

POTENCIAL DOS COMPOSTOS CANNABINÓIDES PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER

THE POTENTIAL OF CANNABINOID COMPOUNDS FOR CANCER TREATMENT

PINHEIRO, Bruna Yara Frankin¹; SILVA, Mariane Jessica da¹; KOHN, Luciana Konecny²;

¹Graduanda do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco; ² Professora e Doutora do Curso Farmácia – Universidade São Francisco.

marianejessica2108@gmail.com

RESUMO. Este trabalho teve como principal objetivo despertar o interesse na busca de novas alternativas de tratamento para os mais variados tipos de câncer, considerando o grande volume de acometimentos desta doença em âmbito mundial, e pelo alto grau de letalidade que ela acarreta. Como os tratamentos convencionais não vêm alcançando resultados desejados na maior parte da população diagnosticada, pois impõem manifestações físicas adversas severas aos pacientes e em determinados tipos de tumores não são capazes de interromper o processo de proliferação do câncer, por estas razões, novas opções de terapias para controle da doença se fazem necessárias. No sentido de buscar tratamentos que possam contribuir para melhorar a qualidade de vida destes pacientes, e até mesmo a interrupção do processo tumoral, ampliam-se os estudos e pesquisas no cenário internacional, que vêm demonstrando um alto potencial terapêutico para substâncias derivadas do cânhamo, denominadas compostos canabinóides, que são interpretadas pelo sistema nervoso central, através do sistema endocanabinóide e seus receptores, que em recentes estudos vêm apontando a capacidade destas substâncias de induzir a apoptose em células tumorais de uma grande variedade de linhas de câncer. Desta forma este trabalho realizou uma revisão bibliográfica sobre o potencial antitumoral dos compostos canabinóides.

Palavras-chave: Câncer, compostos canabinóides, sistema endocanabinóide, apoptose.

ABSTRACT. The main objective of this work was to arouse interest in the search for new treatment alternatives for the most varied types of cancer, considering the large volume of attacks of this disease worldwide, and the high degree of lethality that it causes. As conventional treatments have not been achieving the desired results in most of the diagnosed population, as they impose severe adverse physical manifestations on patients and, in certain types of tumors, they are not able to interrupt the process of cancer proliferation, for these reasons, new options for therapies to control the disease are necessary. In order to seek treatments that can contribute to improve the quality of life of these patients, and even the interruption of the tumor process, studies and research in the international scenario are expanding that have been demonstrating a high therapeutic potential for substances derived from hemp, called cannabinoid compounds, which are interpreted by the central nervous system, through the endocannabinoid system and its receptors, which in recent studies have shown the ability of these substances to induce apoptosis in tumor cells from a wide variety of cancer lines. Thus, this work carried out a literature review on the antitumor potential of cannabinoid compounds.

Keywords: Cancer, cannabinoid compounds, endocannabinoid system, apoptosis.

INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a um grupo de diversas doenças malignas, que têm como principal fator de semelhança o crescimento celular desordenado, acometendo tecidos e órgãos, com proliferações agressivas e de difícil controle, devido a velocidade de multiplicação de novas células. Os cânceres são classificados de acordo com o tecido ou o órgão em que ocorre a disfunção da proliferação celular (INCA, 2011).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), através da Agência Internacional de Combate ao Câncer (International Agency of Research on Câncer – IARC), divulgou por meio do seu portal online, o Observatório Global do Câncer (Global Câncer Observatory), levantamentos quantitativos dos totais de incidências de novos casos e das taxas de mortalidade anuais, considerando todas as formas de câncer, consolidando as informações de 185 países do mundo. Quando comparados os anos de 2018 e 2020, o número total de novos casos aumentou em 6,59%, passando de aproximadamente 18 milhões e 100 mil em 2018, para mais de 19 milhões e 300 mil novas pessoas diagnosticadas com a doença no mundo, de 0 a 85+ anos, de ambos os sexos no ano de 2020 (INCA, 2020).

No Brasil, foram registrados 626.030 novos casos na população em 2020 (Quadro 1), dos quais 387.980 casos foram diagnosticados em homens, representando 61,97% do total de diagnósticos. Nas mulheres este número foi de 238.050, totalizando a incidência de 38,02% dos novos casos. (INCA, 2020).

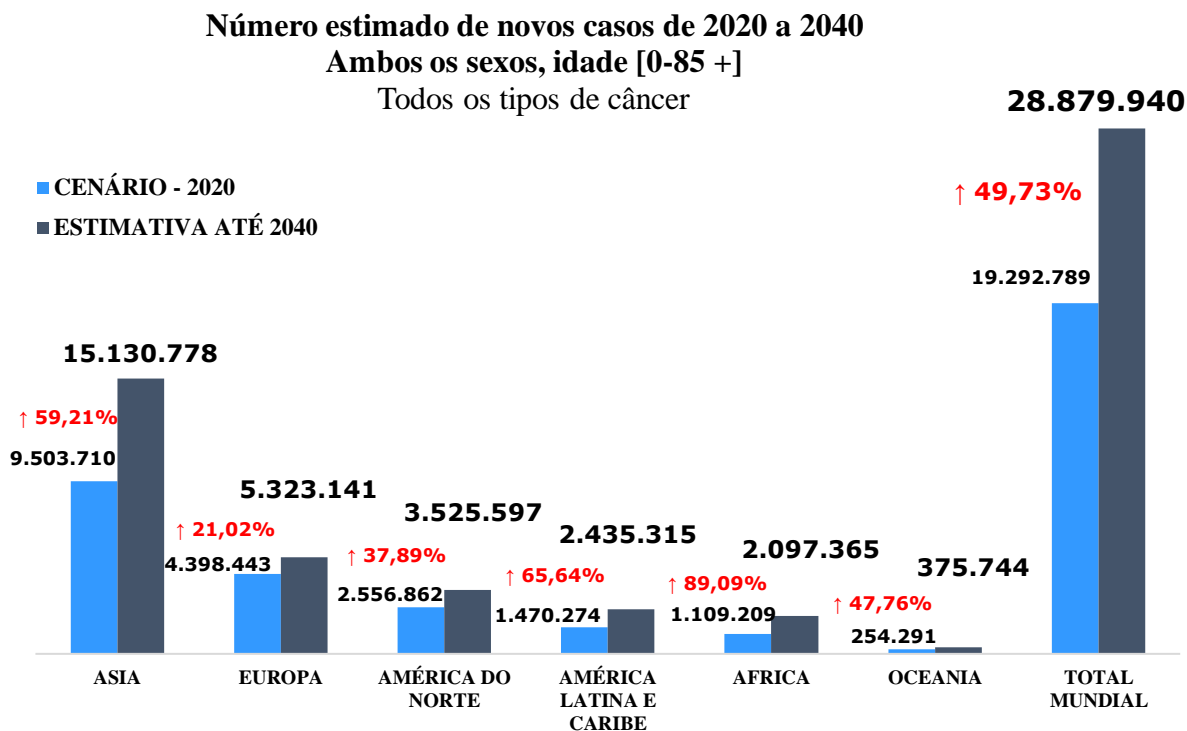
Quadro 1. Incidência dos principais tipos de câncer em 2020 no Brasil (em homens, à esquerda e em mulheres, à direita).

