



CANNABIS SATIVA L. NO TRATAMENTO DA DOR ONCOLÓGICA

Thaís Arcce Cavagnolli¹, Elenice Stroparo²

Resumo

Cannabis Sativa L. tem sido objeto de pesquisas desde a recente descoberta do sistema endocanabinóide e seus receptores responsáveis pela ação dos múltiplos efeitos terapêuticos desencadeados dos canabinóides, principalmente THC e CBD. Este trabalho apresenta a composição química da Cannabis Sativa L., riscos e benefícios de seu uso e a efetividade na analgesia, de acordo com estudos e aplicações. As pesquisas comprovam os efeitos de analgesia na dor oncológica, onde o tratamento padrão baseia-se no uso de opioides que devido a sua tolerância os pacientes necessitam cada vez mais aumentar a dose para alívio da dor o que apresenta um desafio e perigo culminando em dependência química e abuso. Diante disto, faz-se necessário a busca de tratamentos alternativos para alívio da dor destes pacientes bem como trazer qualidade de vida. A Cannabis apresenta-se como tratamento promissor, porém a alta burocracia, criminalização e alto custo do tratamento dificultam o acesso a esta terapêutica alternativa, no Brasil.

Palavras-chave: Cannabis, câncer, endocanabinóide.

Abstract

Cannabis Sativa L. has been the subject of research since the recent discovery of the endocannabinoid system and its receptors responsible for the action of the multiple therapeutic effects triggered by cannabinoids, mainly THC and CBD. This work presents the chemical composition of Cannabis sativa L., the risks and benefits of its use and effectiveness in analgesia, according to studies and applications. Research proves the effects of analgesia in cancer pain, where standard treatment is mainly based on the use of opioids, which due to their tolerance, patients increasingly need to increase the dose to relieve pain, which presents a challenge and danger, culminating in chemical dependency and abuse. In view of this, it is necessary to search for alternative treatments to alleviate the pain of these patients as well as improve quality of life. Cannabis presents itself as a promising treatment, but high bureaucracy, criminalization and the high cost of treatment make access to this alternative therapy difficult in Brazil.

Keywords: Cannabis. Câncer. Endocannabinoid.

Introdução

O termo câncer refere-se a um conjunto de doenças caracterizada pelo crescimento anormal e desordenado de células do corpo. Tais células sofrem mutações no seu DNA, mutações estas que podem ser herdadas ou adquiridas ao longo da vida. Estas mutações causam instabilidade genômica nos mecanismos que regulam a divisão celular. Os proto-oncogenes controlam a divisão celular, ao sofrerem mutações são convertidos em oncogenes que desregulam o processo de divisão celular levando a um crescimento descontrolado causando alterações malignas. As mutações inativam genes de supressão tumoral que reparam danos causados no DNA e regulam os processos de divisão celular. A transformação de proto-oncogenes em oncogenes e a inativação

1 Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: elenicestroparo@utp.br

2 Farmacêutica, Profa. Dra. Universidade Tuiuti do Paraná. Endereço para correspondência: thaisarcce@gmail.com



de genes de supressão tumoral são as bases da carcinogênese, tais alterações levam a proliferação descontrolada de células cancerígenas (RANG et al., 2020).

O câncer é uma das principais causas de mortalidade do mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a doença é a segunda causa de mortes no mundo, configurando um dos principais problemas de saúde pública mundial. Para o Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), a estimativa para o triênio 2023-2025 é que ocorram 704 mil novos casos de câncer (SANTOS et al., 2023).

Pacientes oncológicos tendem a conviver, além do difícil diagnóstico da doença, com a dor relacionada ao câncer, impactando significativamente na qualidade de vida, que pode ser causada pela quimioterapia, efeitos colaterais de medicamentos, tumor ou dor pós-operatória. Os tratamentos convencionais são os anti-inflamatórios não esteroides e opioides. Porém o uso contínuo de opioides causa tolerância levando a sobredose culminando em dependência química. Assim, na busca por uma melhora na qualidade de vida, a cannabis se apresenta como uma alternativa no tratamento da dor. Este trabalho pretende apresentar a composição química da Cannabis Sativa L., bem como os riscos e os benefícios de seu uso e a efetividade na analgesia, de acordo com estudos e aplicações.

