

Uso da *Cannabis sativa* no Tratamento de Doenças Neoplásicas: Uma Visão Biomédica

Francieli da Silva Cebulski¹, Cleverson Antonio Ferreira Martins²

Resumo

A *Cannabis sativa* possui propriedades terapêuticas verificadas em vários contextos. Já existem produtos e medicamentos à base de *Cannabis sativa* disponíveis no mercado internacional, visto que a segurança e eficácia do tratamento é comprovada por estudos e pesquisas. A grande dificuldade é encontrar um equilíbrio entre seus efeitos benéficos e seus efeitos adversos, que podem ocorrer em uso crônico e altas doses.

A utilização terapêutica da planta ou dos seus derivados é conhecida há muitos anos, no entanto, o estudo das suas propriedades, dos seus análogos e dos receptores canabinóides (CB1 e CB2) e as enzimas envolvidas no seu metabolismo é muito recente. Após a descoberta dos canabinóides endógenos os estudos científicos focaram-se na investigação do seu potencial clínico. Os principais canabinóides presentes na *Cannabis sativa* são o Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC), responsável pelos efeitos psicoativos da planta, e o canabidiol (CBD), o canabinóide considerado não psicotrópico muito pesquisado ultimamente.

É importante que as pesquisas sobre a planta continuem para que possa ser descoberta uma forma de extinguir os efeitos negativos da erva e favorecer muitos pacientes com seu uso terapêutico. A ênfase deste estudo foi o uso da *Cannabis sativa* no auxílio ao tratamento de pacientes com câncer, visto que é uma das patologias com maior índice de mortalidade da atualidade.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*, canabidiol. Quimioterapia. Tetraidrocanabinol.

1 Introdução

A *Cannabis sativa* é uma planta da família *Canabaceae* (Honório), cultivada em muitas regiões do mundo, conhecida popularmente no Brasil como maconha (HONÓRIO *et al.*, 2006).

A primeira utilização da planta de forma documentada foi por volta de 2300 a.C., pelo chinês Chen Nong, classificada por ele como um dos “supremos elixires da imortalidade” era utilizada no tratamento de muitas doenças como constipação intestinal, dores, malária, expectoração, epilepsia, tuberculose, depressão, nos sintomas psiquiátricos como: hipnótico e tranquilizante no tratamento de ansiedade, mania e histeria. A *Cannabis sativa* é uma planta complexa, contendo muitos canabinóides na sua composição, e cada um tem uma ação distinta, sendo que alguns tem capacidade de alterar o efeito do outro. O canabidiol (CBD), de acordo com alguns estudos, não contém efeitos psicotrópicos, ele diminui a ansiedade, traz sensação de bem-estar generalizado e ajuda na concentração. Além de ser eficiente como medicamento, o CBD reduz os efeitos do delta-9-tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) (MELO *et al.*, 2016; CRIPPA *et al.*, 2010).

Por muito tempo, assumiu-se que os canabinóides exerceram seus efeitos perturbando as propriedades biofísicas das membranas biológicas, devido a sua natureza lipofílica. Isso mudou quando o primeiro receptor de membrana específicos de canabinóide foi caracterizado e clonado.

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Endereço eletrônico para correspondência: francebulski@hotmail.com

2 Farmacêutico, Professor Doutor da Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Endereço eletrônico para correspondência: Cleverson A. F. Martins, cleverson.afm@gmail.com

Esta descoberta impulsionou a investigação científica sobre os canabinóides, o que constitui atualmente um campo muito ativo na biomedicina (CAFFAREL *et al.*, 2012).

O uso terapêutico ainda é limitado, em muitas regiões seu consumo é ilegal e não é tão fácil para os pacientes ter acesso a droga, pois a grande dificuldade de seu uso é alcançar a proporcionalidade entre os efeitos benéficos da planta e os efeitos adversos, causados pelo uso crônico e altas doses. Seu uso terapêutico hoje consiste na sua ação broncodilatadora, no alívio de dores e espasmos musculares, em convulsões epiléticas, na diminuição da pressão intraocular do glaucoma, no aumento do apetite, no ganho de peso e no alívio de náuseas e vômitos relacionados a pacientes que fazem terapia contra câncer e AIDS (MAYER *et al.*, 2014).

O objetivo deste estudo foi revisar os avanços farmacológicos sobre o uso terapêutico da *Cannabis sativa* no tratamento de doenças, principalmente no tratamento de câncer.

