



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 04, pp. 46387-46391, April, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.21594.04.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

BENEFÍCIOS DO USO TERAPÊUTICO DE CANNABIDIOL (CBD) EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Nayara Oliveira Vaz*, Renan Fernandes do Espírito Santo, Laiza Minele Mamedio Lima, Luísa Porto Peixoto, Erica Silva Pinheiro and Ana Cláudia Bessa Teixeira

Rua Pelé, número 14, bairro Cidade Nova- Feira de Santana-Bahia, Brasil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 19th January, 2021

Received in revised form

26th February, 2021

Accepted 17th March, 2021

Published online 28th April, 2021

Key Words:

Cannabidiol,
Oncologia,
Doença crônica.

*Corresponding author:

Nayara Oliveira Vaz

ABSTRACT

Objetivo: Revisar os efeitos terapêuticos do uso do cannabidiol (CBD) em pacientes oncológicos.

Métodos: Trata-se de uma revisão sistemática com base de dados de artigos científicos acerca dos efeitos terapêuticos da utilização de canabinóides em pacientes com diagnóstico de câncer.

Resultados: O câncer é considerado como um grave problema de saúde pública a nível global. Por se tratar de uma doença com repercussões clínicas, epidemiológicas e sociais importantes, novas alternativas terapêuticas têm sido estudadas para incluir no tratamento da doença, como a utilização da *Cannabis sativa*. Da família da Cannabaceae, esta planta possui comprovados efeitos ansiolíticos, antipsicótico e analgésico, podendo ser utilizada de forma eficaz no tratamento de pacientes oncológicos. Além disso, a Cannabis ainda impacta diretamente na redução das náuseas e vômitos, que são sintomas comuns associados ao tratamento de neoplasias. **Considerações finais:** A atual aplicação clínica do uso de canabinóides concentra-se no controle de náuseas e vômito, sendo utilizado como terapêutica adjuvante à quimioterápicos. Salientamos a importância de reavaliar os efeitos adversos em relação a sua administração e esclarecer seus efeitos antitumorais em humanos.

Copyright © 2021, Nayara Oliveira Vaz et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Nayara Oliveira Vaz, Renan Fernandes do Espírito Santo, Laiza Minele Mamedio Lima, Luísa Porto Peixoto, Erica Silva Pinheiro and Ana Cláudia Bessa Teixeira. "Benefícios do uso terapêutico de cannabidiol (CBD) em pacientes oncológicos: uma revisão sistemática da literatura", International Journal of Development Research, 11, (04), 46387-46391.

INTRODUCTION

O câncer é um problema de saúde pública que ocupa o segundo lugar em mortalidade no mundo, em 2018 com 9,6 milhões de óbitos. A nível global, uma em cada seis mortes são relacionadas à doença, e em sua maioria ocorre em países de baixa e média renda. Há uma estimativa que, para cada ano do triênio 2020-2022, ocorra cerca de 625 mil casos novos de câncer no Brasil, sendo que dentre eles: o câncer de pele não melanoma será o mais incidente (177 mil), cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil). Segundo a distribuição da incidência por região geográfica aponta a região sudeste com 60% da incidência, seguida pelas regiões nordeste (27,8%) e sul (23,4%) (BRASIL, 2019). O tratamento convencional de câncer é um processo extremamente agressivo, sendo a quimioterapia uma forma de tratamento sistêmico. Nessa modalidade terapêutica, usa-se medicamentos denominados quimioterápicos ou antineoplásicos administrados em intervalos regulares que podem variar de acordo com as particularidades de cada paciente. Demais, existem ainda terapias associadas destinadas a minimizar os efeitos tóxicos, os tratamentos adjuvantes, potencializando o convencional