Incidência em Homens			Incidência em Mulheres		
Localização primária	Casos	%	Localização primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,20%	Mama feminina	66.280	29,70%
Cólon e Reto	20.540	9,10%	Cólon e Reto	20.470	9,20%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.760	7,90%	Colo do útero	16.710	7,50%
Estômago	13.360	5,90%	Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.440	5,60%
Cavidade Oral	11.200	5,00%	Glândula Tireoide	11.950	5,40%

Fonte: Instituto Nacional de Câncer, 2020.

De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde, até 2040 o número de novos casos tende a aumentar em torno de 49,73% na população mundial. O gráfico a seguir (Figura 1), apresenta as projeções da entidade para o aumento de novos casos da doença, segmentados por continentes.

Figura 1. Número estimado de novos casos de 2020 a 2040, ambos os sexos, idade [0-85+].

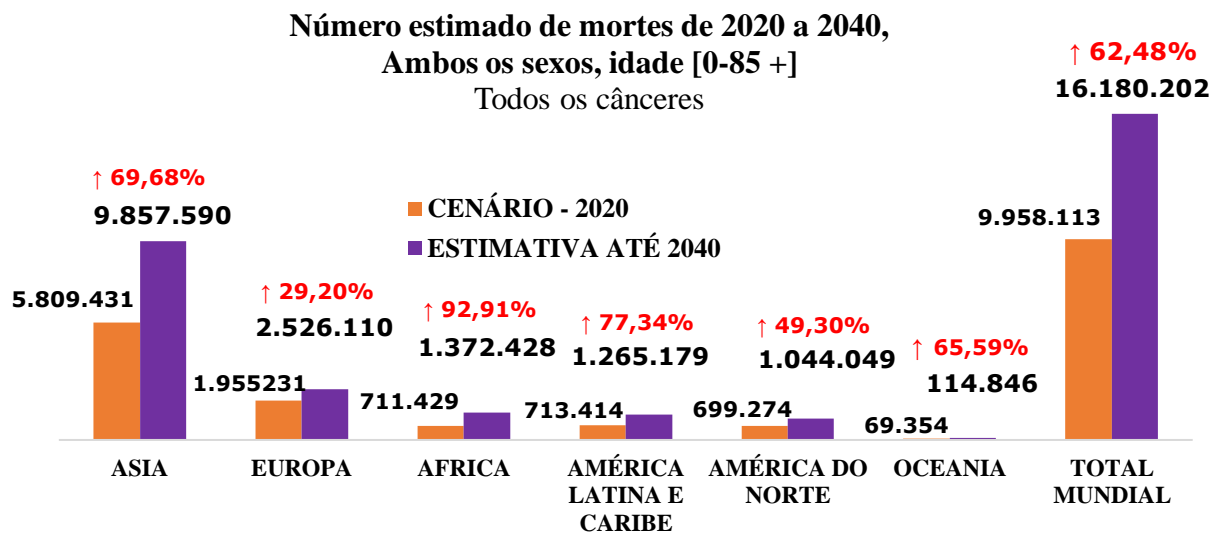


Fonte: IARC, 2020.

Em relação a taxa de mortalidade na população mundial, o Observatório Global do Câncer, registrou em 2020 um total de mais de 10 milhões de óbitos ocasionados pela doença, representando um aumento de 4,17% em relação aos dados da pesquisa anterior de 2018 (FERLAY et al., 2020).

A Agência Internacional de Combate ao Câncer estima para os próximos 20 anos aumento de aproximadamente 62,48% no número de óbitos no mundo decorrentes do câncer (Figura 2), avançando dos atuais 9 milhões e 800 mil mortes por ano para um volume maior de 16 milhões e 100 mil óbitos por ano em 2040, conforme gráfico a seguir, regionalizado por continentes.

Figura 2. Número estimado de mortes de 2020 a 2040, ambos os sexos, idade [0-85+].



Fonte: IARC, 2020.

No Brasil foram registrados em 2020, 232.030 óbitos relacionados ao câncer em indivíduos de ambos os gêneros, de todas as faixas etárias, sendo 52,44% destas mortes registradas na população de homens e 47,56% na população de mulheres.

O quadro abaixo (Quadro 2), apresenta os tipos de tumores que mais vitimaram a população brasileira neste período, em homens e mulheres (INCA, 2020).

Quadro 2. Total dos óbitos registrados em 2020 no Brasil, segmentado por gênero masculino e feminino, apontando os tipos de câncer mais letais no país.

HOMENS		
Localização primária	Casos	%
Traqueia, Brônquios e Pulmões	16.733	13,80%
Próstata	15.983	13,10%
Cólon e Reto	10.191	8,40%
Estômago	9.636	7,90%
Esôfago	6.802	5,60%
Todas as Neoplasias	121.686	100,00%

MULHERES		
Localização primária	Casos	%
Mama	18.068	16,40%
Traqueia, Brônquios e Pulmões	12.621	11,40%
Cólon e Reto	10.385	9,40%
Colo do útero	6.596	6,00%
Pâncreas	5.893	5,30%
Todas as Neoplasias	110.344	100,00%

Fonte: Instituto Nacional de Câncer, 2020.

Combate ao câncer

Conforme demonstrado pelos números oficiais da OMS, trata-se de uma doença que apresenta expressivos aumentos, tanto na incidência de novos casos como na taxa de mortalidade, que atinge volumes muito preocupantes, o que faz com que a busca por terapias que visam combater o desenvolvimento de células tumorais em indivíduos diagnosticados com esta patologia, bem como o desenvolvimento de novos tratamentos, são alvos de constantes estudos e pesquisas por parte da comunidade médica internacional. Atualmente, os principais tratamentos disponíveis na clínica oncológica são:

- Quimioterapia;
- Radioterapia;
- Intervenção Cirúrgica;
- Transplante.