2 Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura sobre o uso da *Cannabis sativa* no tratamento do câncer, onde as bases de dados consultadas foram: Scielo, Bireme, Pubmed, Google acadêmico e para selecionar os artigos e textos foram utilizados como os seguintes descritores: *Cannabis sativa*, canabidiol, quimioterapia e tetrahidrocanabinol. O período da pesquisa bibliográfica foi realizado entre agosto de 2016 e setembro de 2016, e a revisão contou com trabalhos dos últimos dez anos.

3 Discussão

3.1 *Cannabis Sativa*

Cannabis sativa é cultivada em várias regiões do mundo, o chinês Chen Nong já mencionava seu uso no tratamento de doenças por volta de 2300 a.C. onde era considerada por ele como um “supremo elixir da imortalidade”, a planta feminina era considerada como portadora da energia yin e a planta masculina considerada portadora da energia yang. No entanto, seu uso medicinal ficou mais popular em torno do século XIX por causa do físico inglês William B. O’Shaughnessy (FRAZZETTO, 2003; ZUARDI, 2008).

É uma planta anual e dióica, com caules verticais e ramificados na base, suas folhas são ligadas por um pecíolo, são lanceolados e serradas na borda, no seu crescimento é observado um dimorfismo sexual. Dessa maneira, as plantas masculinas são diferentes das femininas por apresentarem um porte superior, ramos mais finos e folhas mais lanceoladas. Sua altura pode variar de um a cinco metros, quando cultivada em circunstâncias favoráveis. Em contrapartida, as plantas femininas são menores e suas flores formam espigas de glomérulos contraídas, mesmo sendo menores a maior porcentagem de compostos psicoativos encontram-se nas plantas femininas (RAYMUNDO *et al.*, 2007; FRAZZETTO, 2003).

Alguns fatores ecológicos interferem em seu desenvolvimento, por exemplo, a fertilidade do terreno, a temperatura, já que se desenvolve melhor em climas temperados e tropicais, e a latitude, além das condições genéticas da planta. A concentração de canabinóides na *Cannabis sativa* é uma função de fatores genéticos e ambientais, mas outros aspectos causam diferenças no conteúdo psicoativo da planta, tais como, o tempo de cultivo (maturação da planta) e tratamento da amostra (secagem, estocagem, extração e condições de análise) (HONÓRIO *et al.*, 2006).

Já foi utilizada para várias finalidades, na fabricação de papel, de cordas, tecidos, das sementes é possível retirar óleo usado na confecção de sabão, tintas ou óleo comestível. Normalmente esta planta é tragada, mas também pode ser ingerida. Se o consumo for em forma de cigarros os efeitos são bem mais rápidos, do que a forma ingerida da mesma (RAYMUNDO *et al.*, 2007).

3.1.1 Canabinóides

Apesar de existirem mais de 60 substâncias na maconha, as chamadas fitocanabinóides, as duas mais estudadas para usos medicinais são o Δ^9 -THC e CBD. Quando foi iniciado os estudos de suas atividades e ações sobre os neurônios, foi identificado os receptores canabinóides (RC), mostrando que existe afinidade entre os receptores e os compostos e então uma série de descobertas vem revolucionando a farmacologia dos canabinóides (MAYER *et al.*, 2014; KRAMER, 2015).

Os compostos identificados nas plantas do gênero *Cannabis sativa*, são chamados de canabinóides, devido aos efeitos associados aos receptores canabinóides (CB1 e CB2 no sistema nervoso central). Os canabinóides de origem natural e origem vegetal são chamados fitocanabinóides. Consequentemente, endocanabinóide é o nome dado a canabinóides de origem natural não vegetal presentes endogenamente e produzidos por estimulação fisiológica, ou seja moléculas encontradas naturalmente e produzidas pelo corpo. Assim sendo, diferenciam-se os canabinóides endógenos, que participam de processos fisiológicos, dos canabinóides exógenos, que podem ser fitocanabinóides ou canabinóides sintéticos (PAMPLONA, 2014).

Os canabinóides agem em receptores de todo o organismo, com maior concentração no sistema nervoso central (SNC). O cérebro humano produz substâncias com ações parecidas aos fitocanabinóides como o THC, conhecidas como endocanabinóides, tendo como exemplo, a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol. Porém, os canabinóides da planta apresentam diferenças estruturais e farmacológicas sobre aos canabinóides do cérebro, ou seja, o cérebro produz uma espécie de “maconha natural”, mas não significa que os endocanabinóides do cérebro causem os mesmos efeitos observados pelos usuários de maconha (PAMPLONA, 2014).