Materiais e Métodos

A revisão de literatura deste trabalho será fundamentada em pesquisas bibliográficas e artigos de publicação nacional e internacional, priorizando aqueles publicados nos últimos 15 anos, utilizando as bases de dados: PubMed, Scielo, Google Acadêmico, ScienceDirect, publicações nos sites do Ministério da Saúde e da Organização Mundial da Saúde (OMS) e revistas eletrônicas. O período de pesquisa ocorrerá entre agosto a novembro de 2023, utilizando as palavras-chave: CANNABIS SATIVA L., câncer, dor, endocanabinóide; utilizadas em diferentes combinações.

Resultados e Discussão

A Cannabis Sativa L. é uma planta herbácea da família Cannabaceae, nativa da Ásia, de fácil adaptação a climas temperados e tropicais, é conhecida também pelos nomes maconha, erva, marijuana, entre outros (CARNEIRO, 2018; PINTO, 2016). Há registros em civilizações antigas do uso medicinal da cannabis para tratamento de dores, inflamações, cólicas, náuseas, entre outras doenças (DONEDA; DORIGON, 2021). Isto se deve a sua variada composição química, mais de 400 compostos, destacando-se os canabinoides, compostos ativos lipossolúveis principais da cannabis, o canabidiol (CBD) e Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006; BORILLE, 2016).

Com a recente descoberta do sistema endocanabinóide estudos e ensaios clínicos sobre a cannabis ganharam notória relevância na comunidade científica pois fármacos atuantes neste sistema apresentam grande potencial terapêutico. O sistema endocanabinóide é de sinalização



lipídica e encontra-se em todo o corpo, atua modulando desenvolvimento celular, imunidade, sistema cardiovascular, êmese, apetite, dor, sono, humor, este sistema inclui os receptores canabinoides CB1 e CB2 (PANTOJA et al., 2022). Estes receptores estão acoplados à proteína G, ambos diferem entre si pela resposta aos ligantes canabinoides. Enquanto CB1 está localizado principalmente no SNC: hipotálamo, hipocampo, cerebelo, implicando em efeitos no controle do apetite, temperatura, memória e na coordenação motora, também em efeitos de recompensa nas vias dopaminérgicas. Também se encontram, com menos expressividade, em células endoteliais, nervos periféricos e adipócitos. Já os receptores CB2 estão principalmente em tecidos linfoides, e para efeitos de analgesia da dor, nas micróglia, células imunológicas de SNC (RANG et al., 2020).

O canabinoide mais abundante na cannabis com efeito psicoativo e o primeiro a ser sintetizado da cannabis é o Δ^9 -THC que se liga aos receptores canabinoides CB1 e CB2 promovendo analgesia, ação antiemética e anestésica a partir de seu metabólito THC 11-oic acid. Já o CBD é depressor e age como antagonista dos receptores CB1 e CB2 promovendo ação ansiolítica, anti-inflamatória, anticonvulsivante e antipsicótica. Ambos canabinoides apresentam vários efeitos e alvos a nível molecular, o que predispõem seu interesse terapêutico, conforme figura 1 (MATIAS et al., 2022; HONORIO; ARROIO; SILVA, 2006).

