

Efeitos terapêuticos integrativos dos canabinóides no câncer de mama: revisão de escopo

Integrative therapeutic effects of cannabinoids in breast cancer: scoping review

Efectos terapéuticos integradores de los cannabinoides en el cáncer de mama: revisión de alcance

Recebido: 20/02/2022 | Revisado: 01/03/2022 | Aceito: 11/03/2022 | Publicado: 27/03/2022

Ana Claudia de Souza Leite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1407-7634>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: ana.claudia@uece.br

Drissia Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6529-6234>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: drissia.fer@gmail.com

Lucas Melo Matos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9141-7554>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: melo.matos@aluno.uece.br

Sadi Antonio Pezzi Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6606-5112>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: sadi.pezzi@aluno.uece.br

Julia França Torres

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1170-9619>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: julia.torres@aluno.uece.br

Caren Cristine Oliveira Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3448-2293>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: caren.cristina@aluno.uece.br

Amanda Roberta Fonsêca do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1240-7580>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: amanda240516@gmail.com

Francisco Savio Machado Lima Gabriel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9408-0317>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: savio.gabriel@aluno.uece.br

Dalila Sousa Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1214-3837>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: dalila.freitas@aluno.uece.br

Resumo

Este estudo visou mapear o escopo das evidências científicas sobre os efeitos terapêuticos dos canabinóides no câncer de mama. Estudo metodológico de revisão de escopo da literatura científica nas bases: Scopus, PubMed e MEDline, sendo acessadas por meio do Portal de Periódico CAPES/MEC e nas bases: Science Direct, Cochrane e Biblioteca Virtual de Saúde. Após teste e reteste utilizando o operador conectivo booleano *AND*, foram aplicados nas bases de dados os seguintes descritores: (*therapeutic uses cannabis*) *AND* (*therapy*) *AND* (*breast cancer or breast neoplasms*). Os resultados encontrados apontaram six estudos, apenas um do tipo quantitativo e cinco de revisão de literatura que apresentaram uso terapêutico integrativo dos canabinóides e seus benefícios para o alívio dos sintomas. Concluiu-se que há escassez de evidências científicas sobre o alívio dos sintomas e das formas de uso da terapêutica integrativa das canabinóides no câncer de mama.

Palavras-chave: Usos terapêuticos da *cannabis*; Terapia; Câncer de mama; Neoplasia da mama.

Abstract

This study aimed to map the scope of scientific evidence on the therapeutic effects of cannabinoids on breast cancer. Methodological study to review the scientific literature in the bases: Scopus, PubMed and MEDline, being accessed through the CAPES/MEC Journal Portal and in the bases: Science Direct, Cochrane and Virtual Health Library. After testing and retesting using the operator Boolean connective *AND*, the following descriptors were applied to the

databases: (therapeutic uses *cannabis*) AND (therapy) AND (breast cancer or breast neoplasms). The results found showed six studies, only one of the quantitative type and five of literature review that presented the integrative therapeutic use of cannabinoids and their benefits for the relief of symptoms. It was concluded that there is a lack of scientific evidence on the relief of symptoms and ways of using integrative cannabinoid therapy in breast cancer.

Keywords: Therapeutic uses of *cannabis*; Therapy; Breast cancer; Breast neoplasms.

Resumen

Este estudio tuvo como objetivo mapear el alcance de la evidencia científica sobre los efectos terapéuticos de los cannabinoides en el cáncer de mama. Estudio metodológico para revisión de la literatura científica en las bases: Scopus, PubMed y MEDline, siendo accedido a través del Portal de Revistas CAPES/MEC y en las bases: Science Direct, Cochrane y Biblioteca Virtual en Salud. Después de probar y volver a probar con el operador booleano Y, se aplicaron los siguientes descriptores a las bases de datos: (usos terapéuticos del *cannabis*) Y (terapia) Y (cáncer de mama o neoplasias de mama). Los resultados encontrados mostraron seis estudios, solo uno de tipo cuantitativo y cinco de revisión de literatura que presentaron el uso terapéutico integrador de los cannabinoides y sus beneficios para el alivio de los síntomas. Se concluyó que existe una falta de evidencia científica sobre el alivio de los síntomas y las formas de utilizar la terapia integradora de cannabinoides en el cáncer de mama.

Palabras clave: Usos terapéuticos del *cannabis*; Terapia; Cáncer de mama; Neoplasia de mama.

1. Introdução

Novos casos de câncer ocorreram em mais de 19 milhões de pessoas em 2020, cerca de 9,9 milhões de óbitos em ambos os sexos. Dentre estes, o câncer de mama é o mais incidente, sendo responsável por aproximadamente 88 492 (30.3%) milhões (11,7%). Na população feminina, este tipo responde por 24,5% dos novos casos, o que levou a cerca de 684 996 óbitos (IARC, 2020). No Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, estima-se 625 mil novos casos da doença. Somente em 2020, na população feminina, houve aproximadamente 88 492 novos casos de câncer de mama, ou seja 30,5% (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [INCA], 2021; Globocan, 2020).

O termo câncer se refere a um grupo de doenças, caracterizadas por um processo patológico onde uma célula sofre uma mutação genética no DNA. Essa célula, agora anormal, passa a se multiplicar descontroladamente, ignorando todos os sinais de regulação do crescimento. Assim, essas novas células causam alteração nos tecidos adjacentes e ganham características invasivas, espalhando-se pelo corpo através da circulação sanguínea e linfática (Seltzer et al., 2020).

No câncer de mama, as células cancerígenas formam um tumor que pode ser visto em raio-x ou sentido como um nódulo. Os seus diversos tipos são classificados de acordo com a região anatômica onde se iniciam e com a sua capacidade de invadir outros tecidos (American Cancer Society, 2019).

Há vários modelos diagnósticos para o câncer de mama, a investigação por imagens, biópsia associadas ao exame clínico (WHO, 2020; INCA 2021). No entanto, com o autoexame realizado a partir da inspeção e palpação mamária, torna-se possível ser realizado pela própria mulher ou por um profissional de saúde especializado (Procópio et al, 2022; Soares et al, 2019). Com esses métodos, pode-se identificar alterações na assimetria da mama e nódulos fixos e indolores que são as principais manifestações da doença, representando cerca de 90% dos casos, principalmente quando é percebido pela própria mulher. Esses sinais devem ser investigados, também, pelo médico, para que o diagnóstico precoce seja efetuado (Oliveira et al, 2020; Nunes et al., 2020; INCA, 2022).

A suscetibilidade ao risco de recorrência do câncer e outras situações decorrentes dele durante o tratamento ou da cura da doença estão relacionadas à problemas cardíacos e/ou pulmonares, fadiga, transtorno depressivo ou de estresse pós-traumático que necessitam de cuidados sistemáticos. Além desses, há ainda outros sintomas que podem persistir como a dor, linfedema, insônia e ansiedade que necessitam de cuidados terapêuticos que possam ser integrativos (Lopes et al., 2018) e outros relacionados à quimioterapia (náuseas, vômitos, perda do apetite), passíveis de serem aliviados pelos canabinóides (CBs), inclusive, segundo (Silva et al., 2019) possibilitar analgesia nas dores crônicas oncológicas.

A *Cannabis sativa*, conhecida nas antigas sociedades agrícolas asiáticas, africanas e europeias devido ao seu efeito alucinógeno e terapêutico, contém compostos biológicos e quimicamente ativos conhecidos como canabinóide (Kisková *et al.*, 2019, dentre estes os mais estudados até agora são: O delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) (Russo & Marcu, 2017; Rahman et al, 2019). Sendo assim, substâncias estudadas, capazes de integrar esses cuidados. Todavia, ainda no início do século XX, a *C. sativa* perdeu sua importância na indústria e na medicina. Ela voltou a ter relevância somente a partir de 1990, onde tornou-se uma importante fonte de compostos para tratamento oncológico e de outras doenças que ameaçam a vida (Kisková *et al.*, 2019).

O recém descoberto sistema endocanabinóide é formado por receptores, ligantes e enzimas amplamente expressos no cérebro e em sua periferia, onde atuam para manter o equilíbrio em diversos processos homeostáticos. Quando este sistema interage com os canabinóides exógenos ou os fitocanabinóides de ocorrência natural, detém o potencial de efeitos positivos para o manejo da ansiedade, epilepsia refratária, convulsões focais ou tônico/clônicas, distúrbios de sono, possuindo também propriedades anti-inflamatórias (Oliveira *et al.*, 2018).