Os receptores CB1 estão localizados no sistema nervoso central, em regiões que podem mediar muitos dos efeitos que afetam as funções cognitivas, dor e memória de curto prazo (córtex cerebral e hipocampo), controle e coordenação motora (gânglios da base e cerebelo), hipotermia e hiperfagia (hipotálamo). Os receptores CB2 encontram-se no sistema periférico e se conectam com o sistema imunológico (BONFÁ *et al.*, 2008). Estes receptores, juntamente com agonistas

dos receptores de canabinóides endógenos, são conhecidos coletivamente como o sistema endocanabinóide (KRAMER, 2015).

Do ponto de vista celular, endocanabinóides e fitocanabinóides agem em receptores canabinóides (CB1) amplamente expressos no cérebro, ocasionando a diminuição da liberação de neurotransmissores e diminuindo a excitação neuronal. Contudo, conforme a região cerebral em que os endocanabinóides são produzidos, eles dão origem a efeitos fisiológicos dissemelhantes. Algumas das funções conhecidas são, a título de exemplo, regulação de temperatura corporal, regulação do apetite, redução do limiar de dor e modulação de processos cognitivos. Já os fitocanabinóides da maconha, com ação indiscriminadamente em todas as regiões cerebrais onde os receptores CB1 são expressos, propendem a causar efeitos complexos, englobando todas estas funções cerebrais, e outras. É famosa a “tétrade” de efeitos canabinóides, incluindo efeitos de analgesia, hipotermia, sedação e catalepsia, principalmente em doses altas. A maconha não é constituída somente de moléculas que atuam em receptores CB1, integrando compostos serotoninérgicos, esteróides, flavonóides, alcalóides terpenos e outros que ainda são alvo de intensas pesquisas farmacológicas (PAMPLONA, 2014).

No caso, dos receptores CB2 ao contrário do que ocorre com os receptores CB1, agonistas dos receptores CB2 não produzem respostas psicoativas, porém podem suprimir a função imunológica (PINTO *et al.*, 2015).

Os compostos canabinóides são utilizados na composição de medicações para ajudar no tratamento de quimioterapia, por exemplo, para diminuir as náuseas geradas ao longo do tratamento. Outra ação biológica é a analgésica, alguns compostos canabinóides possuem eficiência e potência correspondentes à morfina ou até mesmo maior, possivelmente mediadas pelo bloqueio da neurotransmissão nas vias nociceptivas. Os canabinóides também apresentaram ação como agentes antitumorais fundamentado em experiências executadas tanto em cultura de células e em animais com câncer (HONÓRIO *et al.*, 2006; GUZMÁN, 2006).

Apesar de apresentar uso restringido por ter diversos efeitos colaterais desencadeados pelo uso desta droga, principalmente os efeitos psicotrópicos, é evidente que os compostos canabinóides têm o potencial de produzir efeitos terapêuticos (MAYER *et al.*, 2014).

3.1.2 Delta-9-tetrahidrocanabinol

O primeiro evento reconhecido de isolamento de um princípio ativo da *Cannabis sativa*, o Δ^9 -THC, foi em 1964 por Gaoni e Mechoulam. Na década de 70, vários compostos canabinóides foram separados e sintetizados. O Δ^9 -THC, usado como antiemético e como estimulante de apetite; o Δ^8 -THC, classificado como mais barato que o Δ^9 -THC para aquisição e de acordo com estudos de características antieméticas tão boas quanto o Δ^9 -THC, mas não é vendido por motivos exclusivamente comerciais (HONÓRIO *et al.*, 2006).

O Δ^9 -THC atua nos receptores CB1 e CB2 e fixa-se com igualdade nos dois receptores, os outros canabinóides expressam melhor ou menor atração por um ou outro. Como não há

fitocannabinóides no encéfalo, a presença de receptores implicaria que alguma substância endógena se agruparia a eles. Assim, foi isolada uma molécula muito similar ao $\Delta 9$ -THC que recebeu o nome de anandamida (N-aracdonil-etanolamina), que tem potência inferior e sua ação dura menos no encéfalo comparada ao $\Delta 9$ -THC (BONFÁ *et al.*, 2008).