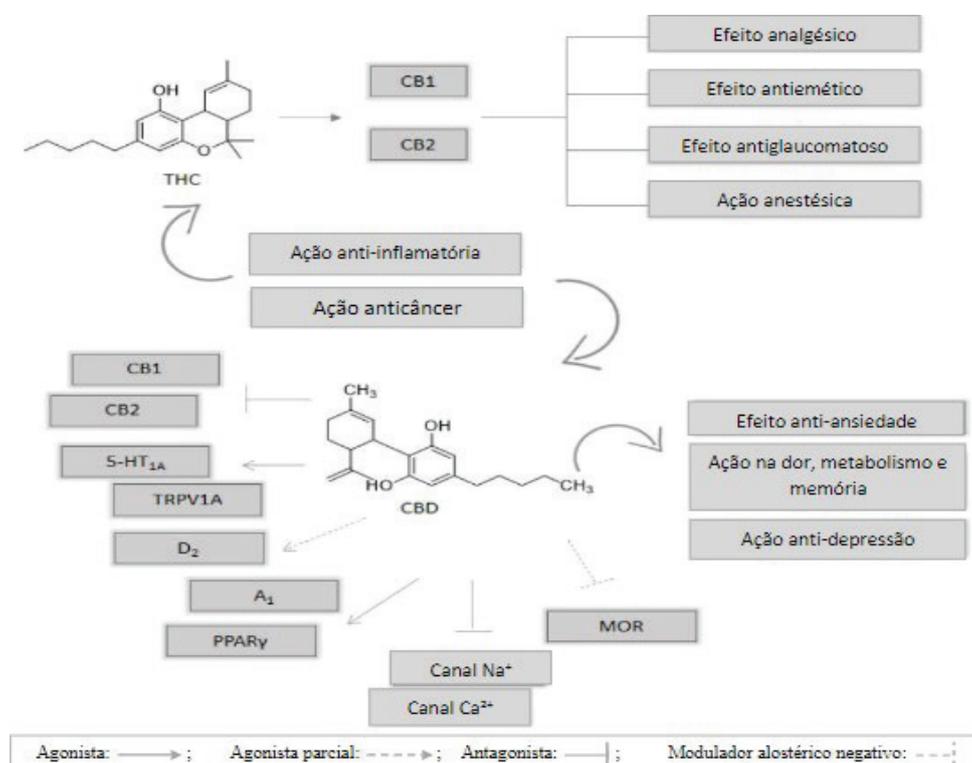


Figura 1- Alvos moleculares para THC e CBD.

Fonte: NIGRO et al., 2021.



O principal componente psicoativo da cannabis, Δ^9 -THC, além da analgesia, é sugerido para estimulação do apetite, manutenção de peso de pacientes oncológicos bem como na diminuição de náuseas e vômitos provenientes do tratamento quimioterápico. Entretanto tal tratamento apresenta efeitos colaterais de relevância como: alucinações, disforia, sonolência, alterações de sentido, todos efeitos a nível de sistema nervoso central. O outro componente não psicoativo principal da cannabis, CBD, além da analgesia, apresenta amplo espectro farmacológico com ação imunossupressora, tratamento de câncer, ansiedade, náuseas, nos sintomas de epilepsia, esquizofrenia, distúrbios do sono, isquemias, diabetes, entre outros. Estes dois principais canabinoides, Δ^9 -THC e CBD, atuam como antagonistas altamente competitivos, a medida que Δ^9 -THC gera um estado de euforia, CBD bloqueia e inibe o senso de humor, o que reduz os efeitos psicoativos do Δ^9 -THC (MATOS et al., 2017). Contudo, para atenuação de tais efeitos adversos, a síntese e manipulação destes componentes canabinoides principais podem controlar os efeitos psicoativos indesejáveis, adaptando as moléculas para maximizar os efeitos desejados as necessidades clínicas (PINTO, 2016).

A Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP) conceitua dor como sendo “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita nos termos de tal lesão.” O câncer ocasiona dor no paciente por diferentes meios: pelo próprio tumor, dor pós-operatória, efeitos da quimioterapia e radioterapia (PASCUAL et al., 2018). A dor configura um dos medos dos pacientes oncológicos pois esta implica diretamente na diminuição da qualidade de vida, provocando sintomas emocionais como ansiedade e depressão, além de afetar o sono (PANTOJA et al., 2022).