No Brasil, o Supremo Tribunal Federal (STF) (2013), por meio do julgamento da Arguição de Descumprimento de Preceito Fundamental (ADPF) nº 187, reconheceu a legitimidade e constitucionalidade dos movimentos pró-legalização do uso medicinal da maconha, garantido a seus apoiadores o livre exercício do direito de reunião e expressão, o que contribuiu para colocar o tema em debate para a sociedade. E em 2021, foi aprovado a legalização do cultivo da *Cannabis*, mas impondo restrições. O plantio só pode ser feito por pessoas jurídicas (empresas privadas, associações de pacientes ou organizações não governamentais). No entanto, até então, ainda não há previsão para o cultivo individual (Câmara de Notícias, 2021).

Até então, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) vem liberando gradativamente o uso de produtos que têm como base o canabidiol no Brasil. Dentre os produtos, é válido citar os extratos de *Cannabis sativa promediol* e o *zion medpharma* 200 mg/ml (Ministério da Saúde, 2021). Embora que aos poucos os derivados da *cannabis* estejam sendo liberados no país, é visto que este processo ainda é lento, fator ao qual também contribui para que ainda seja uma alternativa economicamente inviável para a maior parte da população de média e baixa renda, diagnosticada com câncer (Farias Moreira & Sousa, 2021).

Ainda assim, estudiosos (Lima et al., 2021) relacionam a pouca exploração da *Cannabis sativa* pela indústria farmacológica devido à utilização recreativa da mesma ser considerada ilícita. Porém, compostos sintéticos de CBD isolado estão sendo progressivamente liberados, a altos custos, no que tange ao processo de prescrição e compra, com restrições quanto ao acesso da matéria-prima.

Neste sentido, estudiosos (Farias Moreira & Sousa, 2021) apontam potencial terapêutico fisiopatológico dos compostos químicos derivados da *Cannabis sativa*, que são capazes de agir na apoptose de células cancerosas nos receptores CB2 altamente presentes, no sinergismo com a quimioterapia e/ou radioterapia, na inibição da angiogênese e na metástase. Estudiosos (Oliveira *et al.*, 2021) acrescentam que, apesar do mecanismo de ação ainda não estar completamente elucidado, o receptor CB2 desempenha um papel crucial na carcinogênese e na progressão tumoral do câncer de mama.

Neste contexto, os canabinóides podem ser utilizados no tratamento do câncer de mama já que proporcionam alívio para os sintomas associados à doença, como náusea, anorexia e dor neuropática, atuando também nos cuidados paliativos (Moreira & Ramos, 2021). Além disso, eles podem desacelerar a progressão do câncer, bloqueando o crescimento celular e induzindo a apoptose, além de reduzir a angiogênese e a metástase tumoral (Delgado & Kelmis Ávila, 2020).

Em uma revisão sistemática (Rojas-Jara et al, 2019) sobre o uso medicinal da *cannabis* entre o período 2013-2017 encontram que há um aumento progressivo e constante das evidências neste período de publicações sobre os efeitos benéficos e adversos das *cannabis* à saúde, as consequências da legislação sobre *cannabis* e sua associação com diversas variáveis. Porém, com lacuna de estudos sobre o uso medicinal da *cannabis* em relação a tratamentos e doenças, sua padronização, vias de

administração e doses, dando conta da necessidade de um maior volume de pesquisas nessas temáticas. Neste sentido, esta pesquisa vem clarificar e preencher o estado atual da arte, focando nestes dois aspectos: a terapêutica da *cannabis* e o câncer de mama.

Diante disso, este estudo torna-se altamente relevante por trazer informações para a comunidade científica, população e especialmente, às pacientes com câncer de mama sobre as alternativas terapêuticas integrativas, potentes para mudanças de prognóstico, bem como para o manejo da dor e de outros sintomas relacionados ao tratamento tradicional. Nessa perspectiva, o estudo tem como objetivo mapear o alcance das evidências científicas sobre os efeitos terapêuticos dos canabinóides no câncer de mama.

2. Metodologia

Estudo metodológico do tipo *scoping review* da literatura científica, aborda uma pergunta de pesquisa exploratória e sistemática das evidências e lacunas de uma determinada área de estudo e campo emergente, explorando a extensão, alcance e a natureza de uma investigação, e também os limites conceituais (características/fatores chave) e contextuais de um tema (Arksey & O'malley, 2005; Levac et al., 2010; Trico *et al.*, 2018; Menezes et al., 2015; Peters *et al.*, 2015; Moher, 2009).

O protocolo para a produção da *scoping review* foi elaborado segundo o Manual para sínteses de evidências do *Joana Briggs Institute* (2020) com os seguintes tópicos: título informativo, desenvolvimento da pergunta de acordo com o mnemônico PCC (População, Conceito e Contexto), introdução da pesquisa, critérios de inclusão de acordo com o mnemônico adotado, estratégia de pesquisa, seleção das fontes de evidências, extração de dados, análise das evidências e apresentação dos resultados.

O planejamento e condução por meio de um protocolo para *scoping review* levam à uma predefinição do objetivo, da pergunta e do método, clarificando e tornando imparciais o seu relatório (Peters et al., 2020; JBI, 2020). Neste sentido, utilizou-se o guia internacional *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist* (Tricco et al, 2018), identificando-se que esta revisão contemplava todos os itens requeridos.

Desse modo, a metodologia proposta pelo *Joana Briggs Institute* para *scoping review* foi descrita em cinco etapas: 1) identificação da questão da pesquisa; 2) identificação de estudos relevantes; 3) seleção de estudos; 4) delineamento de dados; 5) agrupamento, síntese e relato de resultados (Pollock et al., 2021).

Na primeira etapa, a seguinte questão foi formulada a partir do acrônimo P=(População: Mulheres com câncer de mama), C=(Conceito: efeitos terapêuticos dos canabinóides) e C=(Contexto: Efeito terapêutico dos canabinóides no câncer de mama: quais os efeitos terapêuticos dos canabinóides no câncer de mama? Essa pergunta foi inserida nas bases *Cochrane*, JBI, BVS e Periódicos CAPES, confirmando-se a originalidade deste estudo.

Na segunda etapa, os critérios de elegibilidade (Aromataris & Munn 2020) para a identificação dos estudos foram definidos à partir da realização de teste e reteste dos descritores associados ao operador booleano AND nas bases de dados dos Periódicos CAPES, levando a seguinte conjunção de descritores: *(Therapeutic uses Cannabis) AND (Therapy) AND (Breast Cancer or Breast Neoplasms)* que permitissem responder a pergunta da pesquisa pelo título.

Na terceira etapa foram elencados os seguintes critérios de inclusão para seleção dos estudos: publicações dos últimos cinco (5) anos (01/01/2017 à 01/02/2022), disponíveis na íntegra nos idiomas em português, inglês e espanhol, oriundos de periódicos avaliados por pares e que respondessem à questão desta revisão. Excluíram-se aqueles estudos duplicados e que não tiveram como objetivo principal deste estudo, cartas ao editor, notas editoriais, projeto, resumos publicados em anais e textos que não estavam disponíveis na íntegra.

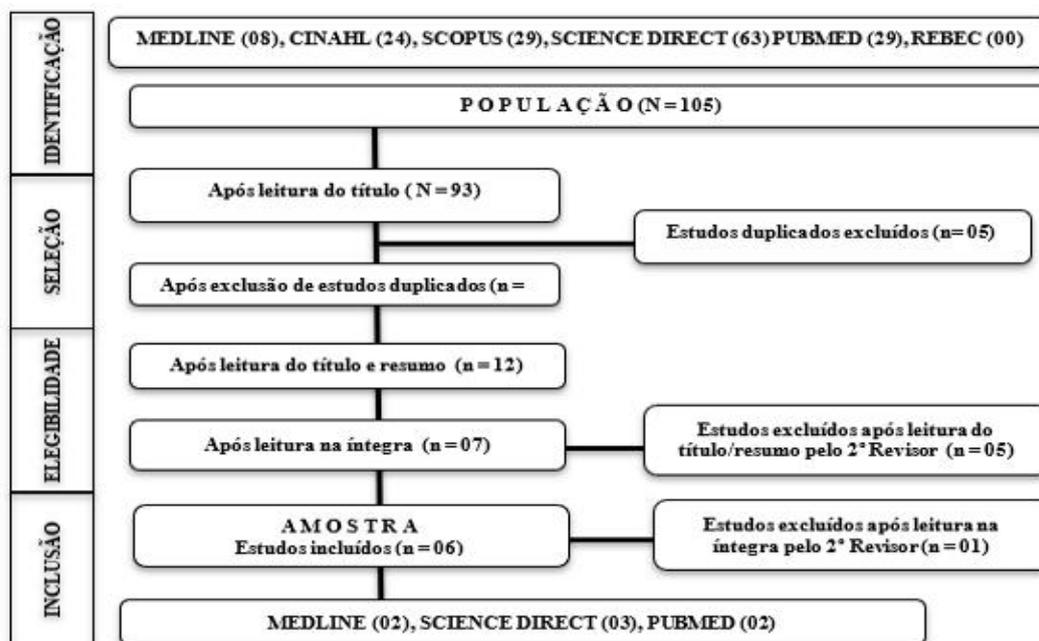
Na quarta etapa, a busca de estudos ocorreu por meio do portal dos Periódicos CAPES que fornece acesso à 158 bases de dados científicas. Para tal, estabeleceu-se que a estratégia de seleção dos estudos com os descritores elencados para que

ocorresse de forma pareada pelos revisores, independentes e cegados, para a conferência dos critérios de elegibilidade em três momentos sequenciados pela leitura do título, título/resumo e na íntegra. Após a leitura do título foram retirados os estudos replicados e incluídos aqueles que identificava-se similaridade com o objeto de estudo desta revisão e com o criterios de inclusão. Os estudos foram selecionados para leitura na íntegra com o intuito de identificar com mais fidedignidade a sua inclusão mediante os possíveis criterios de elegibilidade ao responder a questão desta revisão, fornecendo um quantitativo final de seis estudos,. Esse processo foi descritos no Fluxograma Prisma (Figura 1).