Estas formas de tratamento vêm sendo utilizadas ao longo das últimas décadas, com diferentes abordagens, mas com o mesmo objetivo: interromper a replicação das células tumorais e impedir o crescimento dos nódulos neoplásicos. Embora estas terapias atinjam êxitos em determinados casos, ainda estão muito longe de assegurar a efetividade quanto ao retrocesso e cura da doença. Além disso, são conhecidos pela comunidade científica, os inúmeros efeitos adversos decorrentes destes tratamentos (INCA, 2020).

As abordagens terapêuticas que prescrevem quimioterapia e radioterapia, configuram a primeira linha de tratamentos ao tumor, tendo como principal desvantagem a série de efeitos colaterais decorrentes das administrações/procedimentos aos quais os pacientes são submetidos. São relacionados a quimioterapia e radioterapia os seguintes efeitos adversos: fraqueza, diarreia, perda ou ganho de peso, feridas na boca, quedas de cabelos e pelos, enjoo, náuseas, vômitos e tonturas, cansaço, perda de apetite e reações cutâneas. Nos casos em que o paciente necessita de intervenção cirúrgica, devido ao agravamento do quadro tumoral, não eventualmente ocorrem complicações durante o procedimento cirúrgico, assim como nas fases de recuperação pós-operatória, pelo grau de debilitação deste enfermo, por conta da evolução da doença (INCA, 2020).

Considerando todos os tipos de tratamentos para o câncer existentes e praticados no mundo, é amplamente notório que a medicina atual ainda requer muito aprimoramento para assegurar índices satisfatórios de controle da doença, principalmente no que se refere a taxa de mortalidade causada por ela, uma vez que os números demonstram a gravidade com que se multiplica na população mundial e a agressividade das suas manifestações, levando mais da metade dos pacientes diagnosticados com a doença a óbito, tanto pelo agravamento do tumor como pela repercussão das terapias convencionais aplicadas.

São essas as circunstâncias que estimulam à comunidade científica mundial a buscar novas alternativas de tratamento para o câncer, sendo que nas últimas décadas diversos estudos e pesquisas demonstraram potenciais muito promissores para a utilização de substâncias provenientes de extratos de cânhamo (*Cannabis sativa* ou *indica*), classificados como compostos canabinóides, no tratamento efetivo à diversas variedades de tumores, por suas atividades antitumorais, comprovadas a partir de estudos em células *in vitro* e *in vivo* (PELLATO et al., 2018).

Este trabalho teve como principal objetivo a realização de revisão bibliográfica sobre a utilização de componentes derivados da espécie *Cannabis (Sativa e Indica)*, classificados como

compostos canabinóides para tratamentos de neoplasias, como uma nova opção de terapia a ser utilizada.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de um estudo exploratório de abordagem qualitativa. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados nacionais e internacionais (PubMed, SciELO) compreendidos no intervalo das últimas décadas, sendo utilizados os que foram publicados entre 2010 e 2021, priorizando as publicações mais recentes com a finalidade de desenvolver uma revisão de dados mais atualizados.

De acordo com a busca, foram selecionados os artigos que se enquadram com o tema da pesquisa. Como critério de exclusão foram dispensados os artigos que não possuíam títulos relacionados com a temática, e posteriormente foram lidos os resumos e excluídos os artigos que não tiveram grande relevância para o trabalho, sendo selecionados os textos relevantes ao tema.

Os levantamentos estatísticos foram extraídos do Observatório Global do Câncer e da base de dados do Instituto Nacional do Câncer.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme Pertwee (2007) “a Cannabis sativa é a fonte de um conjunto único de compostos conhecidos coletivamente como canabinóides vegetais ou fitocannabinóides.”

Os compostos canabinóides exercem seus efeitos biológicos por meio de interações com o sistema endocanabinóide, um complexo mecanismos neurológico responsável por interpretar estas substâncias e promover ativação de receptores que por sua vez exercem funções de regulação fisiológica em âmbito celular, contribuindo para o processo homeostático.

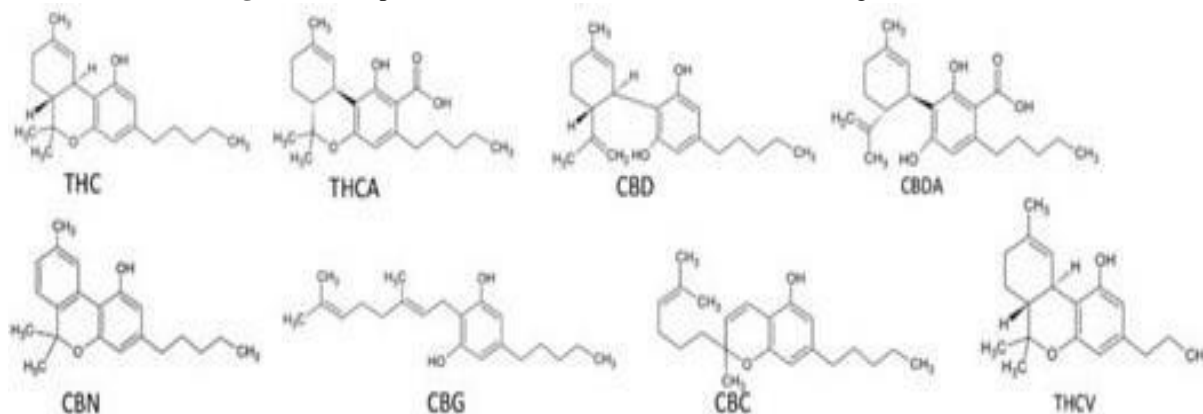
Por demonstrar efetividade quanto aos efeitos terapêuticos, os canabinóides vêm sendo considerados pela comunidade científica promissores candidatos ao tratamento potencial de uma grande variedade de patologias tais como: doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, doenças do trato gastrointestinal, e mais recentemente descobertas provenientes de estudos científicos vêm demonstrando sua eficiência no tratamento a diversos tipos de câncer, sendo utilizados tanto para atenuação dos sintomas decorrentes das terapias prescritas atualmente, assim como uma forma alternativa ao tratamento efetivo do câncer, por possuírem atividades antitumorais para as diferentes manifestações da doença (KIS et al., 2019; PACHER; BA TKAI; KUNOS, 2006).

Tipos de canabinóides

O Δ^9 -tetrahydrocannabinol (**THC**) e o canabidiol (**CBD**) são denominados compostos fitocannabinóides e são os mais abundantes em concentração na planta *Cannabis sativa* (Figura 3). Conforme Reekie et al. (2017) **o Δ^9 -THC, é o único dos compostos canabinóides com efeito psicoativo, sendo** descoberto em 1964. Já o **CBD, substância sem atividade** psicoativa, foi descoberto anteriormente em 1942, e tem sido o composto a apresentar os principais resultados potenciais, nas pesquisas sendo estudado como tratamento terapêutico para diversas patologias graves, dentre elas as variedades de câncer. Em estudos pré-clínicos, o CBD apresentou potencial inovador como terapia para uma vasta gama de doenças, uma vez que sua interação farmacológica nestas patologias, regular determinados processos celulares, que por

sua vez desencadeiam desde a atenuação de sintomas até a cura definitiva da doença (PELLATO et al., 2018).

