

Uso da Cannabis integrado ao tratamento convencional do câncer

Cannabis use integrated with conventional cancer treatment

Uso de Cannabis integrado con el tratamiento convencional del cáncer

Recebido: 22/10/2022 | Revisado: 03/11/2022 | Aceitado: 05/11/2022 | Publicado: 12/11/2022

Jeniffer Ketley Santos Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5898-2671>

Centro Universitário Unifavip|WYDEN, Brasil

E-mail: jenifferketley@outlook.com

Maria Eduarda Roque Calumbi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5739-1650>

Centro Universitário Unifavip|WYDEN, Brasil

E-mail: mariaeduardacalumbi@gmail.com

Thamyres Fernanda Moura Pedrosa Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2753-4809>

Centro Universitário Unifavip|WYDEN, Brasil

E-mail: thamyres.souza@professores.unifavip.edu.br

Resumo

A presente pesquisa tem como objetivo o uso da *Cannabis* integrado ao tratamento convencional do câncer, tendo em vista que o aumento do número de pessoas diagnosticadas com essa patologia levou à busca por novas alternativas para aliviar os sintomas causados pelo tratamento quimioterápico. Diante disso, houve a necessidade de demonstrar a eficácia e os benefícios, bem como os riscos do uso da *Cannabis sativa*, com base em evidências científicas, a fim de promover com segurança a qualidade de saúde dos indivíduos acometidos por essa condição. Para tanto, foi necessário avaliar esta nova terapêutica, comprovando sua atividade para o alívio de sintomas causados pela quimioterapia em paciente oncológicos, identificando os riscos e benefícios. Realiza-se, então, uma pesquisa bibliográfica pelo método de revisão integrativa. Diante disso, verifica-se a relevância deste composto no controle de náuseas e vômitos e atividade analgésica, além da ação antitumoral e diminuição da insônia, ansiedade e depressão. O que impõe a constatação de que apesar de apresentar atividades terapêuticas comprovadas por pesquisas, há a necessidade de mais estudos para melhorar a compreensão sobre o fármaco, assegurando a eficácia e segurança da utilização da *Cannabis*.

Palavras-chave: Neoplasia; Canabidiol; Canabinoides; Cannabis; Antineoplásicos.

Abstract

The present research aims at the use of cannabis integrated with conventional cancer treatment, considering that the increase in the number of people diagnosed with this pathology has led to the search for new alternatives to relieve symptoms caused by chemotherapy. Therefore, there was a need to demonstrate the efficacy and benefits, as well as the risks of the use of *Cannabis sativa*, based on scientific evidence, in order to safely promote the quality of health of individuals affected by this condition. Therefore, it was necessary to evaluate this new therapy, proving its activity for the relief of symptoms caused by chemotherapy in cancer patients, identifying the risks and benefits. A bibliographic research is then carried out using the integrative review method. Therefore, it is verified the relevance of this compound in the control of nausea and vomiting and analgesic activity, in addition to the anti-tumor action and decreased insomnia, anxiety and depression. This has imposed the finding that despite presenting therapeutic activities proven by research, there is a need for further studies to improve understanding of the drug, ensuring the efficacy and safety of cannabis use.

Keywords: Neoplasia; Cannabidiol; Cannabinoids; Cannabis; Antineoplastics.

Resumen

La presente investigación tiene como objetivo el uso de cannabis integrado con el tratamiento convencional del cáncer, considerando que el aumento en el número de personas diagnosticadas con esta patología ha llevado a la búsqueda de nuevas alternativas para aliviar los síntomas causados por la quimioterapia. Por lo tanto, era necesario demostrar la eficacia y los beneficios, así como los riesgos del uso de *Cannabis sativa*, con base en la evidencia científica, con el fin de promover de manera segura la calidad de la salud de las personas afectadas por esta condición. Por lo tanto, fue necesario evaluar esta nueva terapia, demostrando su actividad para el alivio de los síntomas causados por la quimioterapia en pacientes con cáncer, identificando los riesgos y beneficios. A continuación, se realiza una investigación bibliográfica utilizando el método de revisión integradora. Por lo tanto, se verifica la relevancia de este compuesto en el control de las náuseas y los vómitos y la actividad analgésica, además de la acción

antitumoral y la disminución del insomnio, la ansiedad y la depresión. Esto ha impuesto el hallazgo de que, a pesar de presentar actividades terapéuticas probadas por la investigación, existe la necesidad de más estudios para mejorar la comprensión de la droga, garantizando la eficacia y la seguridad del consumo de cannabis.

Palabras clave: Neoplasia; Cannabidiol; Cannabinoides; Cannabis; Antineoplásicos.

1. Introdução

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (World Health Organization [WHO], 2022). Sendo definido como um conjunto de doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células no organismo, que se multiplicam rapidamente, podendo ser incontroláveis e agressivas, devido ao seu alto potencial de invadir tecidos e órgãos (INCA, 2020).

Indivíduos diagnosticados com neoplasia maligna, dependendo do estágio, tipo de tumor, invasão em tecidos adjacentes, metástase, tratamento e procedimentos diagnósticos, sofrem com os sintomas debilitantes causados pela patologia. Também passam por tratamentos, que muitas vezes causam efeitos adversos. Todos esses fatores, resultam em dores intensas, náuseas, vômitos, perda de apetite, depressão, ansiedade, colapso e vários outros sintomas nos pacientes. Essas manifestações clínicas implicam na perda do bem-estar do paciente, diminuição da expectativa de vida e conseqüentemente a piora do prognóstico (Doneda & Dorigon, 2021).