O $\Delta 9$ -THC causa uma série de reações que vão resultar na abertura dos canais de potássio e fechamento dos canais de cálcio, ocasionando uma diminuição na liberação de muitos neurotransmissores, por isso contém um espectro muito grande de ações (MAYER *et al.*, 2014). A consequência dessa relação depende do tipo de célula ligante e de outras moléculas que podem disputar pelos sítios de ligação desse receptor. Há vários tipos de agonistas para os RC e estes podem ser identificados segundo dois fatores: a potência de interação com o RC, que estabelece a dose efetiva do fármaco e a eficiência, que demonstra a ampliação máxima do sinal que esses fármacos transmitem às células (BONFÁ *et al.*, 2008).

3.1.3 Canabidiol

As expectativas com relação ao uso do CBD como promissora opção terapêutica se deve à ausência de efeitos psicoativos e na cognição, segurança, boa tolerabilidade, ensaios clínicos com resultados positivos e o amplo espectro de ações farmacológicas (CRIPPA *et al.*, 2010).

O CBD de início foi considerado não psicoativo, isto é, desprovido de efeitos cerebrais. Apesar de que, hoje se saiba que isso não é verdade, acontece que o CBD isolado não causa os efeitos euforizantes do THC e equilibra alguns efeitos adversos que o THC isolado desenvolve, por exemplo, com relação aos danos de memórias e reduz a susceptibilidade à psicose. Por isso, métodos farmacológicos modernos tem-se concentrado na utilização de uma combinação de THC e CBD em variadas proporções, em detrimento ao uso de THC puro, como acreditava anteriormente. THC puro por via oral pode causar taquicardia, disforia, sintomas psicóticos, sedação física e mental em indivíduos saudáveis. Por outro lado, de forma comparativa, CBD oral até 600 mg foi considerado seguro e bem tolerado (PAMPLONA, 2014).

3.2 Medicamentos a base de *Cannabis sativa*

Os avanços observados nos estudos das áreas farmacológicas e químicas ultimamente possibilitaram a síntese de canabinóides ativos puros, que se destacam por possuírem composição, estabilidade e dose precisamente conhecidas, em confronto à *Cannabis sativa in natura*, que contém efeitos e composição variada. A desvantagem do composto sintético diz respeito aos altos custos de fabricação comparado aos seus equivalentes de extração simples a partir do vegetal. Estes custos acabam sendo transferidos para o consumidor, que pode dificultar o acesso ao tratamento em alguns casos (BONFÁ *et al.*, 2008).

Existe uma variedade de canabinóides dos quais o potencial terapêutico está em investigação. As classes estudadas envolvem agonistas e antagonistas dos receptores canabinóides, inibidores

de recaptção ou degradação que eleva os níveis endógenos dos canabinóides, moduladores alostéricos que fazem uma regulagem fina dos receptores, além de extratos padronizados contendo fitocannabinóides. Alguns destes compostos se encontram em fase de testes clínicos, sendo que poucos deles já estão disponíveis comercialmente para uso terapêutico (PINTO *et al.*, 2015)

Alguns medicamentos produzidos com origens em compostos canabinóides são: o Marinol® (Dronabinol, Δ^9 -THC), desenvolvido pelo laboratório Roxane (Columbus-EUA) e sua variação estrutural nabilona (Cesamet®) (Nabilone), desenvolvido pelo laboratório Eli Lilly (Indianópolis-EUA), desenvolvidos para ativar diretamente os receptores CB1 e foram bem sucedidos, constituindo estratégias clinicamente já disponíveis. Esses medicamentos são indicados para o tratamento das náuseas causada pela quimioterapia durante tratamento do câncer (HONÓRIO *et al.*, 2006).

O Sativex® é outro medicamento de origem canabinóide que contém concentrações controladas de THC e CBD, produzido com alto teor de THC (Tetranabinex®) e alto teor de CBD (Nabidiolex®), que é um extrato hidro-alcoólico, administrado na forma de spray oral, possibilita a absorção pela mucosa bucal, que é melhor do que a ingestão oral por permitir maior flexibilização e individualização da dose, de acordo com a tolerância individual. Normalmente usa-se o Sativex® cerca de 8-12 vezes por dia, o equivalente a uma dose diária de 20-30 mg de THC e CBD. Por ser de origem hidro-alcoólica é comum haver irritação temporária no local de aplicação, e uma quantidade considerável dos pacientes relata efeitos similares ao da maconha, mas com duração menor. Não há evidências de que o Sativex® tenha sido usado em abuso pelos pacientes que o utilizaram clinicamente, sendo que uma leve tontura foi o efeito adverso mais relatado (PAMPLONA, 2014).