Na quinta etapa, após a leitura e releitura dos estudos encontrados por pares de revisores, extraíram-se dados que foram organizados em planilha *Excel*®, contendo elementos textuais importantes para responder à pergunta da pesquisa, sendo apresentados no Quadro 1, segundo a identificação, autoria, país, ano, população, abordagens conceituais e contexto. Além destes aspectos, utilizou-se a Classificação de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (2009) para a verificação do panorama relacionado aos níveis de evidências (NE). Esta classificação delimita estudos de nível “1a” a “5”, sendo as revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados e randomizados o maior nível ou nível 1 e a opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas é classificada como de nível menor.

3. Resultados e Discussão

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos. Fortaleza, Adaptação do PRISMA-ScR para revisão de escopo (janeiro, 2022).



Fonte: Autores (2022).

Esta *scope review* das evidências científicas sobre os efeitos das canabinoides no câncer de mama, conforme exposto na Figura 1, levantou a população de 105 estudos com potencial de elegibilidade a potencialmente elegíveis nas bases de dados MEDLINE (08), CINAHL (24), SCOPUS (29), SCIENCE DIRECT (63) e PUBMED (29). Destes, foram identificados 93 estudos que foram selecionados para a leitura do título, sendo excluídos 05 por duplicação. E, desse total, foram elegíveis 88 artigos para leitura do título e do resumo, sendo excluídos 76 artigos, pois não havia como acessar ao texto completo e por incongruência dos objetivos propostos por esta revisão. Quando analisados pelo segundo revisor foram eliminados 04 estudos, posto que não atendiam à pergunta problema, totalizando, 07 estudos com elegibilidade para leitura na íntegra.

Desse modo, dos sete (07) estudos elegíveis para leitura na íntegra, um (01) deles foi excluído segundo revisor por falta de clareza quanto ao rigor metodológico, totalizando uma composição de sete (06) estudos na amostra final segundo as etapas de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão do estudo indicadas no fluxograma (Figura 1).

As características dos estudos (n=06) da literatura científica apresentaram diversos efeitos terapêuticos das canabinóides para o câncer de mama no período de 2017-2022, conforme se observa no Quadro 1, que se segue.

Quadro 1 - Características dos estudos sobre o uso de canabinóides na terapia do câncer de mama na literatura científica no período de 2017-2022, conforme título/ano, objetivo(s), conceito e contexto, Fortaleza-CE, Brasil, 2022.

Cod./Título/Ano	Objetivo(s)	Conceito	Contexto
(A1) The onus of cannabinoids in interrupting the molecular odyssey of breast cancer: a critical perspective on UPRER and beyond, 2019.	Resumir as novas conquistas em compreensão da extensão do progresso terapêutico Destacar desenvolvimentos recentes e diferentes CB's na biologia em busca de uma melhor cura do câncer de mama.	Envolvimento de estímulos de estresse do retículo endoplasmático (ERE) na resposta da proteína desdobrada do retículo endoplasmático (UPRER) mostrando o efeito antineoplásico do CB na neoplasia mamária.	Instituições dos Autores/País(es): Escola de Biociências e Biotecnologia /Nova Delli (India) Departamento de Biotecnologia Médica/Coreia do Sul. Revisão Bibliográfica O uso dos CB's estimula a morte apoptótica mediada por autofagia de células tumorais da mama, por meio da resposta de proteína desdobrada (UPRER) ativando efetores ajustante e impõe a parada do ciclo celular. Os canabinóides, comumente usados para fins medicinais, consistem em varias moléculas hidrofóbicas complexas obtidas da <i>Cannabis sativa</i> L. atuando como molécula inibidora que estão sendo investigados por seu efeito antineoplásico em varios modelos de tumores de mama. Descobriu-se que o tratamento com CB's estimula a morte apoptótica mediada por autofagia de células tumorais da resposta de proteína desdobrada (UPRER) que ativam efetores ajustante e impõe a parada do ciclo celular. A literatura mostra que o evento UPRER é empregado na compreensão do desenvolvimento e progressão do CA de mama por ser um evento molecular importante. E, que este evento foi encontrado em ensaios clínicos após administração de CB's para tratamento do CA de mama, destacando desenvolvimentos recentes da biologia dos diferentes CB's para alcançar uma melhor cura do CA de mama. NE*** = 1C
(A2) Cannabinoids in Breast Cancer: differential susceptibility according to subtype, 2022.	Esclarecer o potencial clínico dos CB's no CA de mama de acordo com seus subtipos	Os níveis de expressão do receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e Ki-67 são explorados na classificação do subtipo molecular do câncer de mama, que é descrito como Luminal A: positivo para ER e/ou PR, negativo para HER2 e Ki-67 baixo; Luminal B: positivo para ER e/ou PR, negativo para HER2 e Ki-67 alto; HER2 enriquecido: negativo para ER e PR, positivo para HER2 e triplo negativo.	Instituições dos Autores/País(es) Laboratório de Bioquímica, Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Farmácia, UPORTO, Portugal Laboratório Associado i4HB/Instituto de Saúde e Bioeconomia, Faculdade de Farmácia, UPORTO, Portugal Estudo do tipo revisão bibliográfica Foram analisados 142 artigos que apontam para: benefícios da terapêutica com CB's nos 4 subtipos de câncer de mama (Luminal A, luminal B, Humano receptor do fator de crescimento epidérmico 2 positivo-(HERS+, e o triplo negativo -TNBC); eficácia da <i>Anamida</i> contra a dor crônica devido à inflamação/neuropatia e na dor aguda; e, efeito antinociceptivo no sistema nervoso central e na medula espinal THC tem sido usado em palição como antiemético e analgésico em pacientes que receberam quimioterapia; e, também promove a evocação do apetite e inibe o emagrecimento. NE*** = 1A
(A3) Appraising the "entourage effect": Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer, 2018.	Comparar a eficácia anti tumoral no CA de mama, do THC puro com a de uma Preparação de Drogas de <i>Cannabis</i> (mistura de compostos da <i>Cannabis sativa</i>). E, determinar o potencial das terapias com CB's em melhorar ou interferir nos tratamentos padrão atuais para o CA de mama	Há resistência inata de pacientes às terapias padrão, ao mesmo tempo que outros adquirem resistência com o tempo, mesmo com a responsividade inicial. Considera-se que o CA de mama como uma doença muito heterogênea em termos de características moleculares, prognóstico e tratamentos, e alguns subgrupos específicos apresentam resultados/respostas muito ruins às terapias atuais. Além disso, a decisão do tratamento é baseado na presença de número muito limitado de marcadores preditivos (Recep.de estrogênio (ER)/progesterona(PR) e o oncogene (HER2). Tumores com expressão de ER/PR líderes de casos de CA de mama	Instituições dos Autores/País(es) Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Espanha Tia Zelda's, CA, EUA Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, CIBERNED/IJUN, Espanha Dept. Bioquímica e Biología Molecular, Escola de Biología, Universidade Complutense, Madrid, Espanha. Ensaio pré-clínico Após preparo do material a ser utilizado, tumores foram gerados em camundongos "nude" fêmeas de 6 sem./idade por injeção subcutânea no flanco direito de 5 x 10 ⁶ células HCC1954 ou 5 x 10 ⁶ células MDA-MB-231 em PBS com ER +/-PR + e um <i>pellet</i> de 17β-estradiol inserido via subcutânea, 1 dia antes da injeção de células T47D (10 x 10 ⁶ células). Medição com paquímetro externo do volume tumoral seguindo a rotina, quando atingia 200 mm ³ (para BT474 e T47D) ou 100 mm ³ (para MDA-MB-231), os animais eram atribuídos aleatoriamente aos diferentes grupos experimentais (GE) dando inicio ao tratamento. GE recebeu: THC puro e CDP administrados na dose de 45 mg/Kg, 3 vezes