Diante disso, ressalta-se a utilização milenar de plantas para o tratamento e a cura de enfermidades, gerando assim, um conhecimento empírico das espécies medicinais. Nas antigas civilizações este era o único recurso terapêutico disponível para eles, porém à medida que a humanidade e os recursos de tecnologia foram avançando, os efeitos farmacológicos de diversas plantas puderam ser compreendidos, levando ao registro de vários fitoterápicos. Sendo assim, a eficácia de produtos naturais está se tornando cada vez mais esclarecida por meio da comunidade científica, preservando o conhecimento das civilizações mais antigas (Almeida, 2003). Dessa forma, plantas com propriedades medicinais e/ou terapêuticas têm sido cada vez mais estudadas e utilizadas com o objetivo de amenizar sinais e sintomas, assim como os efeitos colaterais de variadas doenças (Oliveira & Lima, 2016). A Cannabis sativa é uma herbácea nativa da Ásia, amplamente distribuída geograficamente, e pertence ao gênero Cannabis sp., que abrange três outras espécies de plantas - C. indica, C. ruderalis e C. afghanica, com características geográficas, morfológicas, quimiotípicas respectivamente distintas (Pinto, 2016; Avello et al., 2017; Kis et al., 2019;). Popularmente referida como maconha, possui importante valor terapêutico e é uma das plantas mais antigas conhecidas pelo homem (Small, 2015; Pain, 2015). No passado, utilizada para aliviar dores, inflamações, náuseas, problemas gastrointestinais, cólicas e muitos outros problemas de saúde (Doneda & Dorigon, 2021).

Através dos avanços tecnológicos nas áreas de farmacologia e química, a Cannabis tem se mostrado cada vez mais eficaz no tratamento de diversas patologias, permitindo a execução de estudos mais aprofundado sobre a planta, auxiliando para a aceitação de seu uso terapêutico (Oliveira & Lima, 2016). No entanto, seus efeitos psicoativos e as restrições legais a ele associadas limitam sua aplicação clínica atual.

As propriedades medicinais desta planta estão diretamente relacionadas aos seus mais de 420 compostos químicos existentes, incluindo fitocanabinóides, fenóis não-canabinóides, hidrocarbonetos, álcoois, terpenos, compostos nitrogenados, açúcares, aminoácidos, proteínas, glicosídeos, vitaminas, aldeídos, cetonas, ésteres, esteróides, ácidos simples e graxos e pigmentos (Honório et al., 2006).

A dor pode ser definida como uma prática subjetiva, associada a uma lesão tecidual real ou potencial, caracterizada por uma experiência, uma sensação, verdadeiramente subjetiva e pessoal, produzida pelo disparo de terminações nervosas sensíveis a esses estímulos, e classificada de acordo com sua localização, tipo, intensidade, periodicidade, difusão e características (Trindade et al., 2013). É um sintoma frequentemente relatado pelos pacientes durante o tratamento e progressão da doença, podendo ser resultado direto do tumor ou efeito colateral do tratamento (Kumar, 2011).

O canabidiol (CBD) e o delta-9-tetrahydrocannabinol (9- Δ -THC) são canabinóides, compostos ativos encontrados no gênero de plantas de Cannabis. O potencial médico dos canabinóides em diversas condições têm despertado cada vez mais atenção, principalmente em cuidados paliativos, pois suas propriedades analgésicas e anti-eméticas estão relacionadas ao seu papel modulador na neurotransmissão. Enquanto o 9- Δ -THC é o principal componente psicoativo responsável pela euforia associada à Cannabis, o CBD é um componente não eufórico, o que o torna objeto de pesquisa (Sammuor, 2021). A síntese e manipulação dessas substâncias podem controlar seus efeitos psicoativos, adaptando as moléculas às necessidades clínicas atuais, maximizando os efeitos desejados e minimizando a ocorrência de efeitos adversos. (Pinto, 2016).

A planta tem uso terapêutico limitado e seu consumo é ilegal em muitas regiões, como é o caso do Brasil, onde os pacientes têm diversas dificuldades na obtenção da planta. Dentre as suas propriedades conhecidas, ela é utilizada para atingir uma relação entre os efeitos benéficos, porém, devido ao uso prolongado e doses elevadas, podem ocorrer efeitos adversos. (Honório et al., 2006)

Em 2019, a ANVISA emitiu autorizações sanitárias para fabricação e importação de produtos à base de compostos medicinais de Cannabis, com requisitos para sua comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização (Anvisa, 2019). As drogas conhecidas como dronabinol ou THC sintético foram os primeiros canabinóides sintéticos e são consideradas importantes para a qualidade de vida desses pacientes devido às suas propriedades antieméticas em pacientes submetidos à quimioterapia (Becker & Nardin, 2011; Souza, 2017).

Este trabalho tem por finalidade fazer uma revisão de literatura analisando os benefícios da Cannabis Sativa e seu uso terapêutico integrado ao tratamento convencional para o alívio de sintomas causados pelo câncer, descrevendo a importância do seu uso medicinal e suas ações farmacológicas, assim como seus efeitos adversos.