Figura 3. Compostos derivados de fitocanabinóides e análogos sintéticos.

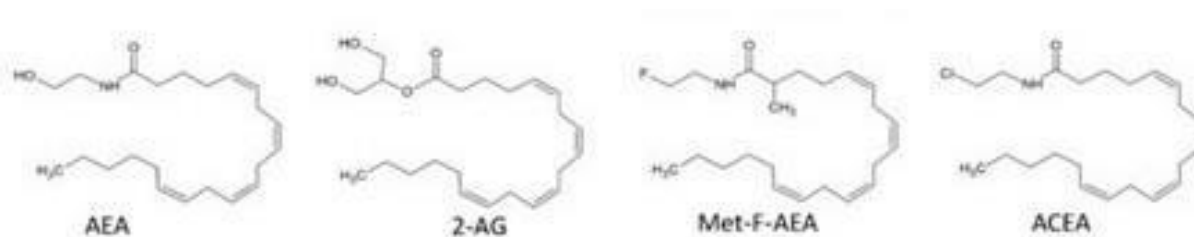


(Fonte: KISKOVÁ et al., 2019).

Outro grupo de substâncias denominadas endocanabinóides são compostos produzidos pelo próprio organismo, responsáveis pela sinalização sináptica retrógrada no sistema nervoso central, e possuem inúmeras atividades cruciais para regulação homeostática e do metabolismo do corpo humano, sendo a Anandamida (AEA) e o Araquidonoilglicerol (2-AG), os compostos mais abundantes no corpo.

Essas substâncias estão presentes em todos os momentos da vida humana e compõem a estrutura orgânica do sistema endocanabinóide (KISKOVA et al., 2019) (Figura 4).

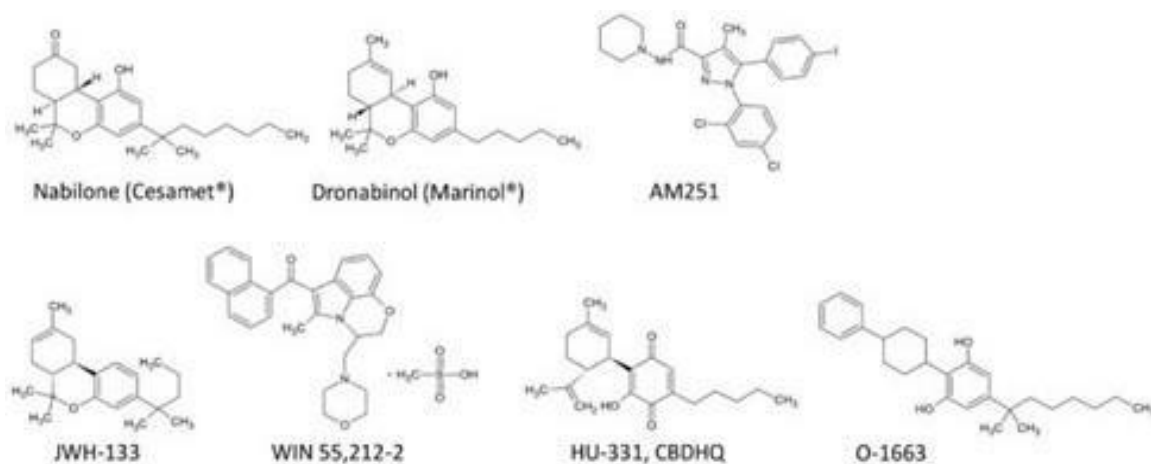
Figura 4. Compostos Endocanabinóides.



Fonte: KISKOVÁ et al., 2019)

Existem ainda os compostos sintéticos desenvolvidos em laboratório, com atividade análoga aos compostos canabinóides, por apresentarem circunstâncias de atuação terapêutica em diversas patologias, sendo protagonistas em recentes pesquisas que visam o tratamento de células cancerígenas por meio da utilização destas substâncias (KISKOVA et al., 2019; DARIS et al. 2019) (Figura 5).

Figura 5. Compostos sintéticos análogos aos canabinóides



Fonte: KISKOVÁ et al., 2019.

Conforme Kiskova et al. (2019), todos estes compostos canabinóides são interpretados e metabolizados por um sistema específico denominado sistema endocanabinóide, que a partir de receptores específicos, promove a interpretação destas substâncias, bem como a ativação de suas propriedades nos processos homeostáticos, imunológicos e regulatórios do organismo humano, atuando diretamente no metabolismo celular.

Sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide é responsável pela interpretação dos compostos canabinóides pelo organismo, através de um conjunto de receptores denominados receptores canabinóides (RCBs), que promovem junto aos ligantes endógenos, os endocanabinóides e as proteínas envolvidas na sua síntese, a atividade de regulação homeostática (KISKOVA et al., 2019) (Quadro 3).

Nas últimas décadas uma série de pesquisas demonstraram que este sistema está diretamente envolvido a inúmeros processos fisiológicos do organismos humano, agindo na modulação dos eixos endócrinos mediados pelo hipotálamo, também na modulação da nocicepção, na regulação da atividade neuro-motora, no controle de processos cognitivos, bem como na modulação das respostas inflamatória e imunológicas, e mais recentemente novas pesquisas indicam seu promissor potencial para a ação antiproliferativa em células cancerígenas, nas suas mais diversas ocorrências.

Quadro 3. Relação dos compostos canabinóides e suas atividades antitumorais moduladoras promovidas pelos receptores do Sistema Endocanabinóides.