		<p>direcionam os próprios receptores com moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMs) como tamoxifeno, um agonista parcial de ER ou a síntese endógena desses hormônios, com inibidores da aromatas).</p> <p>Tumores com superexpressão de HER2 (Familiar do receptor de tirosina quinase do fator de crescimento epidérmico - EGF) são tratados com terapias destinadas à amperagem.</p>	<p>por semana, em 100 µL de óleo de gergelim, por gavagem oral (para CDP, 45 mg/Kg equivale à uma dose do extrato que contém 45 mg/Kg de THC); Tamoxifeno (2,5 mg/kg em 100 µL de óleo de gergelim) e cisplatina (3 mg/kg em 100 µL de PBS) foram administrados i.p. 3 vezes por semana; e, Lapatinibe (100 mg/Kg) diariamente por gavagem oral em 200 µL de hidroxipropilmetilcelulose 0,5% mais Tween 80 0,1%. Camundongos controle receberam a mesma intervenção e após 1 mês de tratamento foram crivados dela. Concluiu-se que tanto o THC como a preparação de compostos da <i>Cannabis</i> diminuíram a viabilidade das células cancerígenas da mama, incluindo os tipos ER+/PR+HER2+. Os resultados mostram que todos os subtipos de câncer de mama respondem aos CBs, incluindo o altamente agressivo triplo-negativo. Esta observação sugere que a suscetibilidade das células de câncer de mama ao tratamento com CDBs não está relacionada à expressão (ou falta de expressão) ou sinalização oncogênica específica desencadeada por receptores hormonais ou HER2</p> <p>NE=1B</p>
(A4) Future aspects for cannabinoids in breast cancer therapy, 2019.	Descrever os efeitos dos canabinóides nas vias de sinalização das células de mama cancerosas	<p>Muitos constituintes da <i>C. sativa</i>, como CBD e THC, exibem propriedades anti-inflamatórias ou antitumorais benéficas. Seus subtipos moleculares da <i>Cannabis sativa</i> (CBs) e CBD diferem no curso da doença e no resultado clínico, terapias individualizadas alcançarão um melhor resultado para pacientes individuais. Estudos pré-clínicos in vitro e in vivo identificaram várias atividades antitumorais de CBs derivados de plantas e sintéticos, embora existam alguns estudos em que CBs também podem promover a progressão do tumor.</p>	<p>Instituições dos Autores/País(es) Instituto de Biologia e Ecologia, Faculdade de Ciências, Universidade de Pavol Jozef Šafárik, Košice, Eslováquia Dept. de Fisiopatologia e Pesquisa de Alergia, Centro de Fisiopatologia, Infectologia e Imunologia, Univ.Médica de Viena, Áustria.</p> <p>Estudo do tipo revisão bibliográfica Os CBs reduzem a inflamação e inibem o crescimento de células tumorais, induzem a apoptose e causam autofagia, importante para tumores HER2-positivos, onde uma expressão aumentada de CB2-R leva a ativação da sinalização pró-oncogênica de HER2 através do proto oncogene, tirosina-proteína <i>quinase Src</i>. Os CBs podem aumentar a proliferação de células tumorais suprimindo o sistema imunológico ou ativado fatores mitogênicos. Em conjunto, os CBs inibem a progressão do câncer de mama. Recomenda-se um exame mais aprofundado das vias moleculares associadas às atividades do CB para desenvolver drogas terapêuticas seguras.</p> <p>NE=1A</p>
(A5) Enhancing breast cancer treatment using a combination of cannabidiol and gold nanoparticles for photodynamic therapy, 2019.	Debater acerca do papel da nanopartícula de ouro mediada por PDT combinado com o tratamento CBD em células cancerígenas de mama.	<p>Os efeitos colaterais das terapias convencionais que reduzem a taxa de sobrevida pedem por formas menos invasivas e eficazes, de terapias contra o câncer: terapia com canabidiol (CBD), terapia fotodinâmica (PDT) ou ambas administradas simultaneamente. Além disso, no PDT, essas inovações nanotecnológicas têm aplicações muito significativas. As nanopartículas têm muitas propriedades físicas, químicas e biológicas que lhes permitem realizar interações únicas com sistemas biológicos em nível molecular e, portanto, seu papel vital na terapêutica do câncer.</p>	<p>Instituições dos Autores/País(es) Laser Research Centre, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Joanesburgo, África do Sul;</p> <p>Estudo do tipo revisão bibliográfica A combinação de PDT com CBD resultará em redução de efeitos colaterais e toxicidade para células normais, além de melhorar a qualidade de vida do paciente no tratamento do câncer de mama e outros tipos de câncer. Impedem a progressão e o desenvolvimento do câncer de mama, sendo necessário, porém, mais estudos das vias moleculares ligadas a ambas as terapias para melhorar a eficácia dessas terapias. Os efeitos das terapias com CBs foram: ansiolítico, anti emético, estimulação/regulação do apetite, analgesia.</p> <p>NE=1A</p>
(A6) <i>Cannabis</i> and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities, 2021.	Saber como a cannabis e seus constituintes exercem atividades anticancerígenas.	<p>Aborda a história do uso da <i>cannabis</i>, sua biogênese e composição química relacionados às Fitocanabinóides, Endocanabinóides, Síntese da CBs e seus receptores, receptores não Canabinóides.</p> <p>As atividades terapêuticas contra o câncer envolvem os estudos pré-clínicos, clínicos e os sintomas associados ao câncer.</p>	<p>Instituições dos Autores/País(es) Amity Institute of Pharmacy, Amity University, Department of Biochemistry, Institute of Science, Banaras Hindu University, Department of General Surgery, Institute of Medical Sciences, India. Narula Research, USA Laser Research Centre, University of Johannesburg, South Africa</p> <p>Estudo do tipo revisão bibliográfica Evidências baseadas em estudos pré-clínicos sobre o uso de CBs são, na maioria, sobre a terapia do câncer. Essa terapia é menos tóxica em relação ao uso dos agentes cancerígenos clássicos que pode modular o crescimento tumoral. Além disso, pacientes nessa terapêutica são menos vulneráveis a sintomas como a dor, náusea e ansiedade quando associados ao câncer. Os CBs possuem certos riscos quanto ao seu uso relacionado ao THC, pois afeta a atenção, aprendizagem associativa e coordenação motora. Também causa olhos vermelhos, secura na boca, aumento do apetite e taquicardia. É improvável a morte por overdose e em poucos países é legalizado apenas para fins médicos.</p> <p>NE=1A</p>

Legenda: CBs= canabinóides; CA= câncer, Nível de Evidência(Oxford, 2009)=NE. Fonte: Autores (2022).

A amostra de seis (06) estudos foram encontrados na literatura científica sobre os efeitos dos canabinóides no câncer de mama estavam vinculados à estudiosos oriundos de Instituições de Ensino e/ou de Pesquisa da Índia (A1, A3 e A6) e Coreia do Sul (A1); da África do Sul (A3, A5 e A6); EUA (A3 e A4, A6) e de Portugal (A2), Espanha (A3), Eslováquia (A4) e Áustria (A4).

As renomadas Instituições de Ensino e Pesquisa que investem no potencial dos efeitos dos canabinóides no câncer de mama são provenientes dos Continentes Asiático, Africano, Americano e Europeu. Este resultado condiz com a história do seu cultivo e uso desde os tempos antigos. A *Cannabis sativa* era originalmente uma planta nativa da Ásia Ocidental e Central, sendo cultivada desde os tempos antigos na Ásia e na Europa e se espalhou para o novo mundo em tempos pós-colombianos. Cultivada há mais de 4500 anos para diversos fins, essa planta teve seu valor medicinal *ayurveda*, descoberto na Índia e cultivado já em 900 a.C. Nas escrituras hindus *Os Vedas*, a *cannabis* é considerada como uma das *safras* sagrada. Também, as obras de *Sushruta*, escritas aproximadamente entre 500-600 d.C. revelava um efeito antifleumático da *cannabis*, ou seja, contra a fleuma, um dos quatro humores naturais ou líquido secretado pelo corpo. Assim, *cannabis* era conhecida como uma planta com efeitos de cura para a febre biliar e para catarro acompanhado de diarreia (Mohammed et al., 2013).