Na Holanda, desde 2003 uma linhagem padronizada de *Cannabis sativa* conhecida como Bedrocan® era fornecida por farmácias autorizadas e inicialmente indicada para vômitos associados à quimioterapia, perda de peso e dor neuropática associado ao HIV/AIDS. Variedades de Bedrocan® já foram estudadas com resultados positivos em dor crônica, glaucoma e esclerose múltipla. Estudos epidemiológicos tem mostrado que cerca de 10 a 15% dos pacientes com dor crônica usam maconha para reduzir a dor, melhorar o humor e a qualidade do sono. O Bedrocan® é essencialmente uma maconha padronizada, os pacientes podem fumar, vaporizar, ou usar na preparação de comestíveis de base oleosa (manteigas, por exemplo). Para administração por via pulmonar, é sugerido que se evite a inalação de fumaça, substituindo o uso de cigarros de maconha pela utilização de vaporizadores, pois pela temperatura que é submetida a maconha (cerca de 250°C) se amplia a volatilização de compostos canabinóides, sem produzir grande parte dos compostos cancerígenos associados à combustão. O vaporizador mantém a mesma farmacocinética do THC no plasma, com expressiva redução da quantidade de CO inalado (PINTO *et al.*, 2015).

3.3 O Câncer

O câncer é considerado um agrupamento de mais de 100 doenças que consiste no desenvolvimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos e podem se proliferar para

outros locais do corpo, que dividem-se rapidamente e normalmente são agressivas e incontrolláveis, dando origem a formação de tumores, neoplasias malignas ou um tumor benigno, que é uma aglomeração de células em um único local, que proliferam devagar e aparentam as células do tecido original, dificilmente causam risco de vida. Existem vários tipos de câncer, cada um refere-se aos vários tipos de células do corpo, por exemplo, o carcinoma, que tem gênese em tecidos epiteliais como pele, mucosa ou o sarcoma, que tem gênese em tecidos conjuntivos como o osso, músculo ou cartilagem (GUERRA *et al.*, 2005).

O câncer tem se caracterizado como um grande problema de saúde pública pela alta prevalência tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. É uma das patologias que mais matam na atualidade, por isso as pesquisas e buscas por tratamentos menos invasivos, mas ao mesmo tempo eficazes. O seu desenvolvimento tem origens variadas, desde fatores genéticos até a relação dos hábitos e costumes com os diferentes ambientes relacionados ao ambiente natural, ambiente ocupacional, ambiente de consumo, ambiente social e cultural (CASTRO FILHA *et al.*, 2016).

Pode-se também distinguir o tipo de câncer por sua rapidez de proliferação das células e a capacidade de invasão dos tecidos e órgãos próximos ou distantes, as chamadas metástases. O câncer pode ter origem em vários locais do corpo, mas alguns órgãos são mais afetados, como: pulmão, mama, colo do útero, próstata, cólon e reto (intestino grosso), pele, estômago, esôfago, medula óssea (leucemias) e cavidade oral (boca). Cada órgão pode ser afetado por tipos diferenciados de tumor, menos ou mais agressivos (O CÂNCER, 2016).

O diagnóstico e tratamento de variados tipos de câncer, em todas as idades, tiveram muitos avanços ultimamente. O diagnóstico precoce junto com atuais métodos terapêuticos (radioterapia, quimioterapia, cirurgia e transplante de medula óssea) têm permitido níveis de sobrevivência maiores. Destaca-se também a relevância do permanente aparecimento de medicações quimioterápicas com maior eficiência e a aplicação do planejamento conciliado de drogas. Com o surgimento de técnicas terapêuticas menos tóxicas, o câncer no futuro se tornará um tipo de doença crônica que vários dos pacientes manifestaram conforme avança a sua idade (GUERRA *et al.*, 2005).

Existem outros pontos de vista que requerem atenção, como o método de liberação de drogas no Brasil ainda necessita se amplificar, para integrar a autorização provisória e relativa de novas medicações que demonstram reais e assegurados resultados nas fases iniciais, entretanto em fases mais avançadas precisam de mais estudos para liberação permanente. As taxas de mortalidade do câncer ainda são altas, cada novidade na área terapêutica causa esperança de maior tempo de sobrevivência e de melhor qualidade de vida aos pacientes (CÂNCER, 2004).