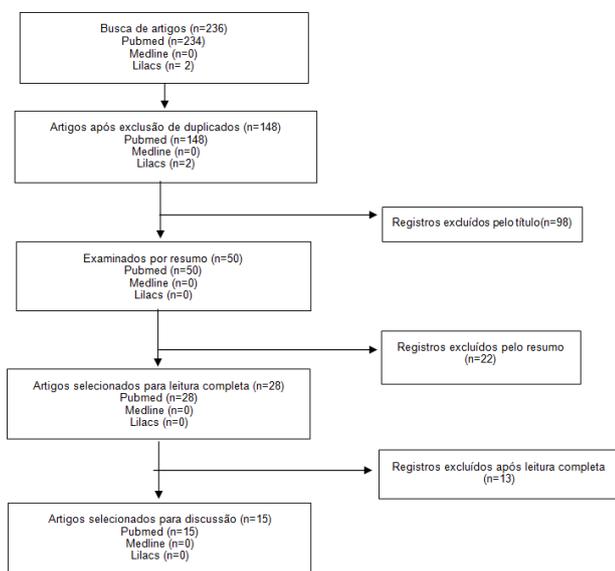
(RUELA LO, et al., 2018). Dentre as alternativas não convencionais, a *Cannabis sativa*, da família da Cannabaceae, originária da Ásia Central, é uma planta de fácil adaptação aos aspectos físicos referentes ao clima, altitude e solo. Os primeiros relatos sobre o cultivo da Cannabis descrevem seu uso como fonte de fibras para produção de tecidos. No Brasil, conhecida como maconha, tem no solo e no clima condições necessárias para seu cultivo (MATOS RLA, et al., 2017). Com ausência de efeitos psicoativos e vasto espectro de ações farmacológicas, assim como devido ao alto nível de tolerabilidade e ensaios clínicos promissores, o uso do cannabidiol (CBD) tem sido uma opção terapêutica ansiolítica e/ou antipsicótica. Na atualidade, mesmo em meio a vasta informação sobre o CBD, há uma tímida aceitação sobre sua efetividade em tratamentos de epilepsia, esclerose múltipla, dores variadas e como tratamentos adjuvantes em pacientes oncológicos, devido a capacidade de aumento do apetite, redução de náuseas e vômitos, além de ter um efeito analgésico (MEDEIROS FC, et al., 2020). Em 2019, o diálogo sobre a regulamentação do cultivo controlado de *Cannabis sativa* para uso medicinal e científico, bem como o registro de medicamentos produzidos com princípios ativos da planta, entraram em pauta nas reuniões da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Em setembro do mesmo ano, chegou a tramitar proposta de

regulamentação da Cannabis medicinal no Senado, cujo principal objetivo foi de regulamentar a segurança, a qualidade e a eficácia dos produtos, sendo aplicáveis a pacientes em tratamento de doenças debilitantes, sem alternativas terapêuticas e que estivessem com suas vidas ameaçadas (DIAS OAC, *et al.*, 2020). O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos terapêuticos do uso do cannabidiol em pacientes oncológicos, com base em dados de estudos clínicos.

MÉTODOS

O presente constructo trata-se de uma revisão sistemática de literatura sobre a utilização da substância cannabidiol no tratamento de pacientes oncológicos. Para alcançar o objetivo proposto, foi elaborada a seguinte questão de pesquisa: “Quais os benefícios do uso do cannabidiol no tratamento de pacientes oncológicos?”. O estudo foi desenvolvido conforme proposto na metodologia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews-Analyses), com o intuito de obter uma melhor qualidade na busca e seleção literária, de modo a sistematizar os principais resultados encontrados. Foi desenvolvido ainda um diagrama de fluxo, de modo a priorizar a transparência na revisão sistemática, bem como a clareza das informações (LIBERATI A, *et al.*, 2009). A coleta de artigos foi realizada nas seguintes bases de dados: US National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information (PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências Da Saúde (Lilacs) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), utilizando-se os seguintes descritores em ciências da saúde (DECS): cannabidiol, neoplasia e doenças crônicas. A pesquisa foi estruturada de forma pareada, utilizando-se o booleano AND para a associação dos termos, sendo utilizados como descritores pareados: “cannabidiol AND neoplasia”, “cannabidiol AND doença crônica” e seus respectivos equivalentes na língua inglesa (“*cannabidiol AND neoplasia*”, “*cannabidiol AND chronic disease*”) e na língua espanhola (“*Cannabidiol AND Oncologia*” “*Cannabidiol AND Enfermedad crónica*”), conforme ilustrado no Fluxograma 1.