Estudiosos (Areesantichai et al., 2020) trazem informações, em sua revisão sistemática, sobre a política e uso da *cannabis* na região da Ásia-Pacífico. Na Austrália, Nova Zelândia e Tailândia, a *cannabis* tem aprovação medical, enquanto na Coreia do Sul e Cingapura é limitado e ilegal em outros países. Porém, nenhum dos países da região Ásia-Pacífico permite o seu uso recreativo, exceto a Austrália. Esse estudo traz a expectativa de que a China e o Japão aprovelem o uso medical, enquanto a Austrália e a Nova Zelândia trabalham na descriminalização, pois a maior parte do cultivo é permitida e regulamentada para uso medical. As apreensões de *cannabis* mudaram de acordo com essas políticas, mas ainda quatro países, ou seja, Austrália, Nova Zelândia, Japão e Tailândia tenham seu uso aumentado entre a população em geral. Desse modo, qualquer mudança no status legal da *cannabis* deve ser realizada com cautela e bem avaliada em cada estágio no intuito de conhecer essas mudanças e se levam ao aumento do número de usuários, excesso de oferta e riscos à saúde, incluindo danos relacionados à *cannabis*.

Na Coreia do Sul, a *cannabis* tem sido utilizada há muito tempo como fitoterápico, atualmente são prescritos como *Ma In* ou sêmen de *cannabis*, um tipo de laxante (Nammi et al., 2019).

Na África, a *cannabis* é considerada uma substância ilegal, mas muito consumida, onde a cultura é permeada pela imbricação entre os aspectos sociais, históricos, econômicos com o medicinal. Os usuários africanos constituem um 1/3 do total mundial, tendo o cultivo como uma atividade importante, porém têm levando à grandes problemas relacionados à superlotação das prisões, danos ambientais acelerados e instabilidade regional. Nesse continente, os países África do Sul, Seychelles e Gana descriminalizaram o uso pessoal e o Egito e Moçambique exploram legislação semelhante. Também, onze países têm disposições específicas para seu uso medicinal existentes ou pendentes. No entanto, a África do Sul e as Seychelles já têm regulamentações para acesso à *cannabis* medicinal. Outros países fizeram provisões voltadas para a criação de mercados de exportação e diversificação econômica (Kichen et al., 2022).

Uma revisão sistemática (Rojas-Jara et al., 2019) sobre o uso medicinal da *cannabis* entre o período 2013-2017 trouxe que os Estados Unidos são o país com mais publicações, seguidos pelo Canadá e Israel com um aumento progressivo e constante das evidências neste período de publicações sobre os efeitos benéficos e adversos das *cannabis* à saúde, as consequências da legislação sobre *cannabis* e sua associação com diversas variáveis.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil vem liberando pouco a pouco os extratos de *cannabis sativa*, *promediol* e o *zion medpharma* 200 mg/ml (Ministério da Saúde, 2021), embora que essa liberação ocorra de forma lenta e inviável para a população economicamente sem recurso diagnosticada com câncer (Farias Moreira & Sousa, 2021), já é um avanço, posto que a cultura ainda é permeada de estigmas.

Nesse contexto histórico, político e social e econômico, o escopo da literatura sobre os efeitos da *cannabis* no câncer

de mama na atualidade (2017-2022) buscou compreender os avanços científicos para a cura (Rahman *et al.*, 2019; Almeida *et al.*, 2022; Blasco-Benito *et al.*, 2018; Kisková *et al.*, 2019; Mokoena *et al.*, 2019), para o alívio da dor aguda, crônica e neuropatia (Almeida *et al.*, 2022; Mokoena *et al.*, 2019; Lal *et al.*, 2021), em pacientes em quimioterapia (Almeida *et al.*, 2022), na diminuição da ansiedade (Almeida *et al.*, 2022; Lal *et al.*, 2021), náuseas e vômitos (Lal *et al.*, 2021), estimulando e regulando o apetite (Lal *et al.*, 2021; Mokoena *et al.*, 2019), com menos vulnerabilidade quando associados ao câncer (Lal *et al.*, 2021).

Com relação ao efeito dos canabinóides (CB's) na cura do câncer de mama há explicações encontradas na literatura sobre a resposta da proteína desdobrada do retículo endoplasmático (UPRER) como um evento molecular importante empregado na compreensão do desenvolvimento e progressão do CA de mama, encontrado em ensaios clínicos após administração de CB's, destacando desenvolvimentos recentes da biologia dos diferentes CB's para alcançar uma melhor cura (Rahman *et al.*, 2019).

Existem mais de 400 constituintes bioativos e seus mais de 100 fitocanabinóides, foram isolados das espécies de *cannabis*. O canabidiol não psicoativo (CBD) e o psicoativo Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) são os principais e amplamente estudados constituintes desta planta. Os canabinóides exercem seus efeitos através do sistema endocanabinóide que incluem os receptores canabinóides CB1 e CB2, ligantes endógenos e enzimas metabolizadoras. Vários estudos pré-clínicos demonstraram o potencial dos canabinóides contra vários tipos de câncer (leucemia, linfoma, glioblastoma, colorretal, pâncreas, colo do útero e próstata) e também do câncer de mama. A *cannabis* e seus constituintes podem modular várias vias relacionadas ao câncer, como PKB, AMPK, CAMKK- β , mTOR, PDHK, HIF-1 α e PPAR- γ (Russo & Marcu, 2017).

Outras explicações dos estudos recentes sobre o efeito dos CB's na cura do câncer de mama estava relacionado à combinação de terapia com canabidiol (CBD) com a terapia fotodinâmica (PDT) resultando na redução de efeitos colaterais e toxicidade para células normais, melhorando a qualidade de vida do paciente no tratamento do câncer de mama e, também para outros tipos de câncer. Essa terapêutica associada impede a progressão e o desenvolvimento do câncer de mama, sendo necessário, porém, mais estudos das vias moleculares ligadas a ambas as terapias para melhorar a eficácia (Mokoena *et al.*, 2019). Em concordância com este achado, os estudiosos (Shekher *et al.*, 2021) afirmam que os CBs podem bloquear o crescimento celular, a progressão do ciclo celular e induzir a apoptose seletivamente nas células tumorais, aumentando a eficácia da terapêutica contra o câncer, possibilitando a modulação.

As células cancerígenas possuem a capacidade de adaptação às mudanças que ocorrem em seu microambiente e isso faz com que a monoterapia não possua eficácia máxima no tratamento. Neste processo biológico, o câncer de mama surge devido a uma multiplicação desordenada de células anormais da mama, que, por sua vez, forma um tumor com potencial de invadir, inclusive outros órgãos. É uma doença que se desenvolve bem rápido, enquanto outros tipos crescem lentamente (INCA, 2021).

Desse modo, faz-se necessário a utilização de mais de uma terapia para erradicar ao máximo possível de células cancerígenas por meio da combinação das propriedades anticancerígenas do canabidiol (CBD) associadas às propriedades citotóxicas da Terapia Fotodinâmica (PDT). O PDT trata de forma não invasiva, pois possui propriedade seletivamente citotóxica para células malignas, utilizando luz visível, um Fotosensitívrio (PS) e oxigênio molecular para levar à morte da célula cancerígena. Dado a grande afinidade do CBD pelo receptor CB2-Rr, encontrado em alta concentração no câncer de mama, cuja ligação impede a progressão do tumor na metástase, o PDT também causa a morte células e quando combinado com o efeito do canabidiol (CBD) proporciona a erradicação da célula cancerígena. Outra vantagem dessa combinação é que o fotosensitívrio (PS) é seletivamente absorvido por células cancerígenas (Mokoena *et al.*, 2019).

Esta associação terapêutica de CDB com PDT foi citada no estudo de Lao *et al.* (2021) informando que as mesmas impedem a progressão e o desenvolvimento do câncer de mama, sendo necessário, porém, mais estudos das vias moleculares ligadas a ambas as terapias para melhorar a eficácia dessas terapias.

Na lógica do estudo de Kisková *et al.* (2019), os canabinóides (CBs) reduzem a inflamação e inibem o crescimento de células tumorais, induzem a apoptose e causam autofagia, importante para tumores HER2-positivos, onde uma expressão

aumentada de CB2-R leva a ativação da sinalização pró-oncogênica de HER2 através do protooncogene, tirosina-proteína *quinase Src*. Os CBs podem aumentar a proliferação de células tumorais suprimindo o sistema imunológico ou ativar os fatores mitogênicos e em conjunto, inibem a progressão do câncer de mama. Também, no estudo de Lao *et al.* (2021) essa terapia é citada como menos tóxica em relação ao uso dos agentes cancerígenos clássicos que pode modular o crescimento tumoral.