3.4 Ação dos canabinóides associados à quimioterapia e em células neoplásicas

Já está bem estabelecido que os canabinóides têm características antieméticas que podem ajudar muito nos sintomas relacionados a quimioterapia. Foi realizada uma pesquisa em Rambam Health Care, em Israel, feita em pacientes com uma autorização para utilização da planta durante o

tratamento quimioterápico da doença, que tinha como finalidade avaliar as vantagens e os efeitos colaterais do uso de *Cannabis sativa* em pacientes com câncer. Os pacientes que fizeram uso do composto relataram uma eficácia superior do extrato da planta do que de produtos sintéticos da mesma. Apesar disso, praticamente todo o estudo foi realizado com produtos sintéticos. Foram feitas duas entrevistas com questionários sobre sintomas e efeitos colaterais, a primeira no dia que receberam a autorização e a segunda entre seis e oito semanas depois. Dos 211 pacientes da primeira entrevista, somente 131 fizeram a segunda entrevista, 25 deles cessaram o tratamento após menos de uma semana. Todos os sintomas relacionados com o tratamento apresentaram melhora significativa. Não foram observados efeitos colaterais relevantes, a não ser com relação a memória, reduzindo em pacientes com uso de *Cannabis sativa* prolongado. Os efeitos positivos em sintomas relacionados ao câncer foram baseados pela confiança em auto-relatos variáveis (BAR-SELA *et al.*, 2013).

Estudos e pesquisas realizados nos últimos anos, sustentam que os canabinóides possuem atividade anticâncer, estes compostos exercem função anti-proliferativa, pró-apoptótica, antimigratória e ações anti-invasivas em um amplo espectro de células cancerígenas. Além disso, crescimento tumoral, angiogênese e metástase são dificultados pelos canabinóides em xenotransplante, baseado em ratos de laboratório com câncer geneticamente modificados (CAFFAREL *et al.*, 2012).

Os canabinóides destroem células neoplásicas, sem acometer significativamente as células não neoplásicas. Seu uso em ratos demonstrou inibição do crescimento de vários tipos de tumores, como: xenoenxertos, incluindo o carcinoma do pulmão, glioma, epiteloma, na tireóide, de pele, pancreático, carcinoma, linfoma e melanoma. Esta ação foi revelada por muitas abordagens bioquímicas e farmacológicas, principalmente por determinação da expressão do receptor de canabinóide nos tumores e utilizando agonistas e antagonistas seletivos dos receptores dos canabinóides (GUZMÁN, 2006).

Uma pesquisa sobre ação antitumoral canabinóide concentrou-se em tumores cerebrais malignos (gliomas). Gliomas dispõem um conjunto de tumores primários heterogêneos do sistema nervoso central (SNC) provenientes de células gliais, eles são a maioria dos tumores primários malignos do SNC e suas taxas de morbidade e mortalidade são altas. Glioblastoma é o glioma mais constante e perigoso, apesar dos avanços no diagnóstico e das novas formas de tratamento seu prognóstico continua complicado, por isso novas oportunidades para o desenvolvimento de terapias efetivas para gliomas malignos são necessárias (SILVA *et al.*, 2010).

O estudo foi feito de início com administração local de THC, WIN-55212-2 ou o agonista canabinóide sintético, CB2 JWH-133 que diminuiu o tamanho dos tumores gerados por inoculação intracranial de uma linha de células de glioma em ratos. Os estudos complementares em xenoenxertos de tumores ocasionados pela injeção subcutânea de células de glioma em ratos imunodeficientes, demonstrou diminuição do crescimento de tumores derivados não apenas a de uma linha de células de glioma, mas também a partir de células de glioblastoma multiforme. A inibição do crescimento de células de glioma, se dá, pela ligação aos seus RC específicos na superfície de células tumorais, articulando as vias fundamentais de sinalização celular, restringindo a proliferação de células

de tumor por ao menos dois mecanismos: um processo de morte celular programada chamado apoptose e uma diminuição da vascularização do tumor e, portanto, o sangue. Surpreendentemente, as células cerebrais normais não são afetadas, favorecendo o conceito de que os receptores de canabinóides regulam os percursos de sobrevivência celular e morte celular de maneira distinta entre células neoplásicas e não neoplásicas (GUZMÁN, 2006).

