um dos temas aqui abordados.

## 9. Bibliografia

- (1) PORTUGAL. Direção-Geral da Saúde - **Doenças oncológicas em números. Lisboa: DGS, 2013.** ISSN: 2183-0746.
- (2) SILVA, M. COSTA, G. - **Potencial terapêutico dos canabinóides.** Boletim do CIM. Revista da Ordem dos Farmacêuticos, (2015), p. 1-2.
- (3) DONALD, I. ABRAMS, M.D. GUZMAN, M. - **Cannabis in Cancer Care.** Clinical Pharmacology and Therapeutics. Vol. 97, 6 (2016), p. 575-586.
- (4) KRAMER, J - **Medical Marijuana for Cancer.** CA: Cancer Journal for Clinicians. Vol. 65, 2 (2015), p. 109-122.
- (5) CUNHA, A. - **Farmacognosia e Fitoquímica.** 3ª Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2010. ISBN 978-972-31-1142-2. p. 428-429.
- (6) McPARTLAND - **McPartland's Correct(Ed) Vernacular Nomenclature.** [Em linha] O' Shaughnessy's online. [Consult. 10 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL: <http://www.beyondthc.com/mcpartlands-corrected-vernacular-nomenclature/> >.
- (7) K. CHAYKA - **Cannabis sativa (HEMP).** [Em linha] Minnesota Wildflowers – a field guide to the flora of Minnesota. [Consult. 10 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL: <https://www.minnesotawildflowers.info/flower/hemp> >.
- (8) **The Story of Cannabis indica.** [Em linha] Seedsman blog. [Consult. 10 Jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL: <http://blog.seedsman.com/story-cannabis-indica/> >.
- (9) **Wild Ruderalis Marijuana Plants Grown Indoors – Cannabis Ruderalis.** [Em linha] Cannabis Growing – Learn How to Grow Your Own Medical Marijuana At Home. [Consult. 10 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL: <http://weedrecommend.com/976/scientists-say-sativa-indica-ruderalis-wrong-terminology> >.
- (10) JAYESH, R. *et al.* -**Medical Marijuana Patient Counseling Points for Healthcare Professionals Based on Trends in the Medical Uses, Efficacy, and Adverse Effects of Cannabis-Based Pharmaceutical Drugs.** Research in Social & Administrative Pharmacy. Vol. 12, 2 (2016), p. 638-654.
- (11) FONSECA, B. M. *et al.* - **Endogenous cannabinoids revisited: A biochemistry perspective.** Prostaglandins and Other Lipid Mediators. Vol. 102 (2013), p. 13-30.
- (12) NIKAN, M. NABAVI, A. M. MANAYI, A. - **Ligands for cannabinoid receptors, promising anticancer agents.** Life Sciences. Vol. 146 (2016), p. 124-130.

- (13) COSTA, L. *et al.* - **Cannabinoid-induced autophagy: protective or death role?**. Prostaglandins and Other Lipid Mediators. Vol. 122 (2016), p. 1-10.
- (14) MURNION, B. - **Medicinal cannabis**. Australian Prescriber. Vol. 38, 6 (2015), p. 212-215.
- (15) DUARTE, C. - **O potencial analgésico dos canabinóides**. Revista SPA. Vol. 21, 13 (2012), p. 13-18.
- (16) ROCHA, F. JÚNIOR, J. STEFANO, S. SILVEIRA, D. - **Systematic review of the literature on clinical and experimental trials on the antitumor effects of cannabinoids in gliomas**. J Neurooncol. Vol. 116 (2014), p. 11-24.
- (17) BECKER, J. NARDIN J. M. - **Utilização de antieméticos no tratamento antineoplásico de pacientes oncológicos**. R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo. Vol. 2, 3 (2011), p. 18-22.
- (18) SANCHEZ, C. GUZMÁN, M. VELASCO, G. - **Anticancer mechanisms of cannabinoids**. Current Oncology. Vol. 23, 2 (2016), p. 23-32.
- (19) ROCHA, F. C. *et al.* - **Therapeutic use of *Cannabis sativa* on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis**. European Journal of Cancer Care. Vol. 17 (2008), p. 431-443.
- (20) SMITH, L. A. JESS, C. E. - **Cannabinoids for nausea and vomiting in cancer patients receiving chemotherapy (Protocol)**. The Cochrane Library. Vol. 11 (2011).
- (21) TRAMER, M. *et al.* - **Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review**. BMJ. Vol. 323 (2001), p. 16-21.
- (22) MALIK, Z. BAIK, D. SCHEY, R. - **The Role of Cannabinoids in Regulation of Nausea and Vomiting, and Visceral Pain**. Neurogastroenterology and Motility Disorders of the Gastrointestinal Tract. Vol. 17, 9 (2015), p. 1-9.
- (23) BROWER, V. - **New Pain Drugs in Pipeline, but Challenges to Usage Remain**. JNCI News Oxfordjournals. Vol. 104, 7 (2012), p. 503-505.
- (24) CAMPBELL, F. *et al.* - **Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review**. BMJ. Vol. 323 (2001), p. 1-6.
- (25) OLIVEIRA, A. - **Novas Perspectivas: Dor Neuropática**. In: CALVACANTI, I. CANTINHO, F. ASSAD, A., Medicina Perioperatória, Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2006, ISBN: 85-98045-04-7. p. 1159-1160.