Estudiosos (Almeida *et al.*, 2022) identificaram pesquisas pré-clínicas que mostram os benefícios dos CBs para o tratamento dos quatro subtipos mais conhecidos de câncer de mama. O subtipo luminal A que tem o melhor prognóstico, mas o luminal B é mais agressivo e associado a um pior prognóstico, chamado de receptor humano do fator de crescimento epidérmico 2 positivo ou HERS+. O subtipo luminal B representa cerca de 12 a 20% de todos os tumores mamários. O triplo negativo (TNBC), que representa cerca de 15% a 20% de todos os cânceres de mama, sendo esse, geralmente, de alto grau e de alta proliferação. De fato, os níveis de expressão do receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e Ki-67 são explorados na classificação do subtipo molecular do câncer de mama, que é descrito como Luminal A: positivo para ER e/ou PR, negativo para HER2 e Ki-67 baixo; Luminal B: positivo para ER e/ou PR, negativo para HER2 e Ki-67 alto; HER2 enriquecido: negativo para ER e PR, positivo para HER2 e triplo negativo.

Um dos efeitos extensivamente estudados dos endocanabinóides com os receptores CB1 e CB2 (neurotransmissores baseados em lipídios que se ligam a receptores canabinóides e proteínas) é o de controle do destino celular via interferência na progressão do ciclo celular. Nesse sentido, o THC demonstrou inibir o avanço do ciclo celular por parada G2-M, mediada por CB2 na mama, reduzindo as linhagens de células cancerosas (Rahman *et al.*, 2019).

Além disso, Blasco-Benito *et al.* (2018), em um ensaio pré-clínico com linhas celulares humanas de adenocarcinoma de mama e camundongos fêmeas compararam a ação anti tumoral no câncer de mama do THC puro com a de uma preparação de compostos da *cannabis*, incluindo canabinóides e terpenos. Dessa forma, chegaram à conclusão de que tanto o THC quanto a preparação de compostos diminuíram a viabilidade das células cancerígenas, incluindo os tipos ER+/PR+, HER2+ e triplo negativos, com a ressalva de que a preparação de compostos da *cannabis* teve um resultado mais eficaz nos testes.

Estudos sobre os canabinóides, sejam eles THC, CBD ou outros, mostraram a inibição de células com receptores para estrogênio (ER-), (ER+) e triplamente negativas. Essa inibição ocorre a partir da inibição do crescimento estimulado pelo fator de crescimento epidérmico. Ademais, o canabidiol (CBD), quando associado a quimioterapia tem proporcionado uma sensibilidade da célula cancerígena, assim, tornando a quimioterapia mais eficiente (Nigro *et al.*, 2021, Kis *et al.*, 2019).

Na atualidade, segundo pesquisadores (Nigro *et al.*, 2021, Almeida *et al.*, 2022) os canabinóides (CBs) propiciam o controle de reações adversas a tratamentos convencionais de câncer, om destaque para o efeito adicional no controle desses compostos no desenvolvimento, progressão e metástase de tumores. Esses compostos exercem efeitos anticancerígenos na presença de mecanismos subjacentes relacionados ao aumento do corpo de evidências (in vitro/in vivo) que suporta apoptose, proliferação e inflamação. Estudiosos (Blasco-Benito *et al.*, 2018) destacam em um ensaio pré clínico, o efeito *entourage* pela ação antitumoral de um CB puro versus uma preparação de droga botânica em modelos pré-clínicos de câncer de mama deve considerar apenas como um teste de novos produtos medicinais, permitindo a estimativa de seus efeitos terapêuticos colaterais em seres humanos. Desse modo, os estudos laboratoriais pré clínicos e em animais podem indicar apenas parcialmente os efeitos em seres humanos.

Os ensaios pré-clínicos correspondem às pesquisas conduzidas com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos farmacológicos e identificar os efeitos tóxicos do medicamento em experimentação que podem ser realizados *in vivo*, *in vitro* e em *ex vivo* (Brasil, 2013). Trata-se de uma fase anterior da pesquisa clínica, requerendo o desenvolvimento de teste em laboratório em situações artificiais e em animais de experimentação, podendo levar anos para serem concluídos, pois precisa-se verificar se o medicamento em questão tem potencial para tratar o câncer no ser humano.

Neste contexto, a *cannabis sativa* tem potencial terapêutico integrativo no tratamento de diversos tipos de câncer, dentre

eles o de mama, mas também do cérebro, pulmão e cólon (Nigro et al., 2021; Almeida et al., 2022). Além dos aspectos já citados, em estudos pré-clínicos foi observado que os CBs possibilitam o alívio de sintomas na terapia do câncer, sendo menos vulneráveis a sintomas como a dor, a náusea e a ansiedade. Assim, são considerados menos tóxicos em relação ao uso de produtos anti cancerígenos que podem modular o crescimento tumoral (Lal et al., 2021; Mokena et al., 2019). Mesmo com todo o potencial terapêutico, estudiosos (Guerrero & Isais-Millán, 2019) argumentam sobre a necessidade de mais evidências científicas sobre a eficácia dos canabinóides e a tolerabilidade-segurança de medicamentos à base de *cannabis* para algumas condições científicas.

Estudiosos (Almeida et al, 2022) apontam para benefícios desta terapêutica para os 4 subtipos de câncer de mama (Luminal A, luminal B, Humano receptor do fator de crescimento epidérmico 2 positivo-(HERS+, e o triplo negativo -TNBC), promovendo a eficácia da *Anamida* contra a dor crônica devido à inflamação relacionada a neuropatia e a dor aguda. Os efeitos das terapias com CBs foram: ansiolítico, anti emético, estimulação/regulação do apetite, analgesia.

As CBs possuem certos riscos quanto ao seu uso relacionado ao THC, pois afeta a atenção, aprendizagem associativa e coordenação motora. Também causa olhos vermelhos, secura na boca, aumento do apetite e taquicardia. É improvável a morte por overdose e em poucos países é legalizado apenas para fins médicos (Lao et al., 2021). O THC tem sido usado em palição como antiemético e analgésico em pacientes que receberam quimioterapia. Também promove a evocação do apetite e inibe o emagrecimento. Além disso, possui efeito antinociceptivo no sistema nervoso central e na medula espinhal. Evidências científicas mostram que tanto o THC com preparação de compostos da *cannabis* diminuíram a viabilidade das células cancerígenas da mama, incluindo os tipos ER+/PR+HER2+ (Blasco-Benito et al., 2018).

Esses sintomas interferem na qualidade de vida de pessoas com câncer de mama. No tocante ao alívio da dor, vários estudos apontaram para o potencial dos canabinóides (CBs) na promoção da analgesia (Almeida et al., 2022; Mokoena et al., 2019; Lao et al., 2021). Neste sentido, estudo de Almeida et al (2022) aporta afirmativas de que a eficácia da *Anamida* contra a dor crônica ocorre devido ao processo inflamatório na neuropatia e na dor aguda com efeito antinociceptivo no sistema nervoso central e na medula espinhal.

O sistema endocanabinóides participa de várias reações fisiológicas regulatórias, dentre elas destaca-se a regulação da dor. Esse sistema é constituído por vários tipos de receptores, tendo entre eles o receptor canabinóides do tipo 1 (CB1) e o receptor canabinóides do tipo 2 (CB2), também é constituído pelos endocanabinóides dando destaque para o N-aracdoniletanolamina (AEA) e o 2-aracdonilglicerol (2-AG). Esse sistema atua em todo o organismo humano e isso inclui órgãos, células do sistema imunológico e membrana cerebral, dentre outras (Vieira et al., 2020).

Desse modo, estudiosos (Silva et al., 2019) consideram que os canabinóides (CBs) são uma opção segura para a analgesia da dor crônica, incluindo os pacientes que não obtiveram respostas na primeira e segunda linha de tratamento. Mesmo assim, o Canadá é o único país a incluir Sativex®, medicamento com CBs para a analgesia da dor oncológica, uma vez que, os mesmos não são aprovados para o tratamento da dor em varios países.

A dor é uma experiência somática mutuamente reconhecível que reflete a apreensão de uma pessoa de ameaça à sua integridade corporal ou existencial, em um nível integrado entre a subjetividade da experiência e o desafio da avaliação clínica e/ou intervenção (Cohen et al, 2018). Ela está presente em aproximadamente 75% dos pacientes com câncer avançado que a descrevem como moderada ou severa. A dor oncológica representa um valor entre 46 a 92% dos casos de dor álgica (Lima et al., 2021). Desse modo, estudiosos (Zuo & Kumar, 2018) afirmam que o alívio da dor é uma das primeiras utilizações terapêuticas dos canabinóides, pois, há registros de diferentes tipos de dor, onde os canabinóides podem atuar com suas propriedades analgésicas e isso inclui dor neuropática, dor inflamatória e oncológica.