2. Metodologia

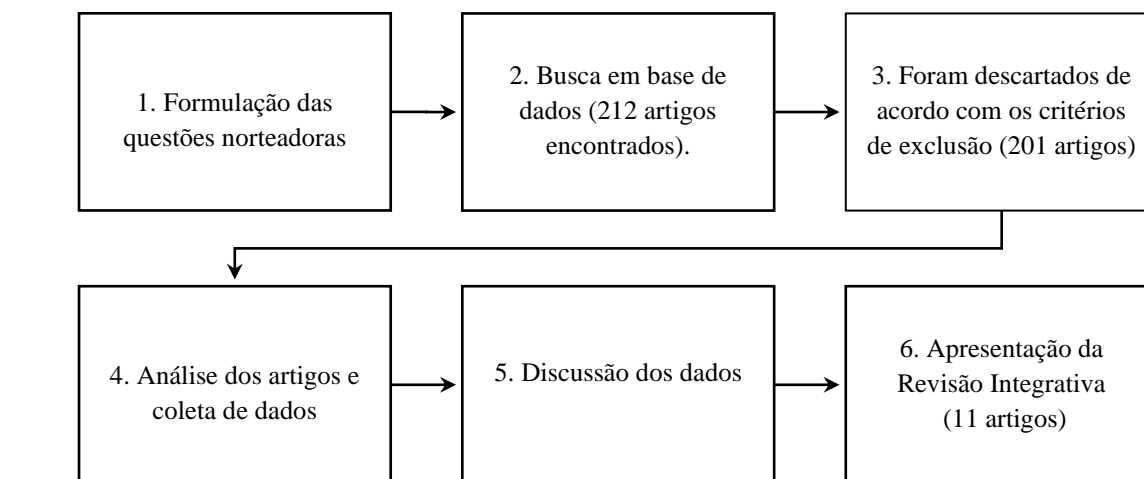
Foi desenvolvida uma revisão de literatura bibliográfica pelo método revisão integrativa, qualitativa e exploratória, que, segundo Fonseca (2002), é feita por meio de levantamento de referenciais teóricos que foram analisados e publicados em meios escritos e eletrônicos como livros, artigos científicos e página da web local na rede Internet com o objetivo de reunir informações ou conhecimentos prévios sobre a questão para a qual se busca a resposta. Esse método de revisão tem como base evidências científicas e é considerado um instrumento eminente no âmbito da saúde.

A pesquisa foi realizada em consulta eletrônica, utilizando artigos do Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/Pubmed), Google acadêmico, além de dados obtidos do site do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), World Health Organization (WHO), com auxílio dos seguintes descritores de saúde conforme o DeCS: “canabinóides”, “canabidiol”, “delta 9 tetra-hidrocanabinol”, “Cannabis sativa”, “antineoplásicos”, “agentes quimioterápicos”, “câncer”, “neoplasias”, “opções terapêuticas”.

Para inclusão neste estudo, foram utilizados artigos publicados entre 2001 e 2022, sendo a última pesquisa realizada em outubro de 2022, artigos originais e completos disponíveis gratuitamente nos idiomas português, inglês ou espanhol, e estudos realizados em pacientes com câncer, independentemente da idade e tipo de CA, que utilizaram a planta medicinal associada ao tratamento convencional, e que mostraram alguma evidência na eficácia da sua utilização. Foram excluídos artigos duplicados, ou que não estavam disponíveis de forma completa, livre e gratuita, artigos cujos resumos e contexto não correspondiam aos objetivos buscados.

A Figura 1 foi desenvolvida pra melhor organização e compreensão das etapas seguidas a partir dos critérios de busca, análise e seleção dos artigos que foram utilizados nessa revisão.

Figura 1 - Processo de seleção de estudos.



F

Fonte: Autores.