ORIGEM	COMPOSTO CANABINÓIDE	RECEPTORES ENVOLVIDOS	AÇÃO ANTITUMORAL
FITOCANABINÓIDE	Canabidiol (CBD)	Receptor CB1 e CB2	Induz Apoptose
			Inibe a Angiogênese
			Induz Autofagia
			Inibe Migração Celular
	Agonista de Δ -9 tetrahidrocanabinol (Δ -9 THC)	Receptor CB1	Inibe Proliferação Celular
			Induz Apoptose
		Receptor CB2	Inibe a Angiogênese
			Induz Autofagia
ENDÓGENOS	Agonista de anandamida (AEA)	Receptor CB1	Inibe Proliferação Celular
			Regula Diferenciação
			Regula Apoptose
	Agonista de 2-araquidonoilglicerol (2-AG)	Receptor CB1 e CB2	Inibe Migração Celular
			Induz Apoptose
SINTÉTICOS	WIN-55.212-2 - Agonista Não Seletivo	Receptor CB1 e CB2	Inibe Proliferação Celular
			Induz Apoptose
			Induz Autofagia
	CP-55.940 - Agonista Não Seletivo	Receptor CB1	Inibe Metástase
			Inibe Proliferação Celular
	JWH-015 - Agonista Seletivo	Receptor CB2	Inibe Migração Celular
JWH-133 - Agonista Seletivo	Receptor CB2	Induz Apoptose	
			Inibe Metástase
			Regula Migração Celular

Fonte: CHAKRAVARTI; RAVI; GANJU, 2014; KISKOVA et al., 2019; SINGH et al., 2021; GUINDON J; HOHMANN AG, 2011; VELASCO G; SÁNCHEZ C; GUZMÁN M, 2016.

São utilizadas técnicas de observação nas pesquisas, que visam esclarecer os efeitos dos compostos canabinóides durante o desenvolvimento humano, bem como para caracterizar a presença de elementos do sistema canabinóide endógeno (receptores e ligantes) no cérebro em desenvolvimento (KISKOVA et al., 2019). Em âmbitos gerais, estes estudos vêm sugerindo que os endocanabinóides têm participação no desenvolvimento do cérebro através da ativação de receptores canabinóides acoplados ao segundo mensageiro (FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2000).

A vasta distribuição dos receptores canabinóides (CB1/2) tem papel regulatório em uma grande variedade de atividades fisiológicas centrais e periféricas, incluindo processos do desenvolvimento neuronal, atividades neuromodulatórias, manutenção do metabolismo energético, assim como regulação de funções cardiovasculares, respiratórias e reprodutivas. Por estarem presentes em órgãos e tecidos, desde o núcleo de SNC até as extremidades periféricas do corpo, participando de maneira crucial na homeostase do organismo, os receptores

canabinóides (CB1/2) são os mensageiros dos estímulos induzidos pelo sistema endocanabinóides, que interpreta os compostos canabinóides de forma a produzir respostas terapêuticas, para um diverso grupo de patologias, partindo de doenças degenerativas, tratamento inúmeras variedades de tumores, entre outras patologias (KISKOVA et al., 2019).

Os receptores canabinóides (RCBs) se acoplam à proteína G de membrana (GPCR). A descoberta do receptor canabinóide 1 (CB1) ocorreu em 1988, e um pouco mais tarde em 1993 foi descoberto o receptor canabinóide 2 (CB2). Os RCBs são ativados por canabinóides endógenos ou exógenos, de origem natural ou sintética. Canabinóides endógenos constituem a base do sistema endocanabinóide (DOBOVISEK et al., 2020). Atualmente uma série de compostos sintéticos provenientes da manipulação laboratorial de extratos de cânhamo têm sido desenvolvidos com objetivos terapêuticos para o tratamento de uma ampla variedade de patologias, dentre elas o câncer, vários mecanismos sublinham os efeitos pró-apoptóticos e antiproliferativo destas substâncias em células tumorais (CHAKRAVARTI; RAVI; GANJU, 2014).

O promissor potencial dos canabinóides no tratamento ao câncer

Nas últimas duas décadas, países da comunidade internacional, destacando os países desenvolvidos da União Europeia, bem como Canadá, EUA, e mais recentemente países em desenvolvimento tais como Índia e China, já existe legislação específica permitido a pesquisa científica e a administração de fármacos derivados de canabinóides, para o tratamento de um amplo número de patologias, dentre elas o câncer, que vem sendo objeto de intenso aprofundamento dos estudos, despertando o interesse de cientistas e médicos, que consideram os extratos de cânhamo como potenciais fármacos de ação para o tratamento de variadas formas de tumores (GONÇALVES et al., 2019).

Estudos recentes sobre o desenvolvimento de medicamentos provenientes de compostos oriundos da *Cannabis sativa / indica* publicados, apontam que tais substâncias podem apresentar resultados promissores diante de casos, onde as terapias convencionais adotadas não atingem o efeito de interrupção do processo tumoral, acarretando consequências aos pacientes.

Pesquisas laboratoriais vêm apresentando resultados positivos na utilização dos compostos canabinóides no combate direto a proliferação de células tumorais em diversos tipos de cânceres, por possuírem atividades indutoras de apoptose e autofagia em células cancerígenas em determinadas formas de tumores, provocando assim a inibição da capacidade invasiva e proliferativa da doença. Embora a maior parte destes estudos, utilizam-se de experimentos *in vitro* e *in vivo*, os pesquisadores vêm se surpreendendo com os promissores potenciais de aplicabilidade dos canabinóides no tratamento de diversas variedades de câncer (VELASCO; SÁNCHEZ; GUZMÁN, 2016). Este trabalho considerou os resultados de pesquisas em três variedades de câncer, onde os estudos apontaram para os potenciais promissores da utilização de compostos canabinóides no tratamento da proliferação tumoral, foram eles: Glioma, Câncer de Mama e Câncer de Próstata.

Glioma / glioblastoma

Os gliomas ou glioblastomas, são um tipo de tumor intracraniano primário altamente infiltrante e proliferativo, mais comum dentre os tumores cerebrais malignos, representando aproximadamente 81% das incidências registradas anualmente. Embora sejam considerados raros quando comparados a outros tipos de câncer, possuem uma alta taxa de mortalidade e morbidade na população (INCA, 2011). Os dados atualizados do Observatório Global do

Câncer, apontam que em 2020 o total de incidência de casos alcançou o número de 307.464 pessoas diagnosticadas, de 0 a 85 anos de ambos os sexos. Já a mortalidade registrada para o mesmo ano foi de 250.574 óbitos, no mesmo grupo analisado (FERLAY et al., 2020). No Brasil a taxa de incidência em 2020, foi de 12.260 novos casos, enquanto o número de mortes foi na ordem de 10.920 óbitos registrados.

Em células de glioblastoma humano, a capacidade do Δ^9 -tetrahydrocannabinol de inibir o crescimento e induzir a apoptose está associada à ativação inicial dos receptores CB1 e CB2. Efeitos semelhantes produzidos pelo canabidiol foram associados em parte à ativação do receptor CB2. Foi observado ao longo das pesquisas, que houve aumento de apoptose nas células tumorais, decorrente da atividade produzida pelo Δ^9 -THC sozinho, ou em associação com Δ^9 -THC e CBD, que se mostraram parcialmente dependentes da ativação do receptor CB2, porém com resultado significativamente maior para atividade antitumoral. A indução a morte celular produzida pela combinação de Δ^9 -THC e CBD se mostrou dependente da produção de estresse oxidativo e resultou em uma ativação única das caspases intrínsecas e extrínsecas (MASSI et al; 2013).