Foram considerados apenas os artigos originais nos idiomas português, inglês e espanhol publicados entre os anos de 2011 a 2021 sobre a substância cannabidiol associada a neoplasias, dando enfoque a utilização do cannabidiol como utilização terapêutica para o câncer, o impacto clínico da substância sobre as neoplasias e também as contribuições da utilização do cannabidiol para o avanço no tratamento do câncer. Foram excluídos estudos que não correlacionaram a utilização do cannabidiol com o tratamento de neoplasias e que não especificavam de forma adequada as estratégias metodológicas utilizadas para pesquisa.



Fluxograma 1. Fluxograma representativo da metodologia de inclusão de artigos de acordo com a metodologia PRISMA

RESULTADOS

A seleção dos artigos obedeceu aos critérios acima citados, sendo que a análise, seleção e adequação dos estudos foi baseada em títulos, resumos e leitura completa dos estudos que foram considerados elegíveis e posterior análise qualitativa dos dados apresentados e que foram considerados relevantes. De forma a abordar os critérios aqui estabelecidos, cada um dos estudos selecionados foi analisado em relação as propriedades do cannabidiol, a influência sobre o tratamento de neoplasias e os mecanismos envolvidos nas ações ansiolíticas, antiepilépticas, antiinflamatória e também neuroprotetoras. Jeyesh R, *et al.* (2016) avaliaram os efeitos dos canabinóides na êmese de pacientes oncológicos. Os canabinóides interagem com os neurotransmissores mediadores da êmese, havendo a possibilidade de relação entre o bloqueio dos receptores CB1 (canabinóides 1) e a indução do vômito. É assim sugestiva a existência de receptores canabinóides na área do bulbo responsável pela êmese. Portanto, pensa-se que o THC (Tetra-hidrocanabinol) pode desempenhar atividade antiemética, por estimular os receptores do subtipo CB1, localizados no centro do vômito e ao seu redor (JAYESH R, *et al.*, 2016). Já Silva M e Costa G (2015) afirmaram que a associação dos canabinóides com outros fármacos pode ser mais eficaz no tratamento de pacientes oncológicos e o potencial de ação depende da fase da doença. Quando combinados com a dexametasona oral (um antiinflamatório glicocorticóide), por exemplo, os canabinóides são capazes de atuar na êmese de fase tardia. Além disso, pode-se optar pela dexametasona isolada ou antagonista dopaminérgica, como a metoclopramida. É possível recorrer a outros fármacos no tratamento de náuseas e vômitos moderados a intensos, como a alizaprida, a difenidramida e benzodiazepinas (lorazepan), combinados com a dexametasona (SILVA M e COSTA G, 2015). Murnion B (2015) também avaliou o efeito dos canabinóides na êmese. Nas últimas décadas realizaram-se vários estudos que comparam a administração de nabilone, levonantradol e dronabinol, com a administração de fármacos antieméticos convencionais e/ou substâncias placebo. Nestes ensaios, concluiu-se que, destes três fármacos, o dronabinol revelou ser o mais eficaz na êmese aguda, quando comparado com outros antieméticos convencionais. A combinação de dronabinol com proclorperazina mostrou-se mais efetiva que a administração de qualquer uma destas substâncias em separado (MURNION B, 2015).