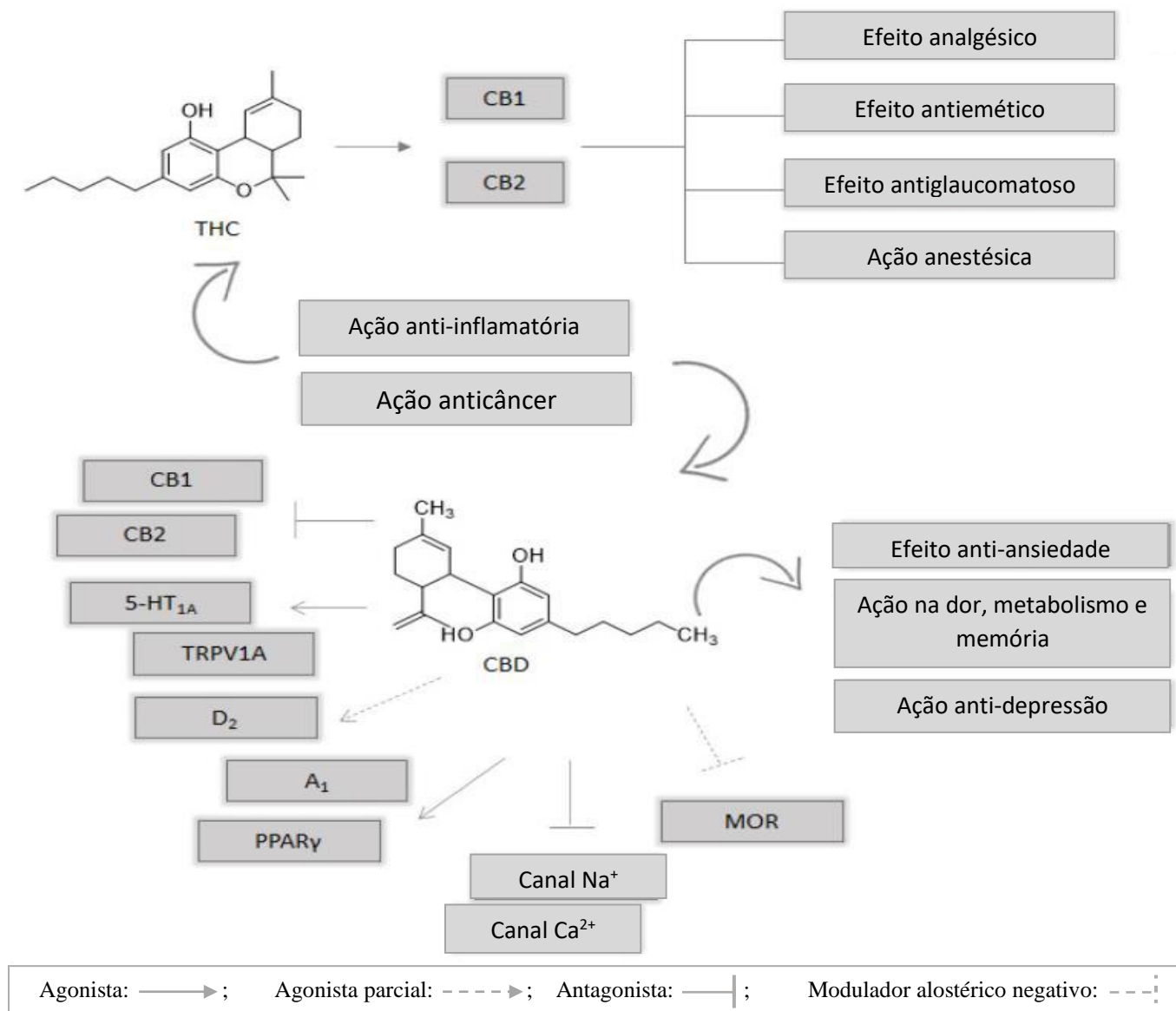
Os artigos foram selecionados com base na análise do conteúdo, após uma leitura integral e minuciosa, contribuindo para extração de informações e citações embasadas nos dados científicos relacionados ao uso da *Cannabis* sativa no tratamento de pacientes oncológicos (Souza & Carvalho, 2010). Os resultados obtidos ao final do presente estudo foram apresentados no formato de relatório, descrevendo o problema inicial, realizando-se sobre a temática com base na literatura, seguindo as normas estabelecidas para a pesquisa, mantendo-se fiel às citações e ideias dos autores dos artigos pesquisados.

3. Resultados e Discussão

O sistema endocanabinóide (SE) desempenha um papel fundamental nos processos inflamatórios e inclui os receptores canabinóides CB1 e CB2 e diferentes enzimas envolvidas na síntese, recaptação e degradação de canabinóides. O sistema endocanabinóide pode ser alvo de diferentes patologias, em particular para o câncer, com diferentes níveis de desregulação que podem envolver os receptores canabinóides ou as enzimas. O THC é o canabinóide mais abundante e o primeiro constituinte psicoativo isolado em 1964, que se liga aos receptores CB1 e CB2. O THC, com seu metabólito THC 11-oic, poderia explicar os efeitos analgésicos, antieméticos e antiglaucomatosos ou a ação anestésica. O CBD atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2 e desempenha atividade no sistema endocanabinóide através da inibição da enzima FAAH que hidrolisa o endocanabinóide anandamida, aumentando assim os endocanabinóides, que normalmente tem uma curta vida útil (Nigro et al., 2021).

Além da ação no sistema endocanabinóide, existem diferentes alvos do CBD, como canais 5-HT_{1A}, TRPV1A, D₂, A₁, MOR, PPAR γ , sódio e cálcio (Figura 2). Esses diferentes alvos endógenos sublinham as ações do CBD na ansiedade, depressão, dor, memória e metabolismo. A ativação de receptores CB_{1/2} e potencial receptor transitório (TRP), talvez vanilóide 1, poderia inibir alguma invasão e metástase de células cancerígenas, atuando em diferentes vias envolvidas na angiogênese, vascularização tumoral e capacidade das células tumorais de destruir as membranas da matriz. Além disso, a ciclooxigenase 2 (COX-2) pode desempenhar um papel crítico no comportamento dos endocanabinóides no câncer (Nigro, Formato, Crescente, Daniele, 2021).

Figura 2 - Vários alvos moleculares para THC e CBD.



Fonte: Nigro, Formato, Crescente, Daniele (2021).

Na Figura 2, a representação esquemática dos múltiplos efeitos moleculares dos fitocanabinóides da *Cannabis Sativa* destaca um avanço promissor no tratamento de várias patologias, incentivando assim, a exploração de mais estudos.

3.1 Tratamento de náuseas e vômitos

São consequências da quimioterapia efeitos adversos como náuseas e vômitos, considerados um dos maiores medos relatados pelos pacientes antes de iniciar os tratamentos. Sintomas esses que interferem diretamente na qualidade de vida, causando disfunção fisiológica e perda da capacidade física. (Zorzetto, 2010).