Neste contexto, estima-se no mundo que ocorreram 18 milhões de pessoas diagnosticadas com algum tipo de câncer e o sintoma dor associado à essa doença causa séria preocupação (Bray et al, 2018), posto que segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2017), esse sintoma é relatado em cerca de 50% de pessoas com câncer e em até 90% em sua fase avançada.

Na presença da dor, o efeito canabinóide segundo pesquisa de Darkovska-Serafimovska et al. (2018) mostrou que pacientes adultos com doenças malignas em estágio terminal mesmo utilizando doses altas de opiáceos fortes possuíam intensidade de dor maior ou igual a 4 em uma escala de 0-10. Porém, a terapia analgésica com *Nabiximols* (spray *Sativex*®), medicamento oral a base de *cannabis*, o qual faz a combinação de um agonista parcial de CB1 (THC) com um modulador do sistema canabidiol (CBD), teve como resultado ao final de 2 semanas relatos de redução igual ou maior que 30% na intensidade da dor em uma escala de 0-10.

Além disso, estudos demonstraram que o uso de canabinóides associados a opióides para o tratamento da dor crônica não mostra efeitos terapêuticos relevantes, uma vez que pode acentuar efeitos adversos como náusea e vômito. No entanto, sua administração associada a redução de uso de opióides proporcionaram relevante porcentagem de usuários que conseguiram interromper o uso de opióides, para tratamento de dor crônica (Noori et al., 2021).

A maioria dos estudos (n=06) eram de revisão bibliográfica que enfatizaram o seu potencial terapêutico no tratamento de diversos tipos de câncer com nível de nível de evidência, segundo Oxford (2009) predominantemente do tipo “IA” (Almeida et al, 2022; Kisková et al, 2019, Mokoena et al, 2019; Lal et al, 2021), um deles era do tipo IC (Rahman et al, 2019) e outro (Blasco-Benito et al, 2018) era um estudo pré clínico com a classificação de “1B”. Essa lógica de classificação do nível de evidência traduz o rigor metodológico, fortalecendo as recomendações para a prática clínica, que nesta revisão de escopo está presente devido a natureza das conceituações teóricas e metodológicas dos estudos encontrados.

4. Considerações Finais

O escopo da literatura científica sobre os efeitos da *cannabis* no câncer de mama nos últimos cinco anos (2017-2022) eram provenientes de países dos continentes Asiático, Africano, Americano e Europeu com um ensaio pré clínico e cinco revisões de literatura com nível de evidência médio e alto alcance. A escassez de estudo para o mapeamento do escopo das evidências científicas esteve presente, porém os seis estudos incluídos trouxeram linhas conceituais e contextuais que aprofundaram o sistema complexo das relações entre o potencial e o real efeito dos canabinóides no câncer de mama..

Os estudos aportaram os avanços científicos dos canabinóides para a cura, alívio da dor aguda e crônica, neuropatia e em pacientes em quimioterapia, diminuído os sintomas de ansiedade, náuseas e vômitos; estimulando e regulando o apetite, com menos vulnerabilidade quando associados ao câncer.

A presente revisão mostrou que os canabinóides possuem propriedades benéficas no tratamento do câncer de mama, por possuírem ações que interferem no crescimento das células neoplásicas, inclusive apresentando o potencial de intensificar os resultados dos tratamentos usuais e, também, quando minimiza a a intensidade dos efeitos colaterais decorrentes do tratamento quimioterápico, proporcionando maior qualidade de vida da pessoas sob tratamento antineoplásico.

Apesar da *cannabis sativa* estar na vida do ser humano há milênios e utilizada rotineiramente por algumas culturas pelos seus efeitos antinflamatórios, na atualidade é requerido evidências científicas relacionadas ao seu uso terapêutico relacionado ao adoecimento humano e variáveis relacionadas ao ciclo vital, gênero e cultura e outras.

As limitações deste estudo estão relacionadas a inexistência de correlação dos variados efeitos encontrados das canabinoides com o sexo, cultura e outros fatores associados.

Além destes aspectos, recomenda-se que estudos futuros possam trazer associações mais específicas para o desenvolvimento de revisões sistemáticas, com meta análise e ensaios clínicos com maior nível de evidência. E, assim, oferecer evidências científicas confiáveis das vias moleculares associadas às atividades dos canabinóides para desenvolver drogas terapêuticas seguras. E, com isso proporcionar respostas terapêuticas sobre o seu terapeutico integrativo em pessoas com câncer de mama na prática clínica.

Referências

- American Cancer Society. What is breast cancer?. (2019). *Atlanta: American Cancer Society*.
- Areesantichai, C., Perngparn, U., & Pilley, C.(2020). Current *cannabis*-related situation in the Asia-Pacific region, *Current Opinion in Psychiatry*. 33(4), p 352-359 doi: 10.1097/YCO.0000000000000616.
- Arksey H, & O'malley L. (2005) Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*, 8(1):19-32.
- Blasco-Benito, S., Seijo-Vila, M., Caro-Villalobos, M., Tundidor, I., Andradás, C., García-Taboada, E. & Sánchez, C. (2018). Appraising the "entourage effect": antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. *Biochemical pharmacology*, 157, 285–293.
- Bray, F, et al. (2018). *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, Hoboken, 68(6): 394-424.
- Brasil. Supremo Tribunal Federal. (2013). *Recurso extraordinário com agravo: ARE*. 784136.
- Center for Evidence-based Medicine. (2009). *Oxford Center for Evidence-based Medicine: levels of evidence*.
- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES. (2022). Periodicos CAPES. Available from: <https://www-periodicos-capes-gov-br.ez76.periodicos.capes.gov.br/index.php/buscaador-primo.html>.
- Cohen, M. A, Quintner, J. B., & Van Rysewyk, S.C. (2018). *Reconsiderando a definição de dor da Associação Internacional para o Estudo da Dor*, Relatórios PAIN: março/abril, 3(2), e634. 10.1097/PR9.0000000000000634.
- Darkovska-Serafimovska, M. et al. (2018). Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases. *Journal of pain research*, 11, 837–842. <https://doi.org/10.2147/JPR.S160556>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29719417>.
- Delgado, D., & Kelmis Ávila, B. (2020). Efectos paliativos del cannabinoides en el Cáncer de mama estudio del caso a partir de una revisión de la literatura. *Anuario de Investigación*, 56.
- Farias Moreira, E. M., & Sousa, M. N. A. (2021). Uso terapêutico da *cannabis* sativa para o tratamento de doenças.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.(2021). *Incidência nacional estimada para o câncer de mama e tipos oncológicos mamários mais frequentes*.<https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.(2021). *Deteção precoce, diagnóstico e tratamento do cancer de mama*. <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/>
- Joanna Briggs Institute.(2022). *Evidence Implementation Training Program*. <https://jbi.global/education/evidence-implementation-training>
- Kis, B., Ifrim, F. C., Buda, V., Avram, S., Pavel, I. Z., Antal, D., & Danciu, C. (2019). Cannabidiol-from plant to human body: a promising bioactive molecule with multi-target effects in cancer. *International journal of molecular sciences*, 20(23), 5905.
- Kisková, T., Mungenast, F., Suváková, M., Jäger, W., & Thalhammer, T. (2019). Future aspects for cannabinoids in breast cancer therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1673.
- Karlberg, J. P. E. *Revisão de Estudos Clínicos: Um Guia para o Comitê de Ética* (2010) Karlberg, Johan Petter Einar. Hong Kong, China. 153 p. ISBN 978-988-19041-1-9.
- Kitchen, C., Kabba, J. A., & Fang, Y. *Status and Impacts of Recreational and Medicinal Cannabis Policies in Africa: A Systematic Review and Thematic Analysis of Published and "Gray" Literature*. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022 Jan 5. doi: 10.1089/can.2021.0110.
- Lal, S., Shekher, A., Puneet, Narula, A.S., Abrahamse, H., & Gupta, S. C. (2021). *Cannabis* and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities. *Pharmacological research*, 163, 105302.
- Lee, C. X., Werner, E., & Falasca, M. (2021). Molecular mechanism of autophagy and its regulation by cannabinoids in cancer. *Cancers*, 13(6), 1-27.
- Levac D, Colquhoun H, & O'brien K.K. (2010). Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci*. 5(69), 1-9.
- Lima, A. A. de, Alexandre, U. C., & Santos, J. S. (2021). The use of marijuana (*Cannabis sativa* L.) in the pharmaceutical industry: a review. *Research Society and Development*, 10(12), e46101219829.
- Lima, et al. (2021). Avaliação da dor em pacientes com diagnóstico de câncer de colo do útero em Sergipe. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(3). Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/6573/4295>.
- Lopes, J. V., Bergerot, C. D., Barbosa, L. R., Calux, N. M. D. C. T., Elias, S., Ashing, K. T., & Domenico, E. B. L. D. (2018). Impacto do câncer de mama e qualidade de vida de mulheres sobreviventes. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 71(6), 2916-2921.
- Maulaz, C. M., Valentini, B. B., da Silva, A. M. M., & Papaleo, R. M. (2019). Estudo comparativo do desempenho de imagens por ressonância magnética, mamografia e ecografia na avaliação de lesões mamárias benignas e malignas. *Revista Brasileira de Física Médica (Impresso)*.
- Martins, I. O. (2021). A desburocratização do uso e plantio da *cannabis* medicinal no Brasil.
- Menezes, S. S. C., Corrêa, C. G., Silva, R. C. G., Cruz, D. A. M. L. (2015). Raciocínio clínico no ensino de graduação em enfermagem: revisão de escopo. *Rev. Esc. Enferm. Usp.*, 49(6), 1037-44.