O tratamento de células de glioblastoma com ambos os compostos levou a modulações significativas do ciclo celular e à indução de espécies reativas de oxigênio (ROS) e apoptose. Concomitante a esta ação, o efeito antiproliferativo do CBD foi invertido pela função antioxidante. Cabendo salientar que o CBD não induziu a produção de ROS em células gliais primárias não transformadas. Além disso, o efeito sinérgico da terapia combinada implicou na parada do ciclo celular *in vitro*, indução de ROS e apoptose (MASSI et al; 2013).

Os relevantes resultados obtidos em pesquisas *in vitro*, na sua grande maioria, e em algumas pesquisas *in vivo*, quanto aos efeitos antiproliferativos da combinação Δ^9 -THC e CBD, despertam crescente interesse da comunidade científica, no sentido de se expandirem as pesquisas com a utilização dos compostos canabinóides, avançando para estudos pré-clínicos, até que se exista um amplo conhecimento, subsidiado em evidências, para que se possa ser administrado com terapia ao tratamento de Glioblastoma (MASSI et al; 2013).

Câncer de mama

O câncer de mama é uma neoplasia humana decorrente da multiplicação desordenada de células anormais da mama, que geram tumor, de caráter maligno, com potencial metastático. Trata-se do tipo de câncer que mais acomete mulheres, alcançando em 2020, a taxa de incidência de 2.248.790 novos casos, no grupo de mulheres 10 a 85 anos, e causando no mesmo ano, 682.261 mortes, segundo dados do Observatório Global do Câncer – OMS (FERLAY et al., 2020). No Brasil, a taxa de novos casos registrada neste período foi de 88.491 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, deste mesmo grupo etário (INCA, 2020). O total de mortes no país em 2020 chegou a 20.725, sendo também o tipo de tumor que mais vitimou mulheres no Brasil. Sua maior incidência observado, tanto no Brasil como no restante do mundo, ocorre no grupo etário a partir dos 35 anos, representando mais de 80% dos novos casos. Já a maior taxa de mortalidade ocorre a partir da faixa etária dos 40 anos, representando também um percentual acima de 75% (FERLAY et al., 2020).

Compostos canabinóides com atividade anticâncer atuam como agentes apoptóticos, atuando na regulação do ciclo celular, induzindo a morte celular de forma direcionada. Estudos pré-clínicos indicam que Δ^9 -THC, CBD entre outros fitocannabinóides, bem como, por agonistas de canabinóides sintéticos e endocannabinóides, têm apresentado efeitos anticâncer *in vitro* contra o câncer de mama. Estudos mais aprofundados apoiados por pesquisas *in vivo*

confirmaram os promissores efeitos antitumorais dos compostos canabinóides, e da sua interação aos receptores canabinóides CB1/CB2 (SAITON; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

Em seus estudos de 2006, Ligresti et al., demonstraram que o Canabidiol promoveu inibição de forma potente e seletiva, do crescimento de células de câncer de mama. Linhas celulares de câncer de mama positivas para receptor de estrogênio (ER), e linhas celulares negativas para ER, mostraram-se sensíveis aos efeitos antiproliferativos do CBD, uma vez que ele interfere na progressão do ciclo celular. Em maiores concentrações, o CBD causou a morte celular. Shrivastava et al., mostraram que em células de câncer de mama tratadas com CBD existe uma interação complexa entre apoptose e autofagia (KISKOVA et al., 2019). Em determinados tipos de linhas celulares de câncer de mama, os estudos apontaram que o CBD levou a um aumento na geração de ROS, o que por sua vez resulta em uma indução a autofagia e a morte celular. O CBD causa apoptose através da produção de ROS, alterando a estrutura de transição da permeabilidade mitocondrial, como demonstrado pela primeira vez em estudos com monócitos humanos. O CBD inibe a sinalização da proteína quinase B, induzindo (SHRIVASTANA et al., 2011).

Câncer de próstata

O câncer de próstata é uma neoplasia que atinge uma glândula presente apenas no organismo de homens, localizada na parte inferior do abdômen. É o segundo tipo de câncer que mais atinge a população masculina, sendo registrada em 2020 uma taxa de incidência global de 1.404.682 novos casos e uma taxa de mortalidade no mesmo ano de 372.995 mortes, na população de homens a partir dos 10 anos de idade. No Brasil neste mesmo período foram contabilizados 97.278 novos casos e 18.344 mortes (FERLAY et al., 2020). Por se tratar de uma tipagem de câncer cuja maior parte das ocorrências não são de formas agressivas, sua progressão é lentificada, sendo maior observadas tanto incidência como letalidade, na faixa etária superior aos 50 anos, tanto no Brasil como no mundo (INCA, 2020).

Estudos vêm evidenciando que compostos canabinóides são poderosos reguladores do crescimento e diferenciação celular, pois atuam diminuindo a viabilidade, proliferação, adesão e migração de várias células cancerígenas. A principal vantagem observada no uso de canabinóides é que ela visa especificamente as células tumorais, ainda que sejam necessário maior aprofundamento das pesquisas sobre seus reais benefícios. Isso é de importância altamente significativa quando comparado à quimioterapia por exemplo, onde as células não tumorais também são afetadas pelos efeitos citotóxicos do esquema terapêutico (CHAKRAVARTI; RAVI; GANJU, 2014).

Na última década foram divulgados estudos onde os canabinóides demonstraram inibir a proliferação celular, migração e angiogênese, bem como a interrupção do ciclo celular e a indução a apoptose em células de câncer de próstata. Por meio de pesquisas realizadas in vitro foram relatados que tipos sintéticos de canabinóides, como: WIN55,212, JWH-133 e JWH-015, são capazes de reduzir o tamanho dos tumores derivados de células do câncer de próstata, conforme concentração dependente. Pesquisas realizadas com camundongos, apresentaram resultados promissores quanto à regressão do crescimento do tumor (SINGH et al., 2021).

Existem inúmeros mecanismos de ação antitumorais atribuídos aos compostos canabinóides, tais como: parada do ciclo celular através da indução de apoptose, inibição da neovascularização e da migração celular, adesão e invasão de células tumorais, além da interrupção do processo de metástase, que ocorrem por meio da ativação dos receptores canabinóides CB1/CB2 presentes em todo sistema endocanabinóide. Estudos indicam essas atividades em diversos outros tipos cânceres de alto grau de gravidade como: leucemia, câncer

de pulmão, câncer de ovário, cânceres no aparelho gastrointestinal, entre outros (PELLATO et al., 2018).