O uso dos medicamentos antieméticos juntamente a quimioterapia podem melhorar os episódios de náuseas e vômitos em cerca de 25% a 50% dos pacientes decorrentes desse tipo de tratamento. Visto que os medicamentos utilizados para tratar pacientes com câncer afetam de forma direta o estado emocional do indivíduo (Mayer, Nunes, Marques, Macêdo, 2015).

De acordo com os estudos multicêntricos dos autores Grimison et al. (2020) e Good et al (2019), há uma concordância sobre os efeitos orais na *Cannabis sativa*, que resultam respectivamente em uma baixa no número de náuseas sem o uso de

medicamentos de resgate, para a prevenção de vômitos induzidos por tratamento quimioterápico. E a observação de uma melhora significativa dos pacientes em relação a sintomas fisiológicos, analisando o papel da cannabis sativa no manejo e tratamento dos pacientes com câncer avançado e em cuidados paliativos.

A busca pela legalização do uso da *Cannabis*, ou do Δ 9-THC como agente antiemético é crescente entre muitos oncologistas e pacientes, apesar de apresentar um efeito menor quando comparado a outros agentes terapêuticos já existentes, porém seu efeito pode ser potencialmente aumentado quando associado com outro antiemético. Os canabinóides apresentam um largo espectro de aplicação medicinal, segundo estudos de propriedades antieméticas o composto canabinóide Δ 8-THC tem um custo-benefício consideravelmente maior que o Δ 9-THC que além de utilizado como antiemético também é utilizado como estimulante do apetite, mais não é comercializado apenas por razões comerciais (Honório et al, 2006).

O efeito antiemético exercido pelos canabinóides acontece quando os mesmos se ligam aos receptores CB₁ ou CB₂ que se localizam no tronco encefálico. Apesar de estudos mostrarem que a eficácia dos canabinóides está levemente superior em relação aos antagonistas dopaminérgicos, o seu uso na prática ainda é muito limitado pela alta incidência de tonturas, disfonia e alucinações (Mayer et al, 2015).

Sendo um canabinóide sintético, o Nabilona é indicado para o tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em pacientes que não respondem aos antieméticos convencionais, apresenta-se como fármaco de nome comercial Cesamet®, uma variação da estrutura do THC e também um agonista dos receptores CB₁, assim como o Dronabinol que tem sua estrutura idêntica ao THC natural, comercializado e distribuído na forma de cápsulas pela Abbott Laboratories com o nome de Marinol® tendo a mesma finalidade de tratamento do Nabilona. (Souza, 2017). Resultados de estudos comparativos entre o THC e antieméticos disponíveis, apontam que o THC apresenta efeito antiemético igual ou superior a medicamentos presentes no mercado (Piedra, Arenas, García, Garduño, León, 2009).

3.2 Atividade analgésica dos canabinóides

A atividade analgésica exibida por compostos canabinóides vem sendo amplamente estudada. A classe de fármacos analgésicos é uma das mais vendidas no mundo, gerando centenas de bilhões de dólares. Historicamente, alguns compostos alucinógenos, como o ópio e a morfina, têm sido associados à analgesia. De acordo com a portaria SAS/MS nº 1083, de 02 de outubro de 2012, os opióides possuem regulamentação para terapia de dores crônicas, a partir de grau 2 e 3 no Grau da Escala Analgésica da Organização Mundial de Saúde (OMS) (Ministério da Saúde, 2012). Diante dos perigos potenciais referentes a utilização de opióides, tornou-se necessária a redução do seu uso, a fim de evitar casos de vício ou tolerância que gere o aumento de doses. Neste contexto, a cannabis apresenta expressiva relevância, visto que, recentemente foi comprovada eficácia no tratamento de dores crônicas em adultos pela National Academies of Science (NAS). Este foi o ponto crucial para pesquisas e mudanças na estrutura molecular dos canabinóides, objetivando a ampliação da atividade analgésica e redução da psicoatividade e dependência causada pela droga (Wiese & Wilson-Poe, 2018)

Segundo Matos (2017), foi observado que o canabidiol tem a capacidade de ativar receptores de canais iônicos e os receptores vanilóides do tipo 1 (TRPV1), que compõem os estímulos nociceptivos. Esses estímulos resultam na percepção da dor, representando assim um importante esclarecimento sobre seus efeitos no alívio da dor. Em alguns estudos envolvendo pacientes com dor crônica ocasionada pelo tratamento do câncer, submetidos à terapia analgésica poupadora de opioides observou que a suplementação analgésica a base de Cannabis resultou redução da dor, espasmos musculares, melhora do humor e da qualidade do sono e aumento da disposição dos pacientes. Em outros estudos, foi observado que em usuários de cannabis com dor crônica houve uma redução satisfatória da dor e do uso de opioides, menos efeitos colaterais e aumento na qualidade de vida, além de diminuir o uso de outros fármacos.

Atualmente, o spray bucal Sativex® da Bayer é o único medicamento comercializado contendo o CBD, composto por 56% de Δ^9 -THC e 50% de CBD. O seu uso é indicado para tratamento da dor em pacientes adultos com câncer em estágios avançados, tratamento da dor neuropática e espasmos em pacientes com esclerose múltipla. (Matos et al., 2017).