O tratamento padrão para dor oncológica obedece a escada analgésica, baseada na intensidade da dor apresentada pelo paciente, proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), primeiro degrau dor leve, o tratamento baseia-se na administração dos anti-inflamatórios não esteroides (AINES), segundo degrau dor moderada, administração de opioides fracos associados aos AINES e dor forte no terceiro degrau sugere a administração de opioides fortes associados ou não aos AINES (HOSPITAL, 2012). Os opioides são ótimos analgésicos, porém o uso contínuo destes apresenta altos riscos a saúde, como alto risco de tolerância o que leva a dependência química, abuso de substância e riscos de efeitos adversos graves (MATIAS et al., 2022). Nesse contexto, a cannabis surge como alternativa para tratamento da dor destes pacientes.

Pacientes que faziam uso de opioides reduziram seu uso a quase metade quando começaram o uso da cannabis relatando diminuição de efeitos colaterais em comparação aos opioides (BOEHNK; LITINAS; CLAW, 2016; BELLNIER; BROWN; ORTEGA, 2018). Outros estudos observaram, diminuição da dor, melhora da disposição, qualidade do sono, espasmos musculares além da redução do uso de outros medicamentos para tais sintomas. Isto se deve ao fato de que o CBD ativa receptores que constituem estímulos nociceptivos que resultam na percepção da dor o que explica seu efeito analgésico (MATOS, 2017).

Atualmente, o medicamento Sativex® (nabiximols) é o único comercializado contendo canabinóides, é um extrato hidroalcoólico, composto por 56% de Δ^9 -THC e 50% de CBD, na forma



farmacêutica solução oral (spray), indicado para pacientes oncológicos adultos no tratamento da dor moderada a severa, além de ação antiemética, foi aprovada em agosto de 2007 pela Health Canadá como adjuvante em pacientes sob tratamento de opioides que ainda sentiam dor moderada a severa (CORREIA-DA-SILVA et al., 2019; SILVA; CALUMBI; SOUZA, 2022; MATOS, 2017). Sativex® (nabiximols) foi a primeira medicação obtida diretamente da Cannabis Sativa L., desenvolvido e sintetizado pela GW Pharmaceuticals Limited, empresa farmacêutica britânica, inicialmente aprovada para tratamento da dor neuropática da esclerose múltipla. O medicamento é aprovado em 28 países entre eles Itália, EUA, Alemanha, Suíça e Canadá. No Brasil é comercializado pelo nome de Mevatyl® e não há registros de sua utilização para tratamento da dor em pacientes oncológicos apenas para pacientes portadores de esclerose múltipla, neste respeito, apenas o Canadá aprovou este medicamento a base de canabinoides para tratamento da dor em pacientes oncológicos (ANVISA, 2022; CARNEIRO, 2018; SILVA; SILVA; DANTAS, 2022).

Segundo Johnson (2013), em um estudo envolvendo pacientes oncológicos utilizando o spray oromucoso contendo THC e CBD, em uso prolongado, obtiveram alívio da dor relacionada ao câncer sem aumento de dose apresentando boa tolerabilidade e segurança. Além da ação dos canabinoides para tratamento da dor do câncer, é notável estudos e pesquisas sobre a ação antitumoral destes compostos. Estudos envolvendo ratos xenotransplantados sob administração de canabinoides interferem no crescimento de tumores, metástases e angiogênese dificultando suas atividades por estas moléculas apresentarem função pró-apoptótica, dificultando a progressão do tumor, antimigratória e antiproliferativa em vários tipos de neoplasias (CAFFAREL et al., 2012). A variedade de mecanismos envolvidos nos efeitos antitumorais pode ser explicado pelos receptores canabinoides estarem acoplados em várias vias de sinalização celular, estas envolvidas na proliferação, sobrevivência e apoptose (PYSZNIAK; TABARKIEWICZ; ŁUSZCZKI, 2016). E a expressão destes receptores nos tumores agem inibindo seu crescimento por utilizar agonistas e antagonistas seletivos dos receptores canabinoides, esta ação explica a ação dos canabinoides na destruição de células cancerígenas não comprometendo as células saudáveis (SILVA, CALUMBI; SOUZA, 2022).

