

O USO DA CANNABIS MEDICINAL NA TERAPIA DO CÂNCER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

THE USE OF MEDICINAL CANNABIS IN CANCER THERAPY: A SYSTEMATIC REVIEW

GABRIEL MAGALHÃES¹, DAMIÃO CARLOS MORAES DOS SANTOS^{2*}

1. Acadêmico da Escola de Medicina do Instituto de Educação Médica (IDOMED) - Universidade Estácio de Sá - Campus Città América, RJ.

2. Professor Doutor, Disciplina de Metodologia da Pesquisa e Extensão - Curso de Medicina do Instituto de Educação Médica (IDOMED) - Universidade Estácio de Sá - Campus Città América, RJ.

* Avenida das Américas, 700, Loja 218, Bloco 8, Conjunto Comercial Città América, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro/RJ. Brasil. CEP: 22640-100
[damiao.santos@estacio.br](mailto:damico.santos@estacio.br)

Recebido em 02/08/2024. Aceito para publicação em 12/08/2024

RESUMO

O câncer apresenta-se como um dos maiores desafios para a saúde pública mundial por ser uma das doenças mais prevalentes e com altas taxas de mortalidade. Trata-se de uma doença muito agressiva, com inúmeros mecanismos de evasão aos tratamentos, sendo ainda alguns cânceres uma sentença de morte. As pesquisas em todo o mundo acerca da doença têm realizado importantes avanços em relação ao câncer sob diversas abordagens, entretanto, ainda há muitas lacunas e desafios que se apresentam. Nesse contexto, os canabinoides, substâncias químicas encontradas na planta *Cannabis*, parecem demonstrar efeitos terapêuticos desejáveis em diversos tipos de câncer, observados em trabalhos *in vitro*, *in vivo* e alguns poucos ensaios clínicos. Diante desse cenário, a presente pesquisa tem por objetivo constituir-se em um trabalho de revisão sistemática da literatura para reunir, avaliar e mensurar o estado da arte e a aplicação da *Cannabis* como opção terapêutica e adjuvância no tratamento do câncer.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias; cannabis; canabinoides; antineoplásicos.

ABSTRACT

Cancer presents itself as one of the biggest challenges in public health worldwide due to its high prevalence and mortality rates. It is a very aggressive disease with innumerable evasion mechanisms to treatment, resulting in many cancers still being a death sentence. Research across the globe concerning this disease has made important progress for its treatment, although many gaps and challenges remain. In this context, cannabinoids, chemical substances found in the *Cannabis* plant, seem to demonstrate desirable therapeutic effects in varying types of cancer, shown in *in vitro*, *in vivo*, and some few case studies. Thus, the current research constitutes itself as a systematic review of the literature to gather, evaluate and measure the state of the art and application of *Cannabis* as a therapeutic option and adjuvant in the treatment of cancer.

KEYWORDS: Neoplasms; cannabis; cannabinoids; antineoplastic agents.

1. INTRODUÇÃO

O câncer apresenta-se como um dos maiores desafios para a saúde pública mundial¹. Dentre os

principais desafios relacionados a essa doença, encontram-se a escassez de métodos eficazes para seu tratamento, que se mostram limitados pela baixa eficácia, alta toxicidade, e efeitos colaterais das terapias disponíveis².

A cannabis medicinal vem ganhando um espaço significativo na literatura, tendo um aumento expressivo de publicações científicas no PubMed nos últimos anos. Esse aumento significativo é reflexo de uma diminuição do preconceito e estigma associado ao uso da cannabis ao longo do século 20³. Hoje, com maior disponibilidade e permissão para pesquisa dos canabinoides, passou-se a enxergar seu valor medicinal.