Apesar disso, os estudos de Duarte C (2012) não corroboram com as evidências ao avaliarem a combinação do dronabinol com o ondansetron. No caso do nabilone, também se realizaram estudos que o associam à dexametasona, demonstrando que esta associação confere maior eficácia ao nabilone do que quando administrado em separado. Ainda assim, esta combinação consegue ser inferior à junção de dexametasona com metoclopramida. Por outro lado, quando se avalia a frequência dos episódios eméticos e a severidade das náuseas, qualquer um dos canabinóides demonstrou maior eficácia comparativamente a outros antieméticos (como por exemplo: metoclopramida, domperidona ou alizaprida) (DUARTE C, 2012). Entretanto, Jeyesh R, *et al.* (2016) afirmam em sua pesquisa que, apesar de utilizados para fins estabelecidos, como melhora da qualidade do sono, náuseas, vômitos, alívio da dor neuropática e controle de convulsões, a utilização dos fármacos à base de maconha possuem diversos efeitos colaterais. Entre os principais efeitos adversos das medicações, incluem-se alterações no sistema nervoso central, sistema respiratório e também no sistema cardiovascular (JEYESH R, *et al.*, 2016). Em ensaios de dupla ocultação, a maioria dos doentes que experimentaram canabinóides preferiram os antieméticos convencionais, usados como controle. Quando se avaliou a eficácia destes fármacos em doentes que não respondiam a outros antieméticos em ciclos quimioterapêuticos anteriores, constatou-se que a administração de canabinóides foi positiva, comprovando-se que estes compostos agem por mecanismos diferentes dos antieméticos convencionais. Contudo, também se identificaram, com elevada incidência, diversos efeitos secundários na administração dos compostos canabinóides, tais como, vertigens, tonturas e hipotensão, euforia, alucinações, delírios, depressão, entre