Diante de tais estudos e pesquisas demonstrando os efeitos terapêuticos da cannabis, vários países liberaram seu uso medicinal, entre eles Canadá, EUA, Espanha, Itália, Holanda, Portugal, Itália, Israel, Argentina. No Brasil, a cannabis medicinal entrou, em 2016, na lista de substâncias de controle especial da portaria 344 de 1998. E no ano seguinte a ANVISA registrou o primeiro medicamento contendo CBD e THC, Mevatyl®, no país. Para utilização terapêutica, necessita-se de uma autorização especial da ANVISA, mediante prescrição médica e cadastro do paciente na ANVISA. Nota-se a alta burocracia para utilização do tratamento da cannabis que além de tudo é de alto custo. Exceto para fins medicinais e de pesquisa, o uso da cannabis não é legalizado no Brasil (CARNEIRO, 2018). Contudo, o governo do estado de São Paulo aprovou a lei 17.618/2023 de 31 de Janeiro de 2023, onde medicamentos derivados da cannabis, contendo CBD/THC, serão fornecidos pela rede estadual pública e privada conveniada ao SUS a pacientes portadores de



doenças, em casos excepcionais e já submetidos a terapia padrão da doença. O que fomenta a realidade do uso da cannabis medicinal no Brasil mudará nos próximos anos.

Conclusão

A Cannabis Sativa L. uma planta milenar conhecida pelos seus inúmeros benefícios terapêuticos que através dos anos foram sintetizados e identificados seus mais de 400 compostos, sendo os de maior relevância terapêutica CBD e THC, onde posteriormente em anos recentes foram dados a devida importância com a descoberta do sistema endocanabinóide revelando a nível celular sua ação farmacológica significativa por meio dos receptores CB1 e CB2 descobrindo seus múltiplos potenciais efeitos analgésicos, antieméticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes entre outros discutidos neste artigo e comprovados por meio de estudos clínicos seu efeito terapêutico principalmente no que concerne ao tema da pesquisa do presente artigo - dor do câncer. Pacientes que não respondem mais ao tratamento da terapia padrão, a base de opioides, necessitam de doses cada vez mais altas para alívio da dor, chegando a desenvolver dependência química.

O tratamento alternativo a base de canabinoides apresenta-se promissor, não só no alívio da dor destes pacientes, mas também por apresentar os diversos efeitos terapêuticos citados acima o que apresenta grande benefício para pacientes oncológicos polifarmácia que utilizam um medicamento para cada sintoma apresentado. Porém, no Brasil, o tratamento à base de canabinoides é pouco acessível devido ao seu alto custo e burocracia, dificuldades que precisam ser solucionadas para oportunizar seu acesso. Diante de inúmeros estudos e pesquisas comprovando o uso medicinal da cannabis faz-se necessário a discussão de leis e trâmites mais flexíveis visando a saúde e maior qualidade de vida de pessoas portadoras de doenças crônicas, principalmente dos pacientes oncológicos, que além de sofrerem com difícil diagnóstico da doença enfrentam efeitos a nível psicológico e efeitos adversos decorrentes do tratamento quimioterápico. O diálogo entre ciência, população e legisladores deve ser gradualmente mais incentivado, a fim de contribuir para a descriminalização e preconceito atual do uso da cannabis para fins terapêuticos.

Referências

ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/registrado-primeiro-medicamento-a-base-de-cannabis-sativa>>. Acesso em: 17 Set. 2023.

BELLNIER, T., BROWN, G. W., ORTEGA, T. R. Preliminary evaluation of the efficacy, safety, and costs associated with the treatment of chronic pain with medical cannabis. *The Mental Health Clinician*, v. 8, p. 110-115, 2018.

BOEHNKE, K. F., LITINAS, E., CLAW, D. J. Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain. *The Journal of Pain*, v. 17, p. 739-744, 2016.