Com base nestes achados pré-clínicos, foi realizado em ensaio clínico piloto de fase I em que 9 doentes com glioblastoma multiforme recorrente receberam THC intratumoral. A terapia padrão (cirurgia e radioterapia) nestes casos tinham falhado e havia evidências de progressão tumoral. Foi avaliada a ação do THC sobre o tempo de sobrevivência e vários parâmetros de células tumorais e foi feito um escalonamento de doses para a administração de THC. A sobrevivência média do grupo desde o começo da administração de canabinóides foi de 24 semanas (IC 95%: 15-33). O THC diminuiu a proliferação de células tumorais (como determinado por imunomarcagem Ki 67) e aumento da apoptose de células tumorais. (Tal como determinado por imunocoloração com caspase active 3) quando administrado a 2 doentes. (GUZMÁN, 2006).

A ação dos compostos canabinóides também foi estudada no tratamento do câncer de mama, que é uma doença resultante da multiplicação de células anormais da mama, que forma um tumor. Há vários tipos de câncer de mama, alguns se desenvolvem rapidamente, outros não. É o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do câncer de pele, o câncer de mama responde por cerca de 25% dos casos novos a cada ano (CASTRO FILHA *et al.*, 2016).

Alguns tumores neste tipo de câncer continuam resistentes à terapias convencionais. Existem vários testes expressivos que demonstram que canabinóides têm ação anti-tumoral em modelos pré-clínicos de câncer de mama. Esta ação anti-tumoral é produzida pelo bloqueio de várias características de câncer (proliferação de células cancerosas, metástase e angiogênese), ao invés do direcionamento de um processo sozinho e os compostos mostraram-se efetivos e seguros (CAFFAREL *et al.*, 2012).

Para o câncer de cólon e reto, já existem evidências sobre a ação dos canabinóides. Esse tipo de câncer abrange tumores que acometem um segmento do intestino grosso (o cólon) e o reto. Grande parte desses tumores se inicia a partir de pólipos, lesões benignas que podem crescer na parede interna do intestino grosso. Os estudos realizados para esse câncer, demonstram que CBD inibe seletivamente o crescimento de células neoplásicas do câncer do colorretal e dificulta a progressão do câncer do cólon *in vivo*, principalmente através do mecanismo pró-apoptótico e impede o desenvolvimento e o crescimento da carcinogênese do cólon *in vivo* (BORRELLI *et al.*, 2008; O CÂNCER, 2016).

Considerações finais

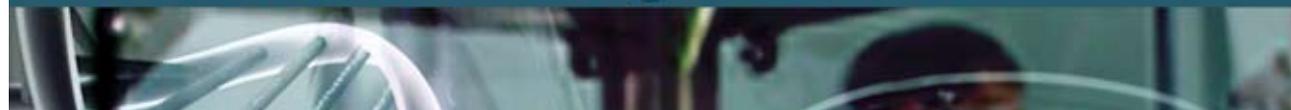
Os dados coletados nesta revisão demonstram que os canabinóides podem, no futuro, ser uma grande importância na opção terapêutica. Os avanços farmacológicos em relação ao uso

terapêutico da *Cannabis sativa* criam uma perspectiva de que os fármacos a base de fitocanabinóides e canabinóides sintéticos possam ser utilizados para auxiliar principalmente o tratamento da dor, além das evidências convincentes de que os canabinóides exercem atividade anti-tumoral agindo no bloqueio de várias funções do câncer como: proliferação de células cancerígenas, metástases e angiogênese.

Entretanto, mais estudos são necessários para confirmar a eficiência e a segurança da utilização desses compostos em pacientes, principalmente pela incidência e a intensidade dos efeitos adversos nos tratamentos de longo prazo, por exemplo, prejuízo de memória de curto prazo, alteração na percepção de tempo, diminuição de foco, falta de coordenação motora e sedação. Por isso, há muitas controvérsias sobre seu uso terapêutico, é necessário aumentar o entendimento sobre a droga e seus mecanismos de ação, a fim de minimizar os efeitos os efeitos colaterais e obter uma resposta terapêutica mais eficiente e beneficiar milhares de pacientes.