Quadro 2. Síntese dos dados coletados

Identificação do Estudo	Estudo	Resultados	Conclusão
Jayesh R, et al., 2016.	Revisão da utilização de fármacos à base de cannabis levando-se em consideração o método, os efeitos colaterais e a eficácia.	Todos os fármacos utilizados demonstram efeitos adversos relacionados ao Sistema Nervoso Central, respiratório e cardiovascular.	As pesquisas disponíveis são insuficientes que sustentem a utilização da maconha medicinal.
Godsey J e Grundmann, 2016.	Revisão relacionada a utilização de medicações a base de plantas como parte do tratamento terapêutico de neoplasias orais.	A utilização de suplementos a base de canabinóides tem sido amplamente utilizada para reduzir as taxas de replicação de células neoplásicas orais. Além disso, promovem a redução de radicais livres e espécies de nitrogênio.	Diversos métodos terapêuticos naturais são reconhecidos como promissores no tratamento de neoplasias orais, principalmente os canabinóides.
Nikan M, et al., 2016.	Revisão acerca do impacto de fármacos canabinóides nos diferentes tipos de neoplasias.	As estruturas ligantes presentes nos compostos canabinóides promovem com satisfação a apoptose a autofagia celular em tumores diversos. Ademais, os receptores canabinóides têm a capacidade de afetar de forma seletiva as células cancerígenas.	Os compostos canabinóides são promissores agentes antineoplásicos. São necessários outros estudos sobre o mecanismo de ação e as características farmacocinéticas da droga.
Murnion B, 2015.	Análise das evidências que apoiam a utilização de fármacos canabinóides na fase inflamatória, aguda da dor visceral, apetite e peso em pacientes oncológicos.	A cannabis é eficiente no controle da dor neoplásica, HIV e esclerose múltipla, mas não existe evidência de seus benefícios em outros tipos de dor. Ademais, é importante levar em consideração os efeitos psicoativos da droga.	Existem evidências da utilização benéfica da cannabis no tratamento de doenças de grupos específicos de pacientes.
Duarte C, 2012.	Análise do potencial analgésico da cannabis na dor aguda e crônica.	Os endocanabinóides estão relacionados com o controle de vários processos fisiológicos no organismo e são capazes de modular os processos a nível periférico e central.	A aplicabilidade dos canabinóides é promissora no tratamento da dor aguda e crônica.
Becker J e Nardin JM, 2011.	Revisão literária acerca da fisiologia dos vômitos e das náuseas relacionados aos antieméticos mais utilizados no tratamento de pacientes com neoplasias.	A utilização de medicações alternativas, como os canabinóides, têm sido utilizados no controle de sintomas adversos a quimioterapia de pacientes oncológicos. Essas drogas realizam efeito antiemético no trato gastrointestinal e atuam sobre terminações colinérgicas.	Apesar de promissores no controle de sintomas adversos, os fármacos canabinóides promovem taquicardia, alucinações e alterações de humor. É importante levar em consideração os sintomas desagradáveis de cada medicação no momento da prescrição, para evitar o abandono do tratamento.
Velasco G, et al., 2016.	Análise sobre a utilização dos canabinóides como agentes antitumorais e seus mecanismos de ação a nível molecular.	Os agonistas canabinóides são capazes de estimular a morte celular de células neoplásicas, reduzir a angiogênese dos tumores e também a sua invasão em outros tecidos.	Os agonistas canabinóides são capazes de inibir o crescimento tumoral por meio de ações bem elucidadas na literatura. Esses fármacos apresentam uma segurança aceitável, mas novos estudos são necessários para definir de forma precisa o cruzamento molecular dessas substâncias.
Smith AL, et al., 2015.	Avaliação da utilização dos canabinóides no controle da dor visceral, náuseas e vômitos.	A utilização de substâncias derivada da planta <i>Cannabis sativatem</i> tem sido amplamente utilizada no controle de náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e anorexia de pacientes com câncer. Entretanto, esses fármacos possuem efeitos colaterais, como sonolência.	Os canabinóides desempenham papel fundamental no controle de náuseas e vômitos, mas o seu papel na modulação da dor abdominal não é esclarecido.
Malik Z, et al., 2015.	Revisão acerca dos múltiplos alvos da substância cannabidiol no tratamento do câncer.	O cannabidiol possui propriedades antiproliferativas, citotóxicas, antiinvasivas, pró-apoptótica, antiinflamatória, imunomoduladora e anti-angiogênica.	A substância cannabidiol possui mecanismo de ação reconhecido e elucidado na literatura que confirma seu potencial inibitório na formação e propagação de diferentes neoplasias.
Brower V, 2012.	Análise da utilização de medicações alternativas para o tratamento da dor.	Os fármacos canabinóides são utilizados de forma eficaz no tratamento da dor neuropática, inclusive em pacientes oncológicos por meio da modulação de canais iônicos.	A literatura comprova a utilização de substância canabinóide no tratamento da dor em pacientes oncológicos. É importante que os profissionais oncologistas aprofundem o conhecimento de métodos que possam tratar a dor.

outros, o que se confirma em outros estudos. (BECKER J e NARDIN JM, 2011). Os estudos de Velasco G, *et al.* (2016) estão de acordo com a literatura ao afirmarem que os efeitos colaterais ocorreram com elevada frequência e intensidade, evidenciando a toxicidade destes compostos, mesmo quando administrados por via oral e num curto período de tempo (24 horas). Dentre os três compostos, o nabilone apresentou maior incidência de efeitos secundários no Sistema Nervoso Central (SNC). Salienta-se, no entanto, que efeitos colaterais como a sonolência, sedação e euforia experienciados, foram considerados benéficos pelos participantes de alguns ensaios clínicos (VELASCO G, *et al.*, 2016). É importante destacar que, pesquisas demonstram elevada taxa de desistência ao tratamento associada a diferentes motivos (intolerância dos efeitos colaterais dos canabinóides, morte durante o ensaio, violação do protocolo e uso de outra medicação concomitante). Também não se estabeleceu devidamente uma relação dose-resposta.