O efeito terapêutico da cannabis é dependente dos efeitos dos canabinoides, compostos químicos encontrados nas plantas do gênero *cannabis*. Dentre esses, estão o canabidiol (CBD), composto que é majoritariamente relacionado com o efeito ansiolítico, antipsicótico e antiemético⁴; e o tetrahidrocanabinol (THC) que está relacionado ao efeito psicotrópico e de relaxamento muscular⁴. Além disso, foi descrito o sinergismo dessas duas substâncias supracitadas, onde o CBD estimula o efeito do THC⁵. Alguns efeitos terapêuticos da cannabis têm sido descritos em artigos que apontam benefícios como o efeito: antiemético; analgésico; de melhora do apetite, qualidade do sono e ansiedade^{6,7,8}.

Adicionalmente, tem sido descrito também o efeito antitumoral dos canabinoides. A literatura ainda é conflitante, incipiente e escassa em relação a esse efeito; contudo, alguns estudos *in vitro*, em plantas e em animais (e alguns usando canabinoides sintéticos) sugerem que existe um aparente efeito anticâncer dos canabinoides^{6,7,9}. Dito isso, há ainda uma dificuldade de transpor essa terapia para o uso em humanos, visto que em alguns outros estudos com substâncias específicas isoladas, como o canabidiol (CBD), foram descritos possíveis estímulos ao crescimento tumoral⁶. Juntamente a isso, o efeito anticâncer está intrinsecamente ligado ao tipo de câncer e a dose do medicamento em uso para desencadear os efeitos desejáveis⁹. O objetivo da presente revisão foi avaliar o estado da arte e a aplicação dos canabinoides como opção terapêutica no tratamento do câncer.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para obtenção dos descritores, foi utilizada a plataforma *Descritores em Ciências da Saúde* (<https://decs2020.bvsalud.org>) (DeCS). Após consulta no DeCS, foram encontrados, e posteriormente utilizados para buscas nos bancos de dados, os seguintes descritores em português e inglês respectivamente: "Neoplasias (neoplasms); Cannabis; Canabinoides (cannabinoids); antineoplásicos (antineoplastic agents); interações medicamentosas (drug interactions); e drogas sintéticas (synthetic drugs)". As buscas foram feitas nas seguintes plataformas: *PubMed*; *LILACS*; e *Scielo*. Como critérios de inclusão foram usados artigos de publicação máxima de 5 anos; artigos em inglês, português e espanhol; artigos com resumo disponível; artigos disponíveis na íntegra nas bases de dados propostas; e periódicos revisados por pares. Foram excluídos artigos que não atendiam os critérios de inclusão; artigos de ensaios *in vitro*; artigos de ensaio *ex vivo*; artigos de opinião; experimentos genéticos; e ensaios com sintéticos. O recorte temporal utilizado foi escolhido a partir do objetivo de analisar o estado da arte por meio dos estudos mais recentes.

Num primeiro momento, foram feitas as buscas usando os descritores e bancos de dados supracitados, mais especificamente na ordem a seguir: "Cannabis OR Cannabinoids AND Antineoplastic Agents AND Neoplasms NOT Drug Interactions NOT Synthetic Drugs" com um filtro de artigos publicados nos últimos 5 anos. Na pesquisa inicial, 103 resultados foram obtidos no *PubMed* e desses 103 apenas 95 tinham resumo disponível; no *LILACS* foram encontrados 56 resultados e não houve nenhum resultado na busca no *Scielo*. Após essa busca inicial, foram removidos os artigos que se encontravam duplicados nas diferentes bases de dados, chegando a um novo total de 96. Em seguida, foram filtrados os artigos com os critérios de inclusão e exclusão, alcançando um novo total de 30 artigos. Desses 30, apenas 24 estavam disponíveis na íntegra.

3. DESENVOLVIMENTO

Tabela 1. Artigos selecionados para a presente revisão.