- BORILLE, B. T. Caracterização química da planta *Cannabis sativa* L. a partir de sementes apreendidas pela Polícia Federal no Estado do Rio Grande do Sul. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2016.
- CAFFAREL, M.M., ANDRADAS, C., PÉREZ-GÓMEZ, E., GUZMÁN, M., SÁNCHEZ, C. Cannabinoids: a new hope for breast cancer therapy? *Cancer treatment reviews*, v. 38, p. 911-918, 2012.
- CARNEIRO, A. D. Uso medicinal da *Cannabis sativa*. (Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso, como exigência parcial para obtenção do grau de bacharel em Direito) Universidade UniEvangélica, Anápolis, 2018.
- CORREIA-DA-SILVA, G., FONSECA, B., SOARES, A., TEIXEIRA, N. Canábis e canabinóides para fins medicinais. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, v. 11, n. 1, p. 21-31, 2019.
- DONEDA, E. D. S., DORIGON, E.B. Uso da cannabis medicinal na oncologia. 8º Congresso Internacional em Saúde. n. 8, 2021.
- HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA, A. B. F. D. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Química Nova*, v. 29, n. 2, p. 318–325, mar. 2006.
- HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Diretrizes Assistenciais: DIRETRIZ DE TRATAMENTO FARMACOLOGICO DA DOR. 2012. Disponível em: <<http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1344435028Diretriz%20do%20to%20a%20dor.pdf>>. Acesso em 13 de agosto de 2023.
- JOHNSON, J. R., LOSSIGNOL, D., BURNELL-NUGENT, M., FALLON, M. T. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *Journal of Pain and Symptom Management*, v. 46, nº 2, p. 207-218, 2013.
- MATIAS, G. F. S., LIMA, M. A. C., COSTA, T. A., FARIA, M. S., NASCIMENTO, I. B. O., DEBBO, A. Uso cannabis para tratamento da dor crônica: uma revisão sistemática. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, v. 11, n. 3, 2022.
- MATOS, R. L., SPINOLA, L. A., BARBOZA, L. L., GARCIA, D. R., FRANÇA, T. C., AFFONSO, R. S. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química*, v. 9, n. 2, 2017, p. 786-814.
- NIGRO, E., FORMATO, M., CRESCENTE, G., & DANIELE, A. Cancer Initiation, Progression and Resistance: Are Phytocannabinoids from *Cannabis sativa* L. Promising Compounds? *Moléculas*, v. 26, n. 9, pág. 2668, 2021.
- PANTOJA, R. C., RESTREPO-JIMENEZ, P., CASTANEDA-CARDONA, C., FERREIRÓS, A., ROSSELLI, D. Cannabis e dor: uma revisão de escopo. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 72, p. 142-151, 2022.
- PASCUAL, D., SANCHEZ-ROBLES, E.M., GARCIA, M.M., GOICOECHEA, C. Chronic pain an cannabinoids. Great expectations or a christmas carol. *Biochemical Pharmacology*, v. 157, p. 33-42, 2018.
- PINTO, A. C. V. *Cannabis sativa* L. e as suas aplicações em oncologia: que futuro? Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Coimbra. 26p. Portugal, 2016.
- PYSZNIAK, M., TABARKIEWICZ, J., ŁUSZCZKI, J. Endocannabinoid system as a regulator of tumor cell malignancy - biological pathways and clinical significance. *OncoTargets and therapy*, v. 9, p. 4323–4336, 2016.
- RANG, H. P.; DALE, M. M.; Ritter, J. M.; Flower, R. J.; Henderson G. Rang & Dale. *Farmacologia*. 9ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2020.808 p.
- SANTOS, M. O., LIMA, F. C. S., MARTINS, L. F. L., OLIVEIRA, J. F. P., ALMEIDA, L. M., CANCELA, M. C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 69, nº1, p. 213-700, 2023.



SILVA, J. K. S. da; CALUMBI, M. E. R.; SOUZA, T. F. M. P. Uso de cannabis integrado ao tratamento convencional do câncer. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, v. 11, nº 15, 2022.

SILVA, V., SILVA, K., DANTAS, B. Cannabis sativa L. (cannabaceae): alternativa para o tratamento da dor oncológica. *Revista Fitos*, V.17, p. 119-127, 2022.