3.3 Ação antitumoral

Nos últimos anos é crescente os estudos e pesquisas realizados sobre os efeitos dos canabinóides e suas atividades anticâncer. Com base em ratos de laboratório com câncer geneticamente modificados, em xenotransplantes os canabinóides dificultam o crescimento tumoral, angiogênese e metástase, além disso exerce função anti-proliferativa, pró-apoptótica, anti migratória e ações anti-invasivas em diversas células cancerígenas (Caffarel, Andradas, Gómez, Guzmán, Sánchez, 2012). Os canabinóides destroem células neoplásicas, sem danificar significativamente as células não neoplásicas, ou seja, as células saudáveis. Esta ação foi revelada por muitas abordagens bioquímicas e farmacológicas, principalmente por determinação da expressão do receptor de canabinóide nos tumores, e utilizando agonistas e antagonistas seletivos dos receptores dos canabinóides inibindo o crescimento de tumores como: carcinoma do pulmão, glioma, epiteloma, na tireóide, de pele, pancreático, linfoma e melanoma (Guzmán, 2006).

Uma pesquisa específica sobre tumores cerebrais malignos (gliomas) analisou a ação antitumoral canabinóide. Os gliomas apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade, provenientes de células gliais, são caracterizados pelo conjunto de tumores primários heterogêneos do sistema nervoso central (SNC). Apesar dos avanços no diagnóstico e das novas formas de tratamento, diante os gliomas existentes o glioblastoma é o mais constante e perigoso apresentando um prognóstico complicado, por isso são necessárias novas oportunidades para o desenvolvimento de terapias efetivas para gliomas malignos (Silva et al., 2010).

Segundo pesquisas realizadas pela AACR (American Association for Cancer Research) a utilização do THC inibe a proliferação de células malignas causadoras de câncer de mama. O artigo descreve o procedimento e seus resultados, que consistiu em várias linhas de células de mama humana incubadas juntamente com o THC e estimou-se o número de células viáveis. Como resultado, a diminuição na proliferação em todas as células tumorais testadas, sendo as mais sensíveis ao TSH aquelas com o fenótipo mais agressivo (ER). E as células saudáveis foram as mais resistentes ao tratamento canabinóide, não alterando assim, o perfil do ciclo celular das células epiteliais mamárias humanas (Caffarel, Sarrió, Palacios, Guzmán, Sánchez, 2006).

Em 2013 foi realizado na Ásia um estudo pelo Colégio de Medicina da Universidade Católica da Coreia, onde analisou-se as células malignas do câncer de estômago resistentes à quimioterapia, e foram medidas com uma forma sintética do Δ^9 -THC (principal ativo da cannabis). Com isso notou-se uma importante redução na taxa de sobrevivência das células expostas à substância, comprovando também que doses maiores de THC conduziram o aumento da mortalidade de células cancerígenas, ou seja, evidencia um efeito positivo do THC no tratamento do câncer de estômago, principalmente nos casos que não respondem ao tratamento convencional (Santos & Miranda, 2016).

3.4 Ansiedade, insônia e depressão

A *Cannabis sativa* era muito utilizada antes mesmo da descoberta de medicamentos antidepressivos, para tratamento de distúrbios da depressão, ansiedade e insônia. Ao passar do tempo foram realizados estudos clínicos com o THC que apontaram resultados inespecíficos, positivos e negativos. Alguns pacientes relatam melhorias do humor, já outros descrevem efeitos desagradáveis como ansiedade e pânico (Celestino et al., 2021).

A influência da Cannabis no comportamento neurológico pode ser explicada pela presença de receptores canabinóides no cérebro, com alta expressão destes em regiões como hipocampo, córtex, hipotálamo, amígdala e gânglio

basal (Sunaga, 2018). Existem dois principais canabinóides encontrados na planta, sendo eles o canabidiol (CBD) que não altera o estado de atenção e constitui cerca de 40% dos extratos da *Cannabis* e o Δ 9-tetrahidrocanabinol (THC) responsável pelos efeitos associados a psicoatividade e a alteração do estado de consciência. São substâncias antagonistas, enquanto o THC causa estado de euforia, o CBD inibe e bloqueia o senso de humor. Diante disso entende-se que a associação de ambos pode modular os efeitos adversos do THC enquanto analisa-se os efeitos desejados desses, associados aos mais de 150 compostos de fitocannabinóides menores (Ferreira & Santos, 2021).

Através de estudos com voluntários sadios foi descoberto a capacidade do CBD em reduzir a ansiedade e inibir os efeitos causados pelas psicoses, utilizando 1 mg/kg de canabidiol por via oral juntamente a uma dose de 0,5 mg/kg do Δ 9-THC. Essa combinação resultou na redução significativa da ansiedade e dos sintomas psicóticos desencadeados pelo Δ 9-THC, notando-se também que seus níveis plasmáticos não foram modificados pelo CBD, sugerindo, assim, um efeito ansiolítico e antipsicótico próprio do CBD (Matos et al., 2017). Além disso, segundo Moreira e Grieb (2009), foi observado que a administração de doses baixas de Δ 9-THC com ação agonista em receptores CB1 resultou em efeitos ansiolíticos, enquanto as doses altas promoveram comportamentos ansiogênicos. Esta ação decorre da ativação de receptores do tipo CB1, TRPV1 e 5TH1a (Blessing et al., 2015).

Nos últimos dez anos se tornou crescente uma nova perspectiva terapêutica com a síntese de fármacos que modulam o sinal canabinoide por inibição ou ativação das enzimas que sintetizam e degradam os endocannabinóides e dos receptores canabinóides, os fármacos que se destacam são: (Fonseca et al., 2013).