- (26) CAMPBELL, F. *et al.* - **Revisión: los cannabinoides y la codeína ejercen efectos similares sobre el del dolor pero los cannabinoides generalmente producen efectos secundarios psicotrópicos.** EBM. Vol. 1 (2002), p. 126-127.
- (27) BEAULIEU, P. *et al.* - **Medical cannabis: considerations for the anesthesiologist and pain physician.** Canadian Anesthesiologists' Society. Vol. 63, 5 (2016), p. 608-624.
- (28) STEPHANIE, E. *et al.* - **Pharmacokinetics of Cannabis in Cancer Cachexia-Anorexia Syndrome.** Clinic Pharmacokinet ADIS. Vol. 55, 7 (2016), p. 807-812.
- (29) GODSEY, J. GRUNDMANN, O. - **Review of Various Herbal Supplements as Complementary Treatments for Oral Cancer.** Journal of Dietary Supplements. Vol. 13, 5 (2016), p. 538-550.
- (30) CAFFAREL, M. *et al.* - **Cannabinoids: A new hope for breast cancer therapy?** Cancer Treatment Reviews. Vol. 38 (2012), p. 911-918.
- (31) RAMOS, J., BIANCO, F. - **The role of cannabinoids in prostate cancer: Basic science perspective and potential clinical applications.** Indian Journal of Urology: IJU: Journal of the Urological Society of India. Vol. 28, 1 (2012), p. 9-14.
- (32) DANDO, I. *et al.* - **Cannabinoids inhibit energetic metabolism and induce AMPK-dependent autophagy in pancreatic cancer cells.** Cell Death and Disease. Vol. 4 (2013), p. 664-674.
- (33) UNIVERSITY OF CALIFORNIA, San Diego – **Synthetic cannabinoid may be used as brain cancer treatment.** [Em linha] Laboratory Equipment. [Consult. 7 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL: <http://www.laboratoryequipment.com/news/2012/09/synthetic-cannabinoid-may-be-used-brain-cancer-treatment> >.
- (34) **A study of Dexanabinol in combination with chemotherapy in patients with advanced tumors.** [Em linha] Clinical Trials.gov [Consult. 7 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02423239?term=Dexanabinol&rank=1> >.
- (35) **ETS2101 is a drug that targets cancer cells' ability to resist their own self destruction mechanism. 'Apoptosis' is the process of programmed cell death that is present in all cells but has been switched off in malfunctioning cancer cells.** [Em linha] e-Therapeutics [Consult. 7 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL: <http://www.etherapeutics.co.uk/pipline/ets2101/>>

(36) KOGAN, N. *et al.* - **A Cannabinoid Anticancer Quinone, HU-331, is more potent and less cardiotoxic than doxorubicin: A comparative in vivo study.** The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 322, 2. (2007) 646-653.

(37) KOGAN, N. *et al.* - **A Cannabinoid Anticancer Quinone, HU-331, is more potent and less cardiotoxic than doxorubicin: A comparative in vivo study.** The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 322, 2. (2007) 646-653.

(38) REGAL, K., MERCER, S., DEWEESE, J. - **HU-331 is a catalytic inhibitor of topoisomerase II.** Chemical Research in Toxicology. Vol. 27, 12 (2014), p. 2044-2051.