Título	Ano	Autores	Metodologia	Conclusão
Cannabinoids in glioblastoma multiforme—hype or hope?	2021	Doherty et al.	Revisão narrativa	Crítica ao uso off-label de canabinoides em pacientes com câncer
Cannabis and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities	2021	Lal et al.	Revisão narrativa	Canabinoides podem modular o crescimento tumoral <i>in vivo</i>
Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: a	2021	McBain et al.	Revisão sistemática com metanálise	CBD e THC prometem quanto tratamento na primeira ocorrência de glioblastoma multiforme; porém

network meta-analysis				mais estudos são necessários para confirmar
Cannabidiol-from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer	2019	Kis et al.	Revisão narrativa	CBD parece promissor no tratamento de glioblastoma mas para outros cânceres os dados são insuficientes
Efficacy of cannabinoids against glioblastoma multiforme: A systematic review	2021	Kyriakou et al.	Revisão sistemática	No tratamento de glioblastoma, canabinoides podem potencializar a radioterapia, os antineoplásicos e promover apoptose tumoral. As melhores respostas foram de canabinoides combinados. O efeito antitumoral é dose-dependente e os ensaios clínicos são poucos.
Cannabidiol and Other Phytocannabinoids as Cancer Therapeutics	2022	Nahler et al.	Revisão sistemática	Canabinoides podem estender a sobrevida em pacientes com câncer, mas a evidência ainda é escassa, sendo necessários mais ensaios clínicos para confirmar os achados pré clínicos.
The strengths and limits of cannabinoids and their receptors in cancer: Insights into the role of tumorigenesis-underlying mechanisms and therapeutic aspects	2021	Hosami et al.	Revisão narrativa	Os canabinoides podem induzir a tumorigênese mas também são capazes de modular a patogenicidade através de múltiplas influências no tumor.
Cannabinoids as anticancer drugs: current status of preclinical research	2022	Hinz et al.	Revisão narrativa	Cannabis parece ser benéfico como adjuvante na terapia do câncer; porém, dosagem e segurança precisam ser mais estudadas, isso se dá por um estudo que demonstrou progressão tumoral e menor sobrevida em pacientes.
Targeting the Endocannabinoidome in Pancreatic Cancer	2022	Falasca et al.	Revisão narrativa	A evidência pré clínica é promissora para o tratamento de adenocarcinoma ductal pancreático, mas ainda são poucos os ensaios clínicos.

Repurposing Cannabidiol as a Potential Drug Candidate for Anti-Tumor Therapies	2021	Wang et al.	Revisão narrativa	CBD apresentou benefícios farmacodinâmicos e farmacocinéticos, assim como efeitos antitumorais em doses bem toleradas; contudo, enfatiza-se a necessidade de mais estudos para comprovação.				estudos clínicos antes de que o tratamento à base de cannabis substitua a terapia convencional.	
Cancer Initiation, Progression and Resistance: Are Phytocannabinoids from Cannabis sativa L. Promising Compounds?	2021	Nigro et al.	Revisão narrativa	Os canabinoides combinados com outras substâncias parecem ter um melhor efeito do que isolado na terapia anticâncer, mas o uso clínico ainda encontra-se nas fases iniciais.	Possible Enhancement of Photodynamic Therapy (PDT) Colorectal Cancer Treatment when Combined with Cannabidiol	2021	Nkune et al.	Revisão narrativa	CBD em câncer colorretal pode controlar o crescimento e a resistência tumoral; diminuir as doses de quimio e radioterapia; e em cirurgias desse câncer, o CBD pode diminuir a proliferação e prevenir metástase. Na adjuvância às terapias fotodinâmicas para esse câncer, CBD pode melhorar a citotoxicidade contra o tumor e estimular o sistema imune do paciente; porém esse tratamento combinado precisa ser melhor estudado para ser consolidado.
Cannabis Biomolecule Effects on Cancer Cells and Cancer Stem Cells: Cytotoxic, Anti-Proliferative, and Anti-Migratory Activities	2022	Peeri et al.	Revisão narrativa	Apesar das comprovações do efeito citotóxico em tumores, ainda não é suficiente para estabelecer uma indicação clínica devido a escassez de estudos clínicos.					
Pharmacologic evidence of medicinal cannabis in oncology: a systematic review	2019	Brown et al.	Revisão sistemática	A avaliação da eficácia dos canabinoides na terapia anticâncer é nebulosa pela dificuldade de se ter biomarcadores. Mais estudos precisam ser efetuados para se ter indicação clínica da cannabis na oncologia.	Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies	2019	Taha et al.	Estudo retrospectivo observacional	O uso da cannabis concomitante com imunoterapia diminuiu a resposta desta terapia, mas essa alteração não interferiu com a sobrevida nem progressão do tumor.
The Endocannabinoid System: A Target for Cancer Treatment	2020	Laezza et al.	Revisão narrativa	Canabinoides modulam as principais vias de sinalização do câncer. CBD e THC apresentam boa resposta como adjuvantes na terapia para câncer de mama triplo negativo, apresentando melhor resposta do que canabinoides isolados. Mais estudos são necessários para fundamentar tais achados.	Cannabinoids in Treating Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, Cancer-Associated Pain, and Tumor Growth	2023	Bathula et al.	Revisão narrativa	Um estudo em animais evidenciou um efeito antitumoral do CBD. Outros concluíram que a cannabis pode modular vias sinalizadoras do tumor. THC injetado em glioblastoma demonstrou redução no tumor. Destaca-se o perfil de segurança e o efeito antitumoral dos canabinoides
Cannabis as an Anticancer Agent: A Review of Clinical Data and Assessment of Case Reports	2022	Guggisberg et al.	Revisão sistemática	Mesmo com comprovações pré-clínicas das propriedades antitumorais, a evidência é insuficiente para concretizar conclusões, sendo necessários mais	Effects of concomitant use of THC and irinotecan on tumour growth and biochemical markers in a syngeneic mouse model of colon cancer	2023	Žunec et al.	Estudo experimental em ratos	A combinação de THC com um antineoplásico foi menos eficaz do que a droga isolada em câncer colorretal. THC isolado aumentou o tumor.
					Advanced multifunctional nano-lipid carrier loaded gel for targeted	2023	Hasan et al.	Estudo experimental em ratos	Um gel à base de canabinoides foi mais eficaz no tratamento de melanoma do que o gel convencional.