Ocorreram ajustes na dose dos canabinóides com o intuito de melhorar a eficácia ou diminuir os efeitos adversos, dificultando a avaliação do efeito terapêutico em função da concentração plasmática (SMITH e JESS CE, 2011). Malik Z, *et al.* (2015) reiteram que, apesar de se defender a administração de nabilone e dronabinol como terapêutica de 4ª linha, atuando como antieméticos na terapêutica adjuvante da quimioterapia, são necessários mais ensaios que avaliem a associação dos canabinóides com outros antieméticos convencionais, explorando os efeitos de sedação, sonolência e euforia, manifestados como positivos pelos doentes. A eficácia antiemética destes compostos é negativamente influenciada pela incidência de efeitos adversos. Em futuros ensaios, dever-se-á considerar a diminuição dos efeitos colaterais dos canabinóides e potenciação do efeito antiemético (MALIK Z, *et al.*, 2015). A dor também é um sintoma associado à doença oncológica, afeta cerca de 70-90% dos doentes com cancro avançado. Grandes partes destes doentes manifestam uma sensação dolorosa difícil de controlar com opióides. Emerge assim a necessidade de encontrar novas alternativas terapêuticas. A dor oncológica caracteriza-se por ser do tipo neuropático e também de origem inflamatória (BROWER V, 2012).

Como alternativa terapêutica, a analgesia pode ser realizada com a utilização do THC e dos seus metabólitos, estando o mecanismo envolvido na localização dos receptores canabinóides, nomeadamente em áreas da medula espinhal que se associam à nocicepção. Observa-se um fenômeno de regulação espinhal dos receptores CB1 após lesão nervosa medular, enfatizando o efeito terapêutico dos canabinóides na dor neuropática (DUARTE C, 2012). Godsey J e Grundmann O (2016) discutiram que, em geral, a estimulação dos receptores canabinóides inibe as vias de transmissão da nocicepção. Os canabinóides e endocanabinóides, agonistas destes receptores, mostraram produzir efeitos analgésicos, normalizando os níveis de prostaglandina E e a atividade do óxido nítrico (ambos mediadores da dor neuropática) (GODSEY J e GRUNDMANN O, 2016). A análise do THC oral evidenciou um nível de eficácia semelhante à codeína. O THC a 5 mg não causou alterações no estado de consciência dos participantes, com tolerabilidade bastante superior ao NIB a 4 mg. Os efeitos adversos deste composto impossibilitam a sua aplicação clínica. O mesmo se verificou com o levonantradol intramuscular. A eficácia de 10 mg de THC é equivalente a 60 mg de codeína. Contudo, na dosagem de 20 mg apresenta elevados níveis de sedação, entre outros efeitos secundários que depressim o SNC (BEAULIEU P, *et al.*, 2016). Caffarel MM, *et al.* (2012) também avaliaram os efeitos do THC sobre a analgesia e pontuaram questões importantes aos efeitos colaterais discutidos na literatura. Os autores destacam que, entre os efeitos comuns a todos os compostos, os mais relevantes são a confusão, ataxia, tonturas, dormência, atraso na fala, espasmos musculares, xerostomia, perturbações na memória e visão turva. As alterações do ritmo e frequência cardíaca mostraram-se pouco significativas. Apesar do THC demonstrar um alívio na dor semelhante à codeína, os efeitos adversos associados a dosagens elevadas, valorizam a preferência de outros fármacos reconhecidos como mais seguros (CAFFAREL MM, *et al.*, 2012).