- Millán-Guerrero, R. O. & Isais-Millán, S. (2019). *Cannabis* y los sistemas exocannabinoide y endocannabinoide. Su uso y controversias. *Gaceta Médica de México*, 155(5), 508-512.
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., & Altman D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*, 62(10), p.1006-12. PMID:19631508.
- Mokoena, D. R., P George, B., & Abrahamse, H. (2019). Enhancing Breast Cancer Treatment Using a Combination of Cannabidiol and Gold Nanoparticles for Photodynamic Therapy. *International journal of molecular sciences*, 20(19), 4771.
- Mohammed, K., Ibrahim, A. M., & Ginawi, Awdah, A. H. (2013). *Cannabis sativa*: An ancient wild edible plant of India. *Emir. J. Alimentos Agrícolas*. 2013. 25(10): 736-745. 10.9755/ejfa.v25i10.16400. <http://www.ejfa.info>.
- Ministério da Saúde. (2021). Anvisa aprova dois novos produtos à base de *Cannabis*.
- Moreira, E. A., & Ramos, R. (2021). Potencial antineoplásico dos fitocannabinóides. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, 2(4), 137-137.
- Nammi, S., Doh, E. J., Lee, G., Yun, YJ., Kang, LW., Kim, E. S., Lee, M. Y., Oh, SE. (2019). DNA Markers to Discriminate *Cannabis sativa* L. 'Cheungnam' with Low Tetrahydrocannabinol (THC). Content from Other South Korea Cultivars Based on the Nucleotide Sequences of Tetrahydrocannabinolic Acid Synthase and Putative 3-Ketoacyl-CoA Synthase Genes. 10.1155/2019/8121796, <https://doi.org/10.1155/2019/8121796796>.
- Noori, A. et al. W. (2021). Opioid-sparing effects of medical *cannabis* or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ open*, 11(7), 47717. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8319983>. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047717>.
- Nigro, E., Formato, M., Crescente, G., & Daniele, A. (2021). Cancer initiation, progression and resistance: are phytocannabinoids from *cannabis sativa* L. promising compounds? *Molecules*, 26(9), p. 2668.
- Nunes, V. L. S., Resende, W. A., Cabral, G. V. S., Oliveira, F. D. S. R., e Santos Silva, R. R. (2020). A importância da educação em saúde como forma de prevenção ao câncer de mama: um relato de experiência em uma unidade básica de saúde de Palmas/TO. *Revista Extensão*, 4(2), 108-114.
- Oliveira, E. H. A., Sorgato, J. P. A., Silva, R. C., Martins, P. K. da S., Uchôa, S. B. B., & Tonholo, J. (2018). Mapeamento Tecnológico do Canabidiol (CBD) para Finalidades Farmacêuticas no Brasil. *Cadernos de Prospecção*, 11(3), 900.
- Oliveira, A. L. R., Michelini, F. S., Spada, F. C., Pires, K. G., de Oliveira Costa, L., de Figueiredo, S. B. C., & Lemos, A. (2020). Fatores de risco e prevenção do câncer de mama. *Cadernos da Medicina-UNIFESO*, 2(3).
- Oliveira, M. E. C., Gomes, K. A. L., Nóbrega, W. F. S., da Silva, G. C. B., Barbosa, D. V., Franklin, R. G., & dos Santos, R. D. (2021). *Cannabis* e Câncer de mama: Evidências com células in vitro. *Research, Society and Development*, 10(10), e09101018387-e09101018387.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine: levels of evidence (2009) <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>.
- Peters, M. D. J., Godfrey, C. M., McInerney, P., Soares, C. B., Khalil, H., & Parker, D. (2015). *The Joanna Briggs Institute reviewers' manual 2015: methodology for JBI scoping reviews*. Adelaide: The Joanna Briggs Institute. http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/Reviewers-Manual_Methodology-for-JBI-Scoping-Reviews_2015_v2.pdf
- Peters, M. D. J., Marnie, C., Tricco, A.C., Pollock, D., Munn, Z., Alexander, L., Mcinerney, P., Godfrey, C.M. and Khalil, H. (2020). *Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews*. JBI evidence synthesis [online], 18(10), p. 2119-2126. Available from: <https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167>.
- Pollock, D., Tricco, A. C., Peters, M. D. J., McInerney, P. A., Khalil, Ha., Godfrey, C. M., Alexander, L. A., & Munn, Z. (2015). *Methodological quality, guidance, and tools in scoping reviews: a scoping review protocol*, Síntese de Evidências JBI.
- Pollock D., Davies E. L., Peters M. D. J., Tricco, A. C., Alexander, L., McInerney, P., Godfrey, C. M., Khalil, H. & Munn, Z. (2021). Undertaking a scoping review: A practical guide for nursing and midwifery students, clinicians, researchers, and academics. *J Adv Nurs*, 77(4), p.2102-2113. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jan.14743>.
- Procópio, A. M. M., Nascimento, B. M., Hoyashi, C. M. T., Canavez, M. F., Pereira, R. M. & Oliveira, V. C. S. (2022). Câncer de mama: conhecimento de mulheres sobre fatores de risco e rastreamento. *Research, Society and Development*, 11(3), e38311326438, <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i3.26438>
- Rahman, S., Archana, A., Dutta, D., Kumar, V., Kim, J., Jan, A. T., & Minakshi, R. (2019). The Onus Of Cannabinoids In Interrupting The Molecular Odyssey Of Breast cancer: A critical perspective on UPRER and beyond. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(3), 437-445.
- Resolução RE N° 4.673, de 15 de dezembro de 2021. (2021). Diário Oficial Da União: Publicado Em: 17/12/2021. 237(1), p. 155 Ministério Da Saúde/Agência Nacional De Vigilância Sanitária/2ª Diretoria/Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos.
- Rojas-Jara, C., Polanco-Carrasco, R., Cisterna, R., Hernández, V., Miranda, F., Moreno, A. Alarcón, L. (2019). Uso medicinal da *cannabis*: uma revisão das evidências. *Ter Psicol*, 37(2). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48082019000200166>.
- Russo, E. B., & Marcu, J. (2017). *Cannabis* Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. *Advances in Pharmacology*, 80. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.004>
- Schoeman, R., Beukes, N., & Frost, C. (2020). Cannabinoid Combination Induces Cytoplasmic Vacuolation in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(20), 4682.
- Seltzer, E. S., Waters, A. K., MacKenzie, D., Jr, Granat, L. M., & Zhang, D. (2020). Cannabidiol (CBD) as a Promising Anti-Cancer Drug. *Cancers*, 12(11), 3203.

Silva, G. C. et al. (2019). *Cannabis* and Cannabinoids for Medical Use. *Port. Farmacoter*, 11(1), 21-31. <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/211>.

Soares, J. C. N., Souza, A. M. M., Souza, S. M. A., & Rolim, I. L. T. P. (2019). Aleitamento Materno na Prevenção do Câncer de Mama: uma revisão integrativa da literatura. *Revista Uningá*, 56(6), 13-22.

Urits, I. et al. (2019). Uma atualização dos atuais produtos farmacêuticos à base de *cannabis* na medicina da dor. *Dor e terapia*, 8(1), p. 41–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6514017>. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40122-019-0114-4>

Tricco A.C, Lillie E, Zarin W, O'Brien K. K, Colquhoun H, Levac D., et al. (2018) Prisma: extension for scoping reviews (Prisma-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 169(7):467-73.

Vieira, L. S., Marques, A. E. F., Sousa, V.A. (2020). O uso de *Cannabis* sativa para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura. *Scientia Naturalis*, 2(2), 901-919. <https://periodicos.ufac.br/index.php/SciNat/article/view/3737>.

World Health Organization.(2020). *International agency for research on cancer cancer today*. Brasil. Globocan. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>.

World Health Organization. (2017). <http://www.who.int/eportuguese/countries/bra/pt/>.

Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International journal of molecular sciences*, 19(3). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877694>.