Farmacológicos derivados de canabinóides

O ordenamento jurídico estabelecido no Brasil, permite apenas a pacientes que comprovem por meio de exames e diagnósticos médicos, serem portadores de patologias muito severas, em casos extremamente específicos às doenças neurodegenerativas e manifestações muito agravadas de tumores, a concessão provisória, por meio de decisões magistradas, para aquisição de farmacológicos derivados de canabinóides de origem internacional ou permissão para o cultivo quantificado de plantas de *Cannabis Sativa*, com o objetivo exclusivo de extração dos compostos canabinóides indicados ao tratamento daquela determinada patologia.

Em decorrência desta condicionante, os estudos dos compostos canabinóides no país ainda estão muito longe de alcançar as descobertas já encontradas por outros países ao redor do mundo.

Europa e América do Norte, são os continentes onde estão concentradas as maiores quantidades de pesquisas sobre o tema, porém os estudos já estão avançados em diversos países da Ásia, América do Sul e Oceania, que já dispõem em seus códigos jurídicos flexibilização quanto a criminalização da utilização cânhamo e em sua maioria, já ocorre a regulamentação por meio de leis, que parametrizam as normas para a produção de medicamentos derivados de canabinóides, bem como a realização de pesquisas e estudos cada vez mais aprofundados sobre desenvolvimento de novos farmacológicos derivados deste compostos e os potenciais tratamentos que possam decorrer de novas descobertas relacionadas a utilização destas substâncias (MEAD, 2019).

Atualmente são comercializados fora do Brasil, compostos farmacológicos sintéticos de composição similar aos canabinóides, cujos principais expoentes disponíveis para consumo são as fórmulas farmacêuticas: Nabilone (Cesamet[®]), em apresentação de cápsulas orais e Dronabinol (Marinol[®]), apresentado em solução oral, cuja função de ambos é mimetizar a atividade farmacológica do Δ 9-tetra-hidrocanabinol. O Nabiximol (Sativex[®]), apresenta-se na forma de Spray Bucal é um outro composto sintético, sendo aprovado pela primeira vez como medicamento botânico no Reino Unido no ano de 2010 (KISKOVÁ et al., 2019).

Além destes compostos sintéticos, outras formas de administração são bases de estudos e desenvolvimento ao redor do mundo, tais como: óleos comestíveis, pomadas, loções, flores secas vaporizadas, sendo esta última objeto de polêmica entre comunidade científica e regimes governamentais em decorrência da reputação estabelecida para o consumo de cânhamo nestas condições (POYATOS et al., 2020).

CONCLUSÃO

Com o crescente número de pesquisas e descobertas relacionadas a utilização de medicamentos provenientes dos extratos de cânhamos, para o tratamento das diversas manifestações de câncer existentes, nosso anseio é que a comunidade científica global, bem como governos, setor farmacêutico e sociedade como um todo, despertem seus olhares para os promissores potenciais dos compostos canabinóides como uma alternativa muito agregadora no combate ao câncer no mundo. Nem todos os mecanismos moleculares pelos quais os canabinóides exercem atividades antitumorais estão totalmente esclarecidos.

Nas duas últimas décadas, intensificaram-se as pesquisas voltadas para identificação dos potenciais terapêuticos dos compostos canabinóides. Grande parte dos estudos revelou dados

consideráveis relacionados aos benefícios destas substâncias no combate ao câncer, embora a maioria das descobertas tenha sido obtida em experimentos *in vitro*.

Apesar da falta de estudos clínicos, o potencial promissor do uso de canabinóides no tratamento de vários tipos de câncer deve ser abordado com amplitude. Há inúmeras evidências experimentais substanciais que apoiam o papel positivo que os canabinóides desempenham na morte das células cancerígenas, na prevenção do processo de metástase e na redução do crescimento tumoral. São necessárias mais pesquisas direcionadas a farmacodinâmica e farmacocinética dos canabinóides, para que se possam ser consolidadas informações específicas sobre dosagem, via de administração e efeitos *in vivo* quando usados para tratar pacientes com câncer.

Conforme os estudos nesta temática avançam no mundo, maior amplitude de ações dos canabinóides são descobertos e os resultados apontam para uma capacidade muito positiva de resposta aos tumores e aos inúmeros sintomas causados pela doença, em pacientes de diversas idades, gênero e localidades.

REFERÊNCIAS

CHAKRAVARTI, B.; RAVI, J.; GANJU, R. K. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. **Oncotarget**, Nova York, vol. 5 p. 5852-5872, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171598/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

DARIS, B.; TRANCER VERBOTEN, M.; KNEZ, Z.; FERK, P. Canabinóides no tratamento do câncer: potencial terapêutico e legislação. **Revista Bósnia de Ciências Médicas Básicas**, vol. 19,1 p. 14-23, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6387667/>. Acesso em: 20 jul. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171598/>.

DOBOVISEK, L.; KRSTANOVIC, F.; BORSTNAR, S.; DEBELJAK, N. Tratamento de câncer de mama com receptor hormonal positivo e canabinóides. **Canceres**, v. 12, n. 3, p. 525, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139952/>. Acesso em: 01 ago. 2021.

FERLAY, J.; ERVIK, M.; LAM, F.; COLOMBET, M.; MERY, L.; PIÑEROS, M.; ZNAOR, A.; SOERJOMATARAM, I.; BRAY, F.; **Observatório Global do Câncer: Câncer Hoje**. Lyon, França: Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>. Acesso em: 11 set. 2021.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J.; BERRENDERO F.; HERNÁNDEZ, ML.; RAMOS, J. O sistema canabinoide endógeno e o desenvolvimento do cérebro. **Revista Trends in Neurosciences**, v. 23, ed.1, p.14 - 20, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(99\)01491-5](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(99)01491-5). Acesso em: 04 jul. 2021.

GONÇALVES, J.; ROSADO, T.; SORES, S.; SIMÃO, AY.; CARMELO, D.; LUIS, Â.; FERNÁNDEZ, N.; BARROSO, M.; GALLARDO, E.; DUARTE, AP. Cannabis e seus metabólitos secundários: seu uso como drogas terapêuticas, aspectos toxicológicos e determinação analítica. **Medicamentos**. Suíça: MDPI, vol. 6, p. 1-31, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473697/>. Acesso em: 11 abr. 2021.