Em contrapartida, o spray Sativex em terapêuticas de 25 a 579 dias, evidenciou ser bem tolerado pelos doentes, sem diferenças significativas na qualidade do sono e incidência de náuseas. Considerou-se a dose baixa (1-4 pulverizações/dia) e média (6-10 pulverizações/dia) seguras. A dose alta (11-16 pulverizações/dia) não foi bem tolerada, impossibilitando a classificação desta dosagem como segura. A combinação de THC e CBD para pulverização pode ser um caminho alternativo aos opióides no alívio da dor oncológica, especialmente quando os doentes não respondem a outra terapêutica (REGAL KM, *et al.*, 2014). Assim, compreendendo à complexidade dos mecanismos envolvidos na dor e no sistema endocanabinóide, existe um universo desconhecido e difícil de descobrir, apesar de parecer interessante encontrar uma aplicação segura e eficaz dos canabinóides que substitua os opióides (DUARTE C, 2012). Há ainda a perda de apetite e consequente diminuição de peso que são sintomas de elevada prevalência em doentes oncológicos de estado avançado. Esses sintomas interferem diretamente na qualidade de vida, desencadeando a caquexia e a anorexia; por isso, é essencial avaliar alternativas que possam atenuar essas consequências. Nikan M, *et al.* (2016) compararam a combinação de dronabinol e acetato de magesrol, com a administração de cada uma destas substâncias em monoterapia. Neste estudo, nem o dronabinol em monoterapia, nem a sua combinação com acetato de magesrol, foram tão eficazes como a administração deste último fármaco. Ainda assim, 49% dos participantes que contactaram com o dronabinol manifestaram mais apetite (NIKAN M, *et al.*, 2016). Ao comparar-se a administração de THC (2,5 mg) + CBD (1 mg) oral com THC (2,5 mg) oral, incluindo neste estudo um grupo controle sujeito a placebo, pretendendo aferir acerca da estimulação do apetite, acabou por não haver diferenças significativas entre os grupos. Concluiu-se assim, não existirem evidências clínicas que suportem a administração de canabinóides para melhorar estados de caquexia e anorexia em doentes oncológicos (BECKER J e NARDIN JM, 2011). Sanchez C, *et al.* (2016) analisaram ainda doentes oncológicos com falta de apetite e alteração do paladar resultantes da quimioterapia, sem, no entanto, manifestarem caquexia. Desta vez, quis-se estimar o efeito do dronabinol oral, entre 2,5-20 mg/dia, na estimulação do apetite e também no paladar. Os autores comprovaram uma alteração significativamente positiva nos participantes sujeitos ao dronabinol, quando comparados com o grupo placebo. Verificaram-se melhorias na estimulação do apetite, no paladar e no consumo de proteína, dependentes da dose de dronabinol (SANCHEZ C, *et al.*, 2016). Diversos estudos, então, indicam que as conclusões referentes à aparente ineficácia dos canabinóides na estimulação do apetite e aumento de peso em doentes oncológicos, poderão ter resultado de uma exposição insuficiente a estas substâncias, nomeadamente ao dronabinol (SMITH LA e JESS CE, 2011). Além disso, a atividade anti-tumoral surge com a descoberta de receptores canabinóides nas células cancerígenas. Da interação com estes receptores, os canabinóides desencadeiam efeitos anti-tumorais, confirmados *in vitro* e *in vivo* em vários tipos de tumores. Os mecanismos relatados na ação anti-tumoral, assentam na capacidade de bloqueio de várias vias, envolvidas na progressão das células cancerígenas. Assim, retrai-se o crescimento destas células, através da inibição da sua proliferação e da indução da sua morte por autofagia e apoptose. Desta forma, os canabinóides demonstram ainda prejudicar a angiogênese e processos metastáticos (REGAL K, *et al.*, 2014).

Este fato corrobora com estudos realizados por Godsey J e Grundmann O (2016). Os autores afirmam que, à utilização de suplementos a base de canabinóides, é possível reduzir os níveis de radicais livres de oxigênio e nitrogênio, promover a modulação do metabolismo celular das células neoplásicas inibindo a produção de energia (GODSEY J e GRUNDMANN O, 2016). A vista disso, nota-se que a utilização dos fármacos canabinóides é bastante difundida na literatura. Sendo considerada como uma opção terapêutica aos efeitos secundários à terapia quimioterápica, agindo sobre náuseas, vômitos e dor, principalmente, a cannabis pode ser utilizada de forma isolada ou associada com outros medicamentos. Alguns autores sugerem que a sua utilização seja mais eficiente de forma associada e que possui efeito somente na fase tardia da dor, fato este que não é elucidado na maioria dos artigos investigados. Outrossim, os estudos abordam