Quadro 1 - Utilização terapêutica dos medicamentos derivados da *Cannabis sativa*.

Nome comercial	Denominação Comum Internacional	Uso Terapêutico
1Marinol [®]	Dronabinol	Estimulação do apetite e antiemético em doentes oncológicos e com SIDA
1Cesamet [®]	Nabilona	Estimulação do apetite e antiemético em doentes oncológicos e com SIDA
Sativex [®]	THC e Canabidiol	Tratamento da rigidez muscular e dor neuropática em doentes com Esclerose Múltipla; Analgésico em doentes oncológicos terminais

Fonte. Adaptado de Fonseca et al. (2013, p. 100).

O Quadro 1 fornece um resumo sobre o uso terapêutico, nome comercial e a denominação comum internacional dos medicamentos abordados anteriormente, que são derivados da *Cannabis Sativa* utilizados para o tratamento de doenças como o câncer, AIDS e esclerose múltipla.

4. Considerações Finais

Os dados coletados nesta revisão evidenciam que os canabinóides poderão ser uma importante opção terapêutica no futuro. Os avanços farmacológicos relacionados ao uso terapêutico da *Cannabis sativa* criam uma perspectiva de que os fármacos a base de fitocannabinóides e canabinóides sintéticos possam ser utilizados em associação aos regimes quimioterápicos resultando em um decréscimo significativo na resistência à quimioterapia, com redução dos efeitos adversos como dor, náusea, vômito, insônia, neuropatia e ansiedade, além de evidências convincentes de que os canabinóides exercem atividade antitumoral como bloqueio da proliferação de células cancerígenas, metástases e angiogênese.

A *Cannabis* demonstrou ser eficaz no aumento dos efeitos analgésicos dos agonistas opióides e dos anti-inflamatórios não esteróides. Com pouco ou nenhum potencial de overdose e efeitos colaterais em comparação com os opióides, podendo oferecer tratamentos mais aceitáveis e menos viciantes para a dor crônica, bem como, uma opção para pacientes resistentes aos analgésicos existentes no mercado.

Embora, seja reconhecido cientificamente que os compostos canabinóides têm um imenso potencial terapêutico, o seu uso ainda é bastante restrito. Isso se deve aos obstáculos impostos devido aos efeitos colaterais induzidos por esses compostos, principalmente os efeitos psicotrópicos. Por isso, há necessidade de mais estudos para melhorar a compreensão sobre o fármaco, e assegurar a eficácia e segurança da utilização desses compostos em pacientes no tratamento a longo prazo, como por exemplo comprometimento da memória de curto prazo, diminuição da concentração, falta de coordenação motora e sedação.

A *Cannabis* pode ser uma alternativa futura em sistemas públicos de saúde auxiliando no tratamento de diversas doenças, porém ainda sofre uma grande resistência, por se tratar de uma planta associada a violência, dependência e crime organizado.

Referências

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2019). *Publicada norma sobre produtos derivados da Cannabis*. Portal Anvisa, Brasil, Autor.
- Almeida, M. Z. D. (2003). *Plantas medicinais*. In books.scielo.org. Eudfba.
- Avello, L. M., Pastene, N. E., Fernandez, R. P., & Cordova, M. P. (2017). Potencial terapêutico da cannabis sativa. *Revista Médica De Chile*, 145 (3), 360-367.
- Becker, J.; & Nardin, J. M. (2011). *Antiemetics utilization in antineoplastic treatment of oncologic patients*. Gov.USA.
- Blessing, E. M., Steenkamp, M.M., Manzanares, J., & Marmar, C. R. (2015). Canabidiol como um potencial tratamento para transtornos de ansiedade. *Neurotherapeutics*, 12 (4), 825-836.
- Caffarel, M. M., Andradas, C., Pérez-Gómez, E., Guzmán, M., & Sánchez, C. (2012). Canabinóides: uma nova esperança para a terapia do câncer de mama? *Revisões de tratamento de câncer*, 38 (7), 911-918.
- Caffarel, M. M., Sarrió, D., Palacios, J., Guzmán, M., & Sanchez, C. (2006). O Δ^9 -tetrahydrocannabinol inibe a progressão do ciclo celular em células de câncer de mama humano através da regulação de Cdc2. *Cancer research*, 66 (13), 6615-6621.
- Celestino, L. K., Marconato, M. L., & Lopes, B. E. R. (2021). Maconha na saúde: Uma revisão bibliográfica sobre uso terapêutico da Cannabis sativa. *Revista da Saúde da AJES*, 7(13).
- Fonseca, J. J. S. [s.d.] (2002). *Apostila de metodologia da pesquisa científica*. João José Saraiva da Fonseca.
- Doneda, E. D. S., & Dorigon, E. B. (2021). *Uso da cannabis medicinal na oncologia*. In Congresso Internacional em Saúde (No. 8).
- Ferreira, K. A., & Santos, K. C. (2021). *Uso de óleo de cannabis em pacientes com insônia e ansiedade noturna refratários em uso prolongado de benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos*.
- Fonseca, B. M., Costa, M. A., Almada, M., Soares, A., Correia-da-Silva, G., & Teixeira, N. A. (2013). O Sistema Endocanabinóide—uma perspectiva terapêutica. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 2(2), 37-44.
- Good, P., Haywood, A., Gogna, G., Martin, J., Yates, P., Greer, R., & Hardy, J. (2019). Canabinóides medicinais orais para aliviar a carga de sintomas nos cuidados paliativos de pacientes com câncer avançado: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de eficácia e segurança do canabidiol (CBD). *Cuidados paliativos BMC*, 18 (1), 1-7.
- Grimison, P., Mersiades, A., Kirby, A., Lintzeris, N., Morton, R., Haber, P., ... & Stockler, M. (2020). THC oral: extrato de cannabis CBD para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia refratária: um estudo cruzado de fase II randomizado, controlado por placebo. *Annals of Oncology*, 31 (11), 1553-1560.
- Guzmán, M. (2006). *Canabinoids: potential antitumoral agents?*. *blood (ie, nutrient and oxygen)*, 4(5), 8-19.
- Honório, K. M., Arroio, A., & Silva, A. B. F. D. (2006). *Therapeutical aspects of compounds of the plant Cannabis sativa*. *Química Nova*, 29, 318-325.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. (2020) *Estatísticas de câncer*, Brasil. INCA.
- Kis, B., Ifrim, F. C., Buda, V., Avram, S., Pavel, I. Z., Antal, D., Paunescu, V., Dehelean, CA, Ardelean, F., Diaconeasa, Z., Soica, C., & Danciu, C. (2019). Canabidiol – da planta ao corpo humano: uma molécula bioativa promissora com efeitos multi-alvo no câncer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (23), 5905.