GUINDON, J.; HOHMANN, AG. O sistema endocanabinoide e câncer: implicações terapêuticas. **British journal of pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1447-1463, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3165955/>. Acesso em: 26 jun. 2021.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Nacional do Câncer efeitos colaterais da quimioterapia**. 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/quais-os-efeitos-colaterais-da-quimioterapia>. Acesso em: 20 mar. 2021.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **ABC do câncer**: Abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: Inca, 2011. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf
[Acesso em: 15 mar. 2021.](#)

INCA - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Números de câncer**. 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 27 mar. 2021.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER.

Tratamento. 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tratamento>. Acesso em: 21 mar. 2021.

KIS, B.; IFRIM, FC.; BUDA, V.; AVRAM, S.; PAVEL, IZ.; ANTAL, D.; PAUNESCU, V.; DEHELEAN, CA.; ARDELEAN, F.; DIACONEASA, Z.; SOIC, C.; DANCIU, C. Canabidiol - da planta ao corpo humano: uma molécula bioativa promissora com efeitos multi-alvo no câncer. **Revista Internacional de Ciências Moleculares**, Romênia, v. 20, p 5905, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6928757/>. Acesso em: 22 abr. 2021.

KISKOVÁ, T.; MUNGENAST, F.; SUVÁKOVÁ, M.; JÄGER, W.; THALHAAMMER, T. Aspectos futuros dos canabinóides na terapia do câncer de mama. **Revista Internacional de Ciências Moleculares Eslováquia**, v. 20, ed. 7, p. 1673, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987191/>. Acesso em: 1 abr. 2021.

MASSI, P.; SOLINAS, M.; CINQUINA, V.; PAROLARO, D. Canabidiol como potencial medicamento anticancerígeno. **British Journal of Clinical Pharmacology**, vol. 75, n. 2, p. 303-312, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3579246/>. Acesso em: 01 abr. 2021.

MEAD A. Questões legais e regulamentares que regem a Cannabis e seus produtos derivados nos Estados Unidos. **Frontiers in plant Science**, Estados Unidos, v.10, p. 3-7, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6590107/>. Acesso em: 10 abr. 2021.

MEISSNER, H.; CASCELLA, M. **Canabidiol (CBD)**. StatPearls Publishing, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556048/>. Acesso em: 01 abr. 2021.

NIGRO, E.; FORMATO, M.; CRESCENTE, G.; DANIELE, A. Iniciação, progressão e resistência ao câncer: os fitocanabinóides da *Cannabis sativa* L. são compostos promissores? **Molecules**, v. 26, n. 9, p. 2668, 2021. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8124362/>. Acesso em: 15 ago. 2021.

PACHER, P.; BÁTKAI, S.; KUNOS, G. O sistema endocanabinoide como um alvo emergente da farmacoterapia. **Pharmacol Ver**. Maryland, v.58, ed.3, p.9-16, 2008.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2241751/>. Acesso em: 2 abr. 2021.

PELLATO, F.; BORGONETTI, V.; BRIGHENTI, V.; BIGI, M.; BENVENUTI, S.; CORSI, L. *Cannabis sativa* L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role Against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. **BioMed Research International**, Itália, v. 2018, p. 1-15, 2018. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6304621/>.

Acesso em: 4 abr. 2021.

PERTWEE R.G. A farmacologia diversa dos receptores CB1 e CB2 de três canabinóides vegetais: delta9-tetrahydrocannabinol, canabidiol e delta9-tetrahydrocannabivarina. **British Journal of Pharmacology**, Reino Unido, v. 153, ed. 2, p.1-2, 2008. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2219532/>. Acesso em: 10 abr. 2021.

POYATOS, L.; PÉREZ-ACEVEDO, AP.; PAPASEIT, E.; PÉREZ-MAÑA, C.; MARTIN, S.; HLADUN, O.; SILES, A. Administração Oral de Cannabis e Preparações de Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC): Uma Revisão Sistemática. **Medicina (Kaunas)**, Espanha, v. 56, ed. 6, p. 1-4, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353904/>. Acesso em: 17 abr. 2021.

SAITO, V.; WOTJAK, C.; MOREIRA, F. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n 1, p. 7-13, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/dPP9G5tCc8NNkbBj6cbjcwk/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 25 ago. 2021.

SARFARAZ, S.; ADHAMI, VM.; SYED, DN.; AFAQ, F.; MUKHTAR, H. Canabinoides para o tratamento do câncer: progresso e promessa. **Cancer research**, v. 68, n. 2, p. 339-342, 2008. Disponível em: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/68/2/339>. Acesso em: 01 set. 2021.

SELTZER, E.S.; WATTERS, AK., MACKENZIE, D.; GRANAT, LM.; ZHANG, D. Canabidiol (CBD) como uma droga anticâncer promissora. **Cancers (Basel)**, v. 12, n. 11, p. 3203, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7693730/>. Acesso em: 07 set. 2021.

SHAHBAZI, F.; GRANDI, V.; BANERJEE, A.; TRANT, JF. Canabinóides e receptores de canabinóides: a história até agora. **iScience**, Canadá, v. 23, ed. 7, p. 1-2, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7339067/>. Acesso em: 3 abr. 2021.

SHRIVASTAVA, A.; KUZONTKOSKI, PM.; GROOPMAN, JE.; PRASAD, A. Canabidiol induz a morte celular programada em células de câncer de mama, coordenando a conversa cruzada entre apoptose e autofagia. **Molecular cancer therapeutics**, v. 10, n. 7, p. 1161-1172, 2011. <https://mct.aacrjournals.org/content/10/7/1161>. Acesso em: 07 agosto 2021.

SINGH, K.; NASSAR, N.; BACHARI, A.; SCHANKNECHT, E.; TELUKUTLA, S.; ZOMER, R.; PIVA, T.; MANTRI, N. A fisiopatologia e o potencial terapêutico dos canabinóides no câncer de próstata. **Cancers**, v. 13, n. 16, p. 4107, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8392233/>. Acesso em: 11 ago. 2021.

VACCANI, A.; MASSI, P.; COLOMBO, A.; RUBINO, T.; PAROLARO, D. O canabidiol inibe a migração de células de glioma humano por meio de um mecanismo independente do receptor de canabinóides. **British journal of pharmacology**, v. 144, n. 8, p. 1032-1036, 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1576089/>. Acesso em: 31 ago. 2021.

VELASCO, G.; SÁNCHEZ, C.; GUZMÁN, M. Mecanismos anticancerígenos dos canabinóides. **Oncologia atual**, v. 23, n.2, p. 23-32, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4791144/>. Acesso em: 27 abr. 2021.

WANG, F.; MULTHOFF, G. Reaproveitando o Canabidiol como um candidato a medicamento em potencial para terapias antitumorais. **Biomolecules**, v. 11, n. 4, p. 582, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8071421/>. Acesso em: 15 set. 2021.

Publicado em 31/07/2023