ainda o efeito antitumoral dos canabinóides, fato que revolucionaria o tratamento de neoplasias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante disso, em oncologia, a atual aplicação clínica do uso de canabinóides centra-se essencialmente no controle de náuseas e vômitos, como terapêutica adjuvante à quimioterapia. Entretanto, é necessário reavaliar a incidência dos efeitos adversos, para assim se atingir uma maior eficácia antiemética. Na dor oncológica, o caminho mostra-se interessante, apesar da complexidade associada aos mecanismos envolventes. O notável efeito antitumoral dos canabinóides em linhas celulares e em modelos animais é incontestável, todavia não está totalmente esclarecido em humanos. Apesar disso, é importante que novos estudos sejam realizados, para que os seus efeitos e interações com outras drogas sejam melhor compreendidas.

O presente estudo apresenta como limitações a ausência de pesquisas controladas que possam comprovar a segurança da utilização dos canabinóides em pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS

- Babiker HM, *et al.* Cardiotoxic effects of chemotherapy: A review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, 2018; 126:186-200.
- Beaulieu P, *et al.* Medical cannabis: considerations for the anesthesiologist and pain physician. *Journal Canadian Anesthesiologists*, 2016; 63: 608-624.
- Becker J, Nardin JM. Utilização de antieméticos no tratamento antineoplásicos de pacientes oncológicos. *Revista brasileira de farmácia hospitalar e serviço de saúde*, 2011; 2 (3): 18-22.
- Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil; INCA, 2019.
- Brower V. New Pain Drugs in Pipeline, but Challenges to Usage Remain. *JNCI News Oxfordjournals*, 2012;104 (7): 503-505.
- Caffarel MM, *et al.* Cannabinoids: A new hope for breast cancer therapy? *Cancer Treatment Reviews*, 2012; 38: 911-918.
- Dias OAC, *et al.* Estratégia de patenteamento de derivados de Cannabis sativa para obtenção da auência prévia da ANVISA. *Revista Fitos*, 2020; 14(1):1-11.
- Duarte C. O potencial analgésico dos canabinóides. *Revista SPA*, 2012; 21 (13): 13-18.
- Godsey J, Grundmann O. Review of Various Herbal Supplements as complementary treatments for oral cancer. *Journal of dietary supplements*, 2016; 13 (5).
- Jayesh R, *et al.* Medical Marijuana Patient Counseling Points for Healthcare Professionals Based on Trends in the Medical Uses, Efficacy, and Adverse Effects of Cannabis-Based Pharmaceutical Drugs. *Research in Social & Administrative Pharmacy*, 2016; 12 (2): 638-654.
- Malik Z, *et al.* The Role of Cannabinoids in Regulation of Nausea and Vomiting, and Visceral Pain. *Neurogastroenterology and Motility Disorders of the Gastrointestinal Tract*, 2015; 17 (9):1-9.
- Matos RLA, *et al.* O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química*, 2017; 9 (2): 786-814.
- Medeiros FC, *et al.* Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. *Brazilian Journal of development*, 2020; 6(6): 1-14.
- Murnion B. Medicinal cannabis. *Australian Prescriber*, 2015; 38 (6): 212-215.
- Nikan M, *et al.* Ligands for cannabinoid receptors, promising anticancer agents. *Life Sciences*, 2016; 146: 124-130.
- Regal K, *et al.* HU-331 is a catalytic inhibitor of topoisomerase II. *Chemical Research in Toxicology*, 2014; 27 (12): 2044-2051.
- Ruela LO, *et al.* Effectiveness of auricular acupuncture in the treatment of cancer pain: randomized clinical trial. *Revista escola de enfermagem da USP*, 2018; 52:1-8.
- Silva M, Costa G. Potencial terapêutico dos canabinóides. *Boletim do CIM. Revista da Ordem dos Farmacêuticos*, 2015: 1-.
- Smith LA, JESS CE. Cannabinoids for nausea and vomiting in cancer patients receiving chemotherapy. *The Cochrane Library*, 2011; 11.
- Velasco G, *et al.* Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Currents oncology*, 2016; 23(2):1-10.
- Liberati A, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, 2009; 21: 1-18.