- Kumar, S. P. Dor no Câncer: Uma Revisão Crítica da Classificação Baseada em Mecanismos e Gerenciamento da Fisiopatologia em cuidados Paliativos. *Indian Journal of Palliat Care*, v.17, p. 116-126, maio/agosto. 2011.
- Matos, R. L., Spinola, L. A., Barboza, L. L., Garcia, D. R., França, T. C., & Affonso, R. S. (2017). O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química*, 9(2), 786-814.
- Mayer, L. S., Nunes, K. T., de Moraes Marques, O., & Macêdo, C. L. (2015). Ação da Cannabis sativa no combate à êmese provocada pelos antineoplásicos. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*, 13(1), 119-126.
- Ministério da Saúde. (2012). Portaria nº 1.083, de 2 de outubro de 2012. *Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da dor crônica*. Diário Oficial da União, 54-58.
- Moreira, F. A., Grieb, M., & Lutz, B. (2009). *Efeitos colaterais centrais de terapias baseadas em agonistas e antagonistas dos receptores canabinóides CB1: foco na ansiedade e depressão. Melhor prática e pesquisa Endocrinologia clínica e metabolismo*, 23 (1), 133-144.
- Nigro, E., Formato, M., Crescente, G., & Daniele, A. (2021). Cancer Initiation, Progression and Resistance: Are Phytocannabinoids from Cannabis sativa L. Promising Compounds?. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(9), 2668.
- Oliveira, K. L. B., Lima, T. P. S. (2016) *Cannabis sativa: potencial terapêutico*. Monografia - Faculdade São Lucas. Porto Velho.
- Pain S. (2015). *A potted history*. *Nature*, 525(7570), S10–S11.
- Piedra, C. N., Arenas, G. M., García, I. M., Garduño, B. F., & de León, I. D. L. P. (2009). Maconha e o sistema endocanabinóide: de seus efeitos recreativos à terapêutica. *Biomedical Journal*, 20 (2), 128-153.
- Pinto, A. C. V. (2016). *Cannabis sativa L. e as suas aplicações em oncologia: que futuro?*
- Sammuor, M. Z. J., Carrijo, F. O., Borges, G. F., Munhoz, G. P., Toledo, L. G. S., & da Costa Junior, G. E. (2021, August). Uso do cannabis em tratamentos quimioterápicos: uma revisão sistemática. In *Anais Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar* (ISSN-2527-2500) & Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar.
- Santos, S. O., & Miranda, M. (2016). *Uso medicinal da cannabis sativa e sua representação social*.
- Silva, A. C. D., Oliveira, T. R., Mamani, J. B., Malheiros, S. M. F., Pavon, L. F., Sibov, T.T., ... & Gamarra, L. F. (2010). Magnetohipertermia para o tratamento de gliomas: estudos experimentais e clínicos. *Einstein* (São Paulo), 8, 361-367.
- Small, E. (2015). Evolution and classification of Cannabis sativa (marijuana, hemp) in relation to human utilization. *The botanical review*, 81(3), 189-294.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein* (São Paulo), 8, 102-106.
- Souza, Y. P. D. (2017). *Sínteses e aplicações recentes do Δ 9-tetraidrocanabinol (thc) e seus derivados em química medicinal*. São João del-Rei: Universidade Federal de São João del-Rei.
- Sunaga, B. Y. (2018). *Efeitos terapêuticos e tóxicos da Cannabis sativa*.
- Trindade, H. I., Batista M. C. S., & Silva, L. L. B. (2013). *Dor: mecanismos envolvidos na sua transmissão e recursos terapêuticos aplicados à sua inibição*. *Medicina Veterinária (UFRPE)*, 7(4), 6-18.
- Wiese, B., & Wilson-Poe, AR (2018). Evidências emergentes para o papel da cannabis no transtorno por uso de opióides. *Cannabis and cannabinoid research*, 3 (1), 179-189.
- World Health Organization. (2022). *Cancer*. WHO. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
- Zorzetto, R. (2010). *O uso medicinal da maconha*. Pesquisa FAPESP, (168), p. 8-13.