Referências

- BAR-SELA, G; VOROBICHNIK, M; DRAWSHEH, S; OMER, A; GOLDBERG, V; MULLER, E. The medical necessity for medicinal cannabis: Prospective, observational study evaluating the treatment in cancer patients on supportive or palliative care. *Hindawi Publishing Corporation. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel.* p.1-8, 2013.
- BONFÁ, L; VINAGRE, O. C. R; FIQUEIREDO, V.N. Uso de Canabinóides na Dor Crônica e em Cuidados Paliativos. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, Vol.58, No.3, p.267-279, 2008.
- FRAZZETTO, G. Does marijuana have a future in pharmacopeia? *Embo Rep*, 4(7): 651-653, 2003.
- BORRELLI, F; PAGANO, E; ROMANO, B; PANZERA, S; MAIELLO, F; COPPOLA, D; PETROCELLIS, L; BUONO, L; ORLANDO, P; IZZO, A.A. Colon carcinogenesis is inhibited by the TRPM8 antagonist cannabigerol, a Cannabis derived non-psychotropic cannabinoid. *Carcinogenesis*, vol.35, no.12, p.2787-2797, 2014.
- CAFFAREL, M.M; ANDRADAS, C; GÓMEZ, P. E; GUZMÁN, M; SÁNCHEZ, C. Cannabinoids: A new hope for breast cancer therapy? *Elsevier. Dept. Biochemistry and Molecular Biology I, School of Biology, Complutense University- Cibernet-irycis. Madrid, Spain.* p.1-8, 2012.
- CÂNCER. Câncer no Brasil: Presente e futuro. *Rev. Assoc. Med. Bras.* Vol.50, no.1; São Paulo, 50(1): p.1-20, 2004.
- CASTRO FILHA, L.G.J; MIRANDA, P.K.A; MARTINS JÚNIOR, F.F; COSTA, A.H; FIQUEIREDO, V.F.R.K; OLIVEIRA JÚNIOR, S.N; GARCIA, S.B.J. Influências do exercício físico na qualidade de vida em dois grupos de pacientes com câncer de mama. *Rev. Bras. Ciênc. Esporte*, vol.38 no.2. Porto Alegre. p.107-114, 2016.
- CRIPPA, S.A.J; ZUARDI, W. Z; HALLAK, C.E.J. Uso terapêutico dos canabinóides em psiquiatria. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, vol. 32, Supl I, p.56-66, 2010.
- GUERRA, R.M; GALLO, M.V.C; MENDONÇA, S.A.G. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 51(3): p 227-234, 2005.
- GUZMÁN, M. Cannabinoids: potential antitumoral agents? *Cannabinoids*. Department of Biochemistry and Molecular Biology I, School of Biology, Complutense University, Madrid, Spain. *Cannabinoids*; Vol 1, No 2, p.15-17, 2006.
- HONÓRIO, M.K; ARROIO, A; SILVA, F.B.A. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis Sativa. *Quim. Nova*, Vol. 29, No.2, p.318-325, 2006.



KRAMER, L.J. Medical marijuana for cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. vol.65, number 2, p.109-122, 2015.

LESSA, A.M; CAVALCANTI, L.I; FIGUEIREDO, V.N. Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain. *Rev. Dor. São Paulo*, 17(1), p.47-51, 2016.

MAYER, S.L; NUNES, T.K; MARQUES, M.O; MACÊDO, L.C. Ação da cannabis sativa no combate à êmese provocada pelos antineoplásicos. *Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança*. 13(1): p.112-19, 2015.

MELO L.A; SANTOS A.O. O uso do Canabidiol no Brasil e o posicionamento do Órgão Regulador. *Revista Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*. 5(2): p.43-56, 2016.

O CÂNCER. Disponível em http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322. Acesso em 06/09/2016.

PAMPLONA, A.F; Quais são e pra que servem os medicamentos à base de *Cannabis*? *Revista da Biologia* 13(1): p28–35, 2014.

PINTO, S.W; CIPRIANO, F.T.V; Uso terapêutico de canabinoides: perspectivas e implicações no contexto forense. *Acta de Ciências e Saúde*. Vol.01, No.04, p13-34, 2015.

RAYMUNDO, G.P; SOUZA, K.R.P. Cannabis sativa L.: Os prós e contras do uso terapêutico de uma droga de abuso. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, ano 3, nº 13, 2007.

SILVA, S.A; OLIVEIRA, R.T; MAMANI, B.J; MALHEIROS, F.M.S; PAVON, F.L; SIBOV, T.T; AMARO JUNIOR, E; GAMARRA, F.L. Magnetohipertermia para o tratamento de gliomas: estudos experimentais e clínicos. *Einstein*. 8(1): p361-7, 2010.

ZUARDI, W.A. Canabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr*, 30(3): p 271-80, 2008.