delivery of 5-fluorouracil and cannabidiol against non-melanoma skin cancer				
The use of medical cannabis concomitantly with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A sigh of relief?	2023	Waissengrin et al.	Estudo experimental em ratos	Quando utilizados em adjuvância com inibidores de checkpoint imunológicos, os canabinoides não reduziram a eficácia desses fármacos.
Cannabinoids as Prospective Anti-Cancer Drugs: Mechanism of Action in Healthy and Cancer Cells	2023	Boyacıoğlu et al.	Revisão narrativa	Estudos in vivo demonstraram efeitos antitumorais dos canabinoides em múltiplos tipos de câncer diferentes.
A phase 1b randomised, placebo-controlled trial of nabiximols cannabinoid oromucosal spray with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma	2021	Twelves et al.	Ensaio clínico randomizado	Além do número de pacientes ser pequeno, houve um aumento significativo do aumento da sobrevida dos pacientes que receberam tratamento à base de cannabis com glioblastoma recorrente.
Roles of Cannabinoids in Melanoma: Evidence from In Vivo Studies	2020	Bachari et al.	Revisão sistemática	Tratamento à base de cannabis em melanoma in vivo evidenciou inibição do crescimento e tamanho do tumor. Também expôs que o uso concomitante do THC com CBD foi mais eficaz que canabinoides isolados.

Fonte: Os autores

4. DISCUSSÃO

Resultados de estudos recentes sugerem que os canabinoides (CBs) podem atuar modulando seletivamente o crescimento de tumores, tanto em culturas de células, quanto em modelos animais¹⁰. Por outro lado, alguns estudos criticam o uso *off-label* de produtos canabinoides em pacientes com alguns tipos de tumor, o que parece estar fortemente disseminado entre pacientes¹¹.

Em glioblastomas multiformes, a intervenção com cannabidiol (CBD) e delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) parece mostrar evidências promissoras para o tratamento na primeira recorrência dessa malignidade; ainda assim, mais ensaios clínicos randomizados são necessários para consolidar esse desfecho¹². A maioria dos desfechos clínicos a favor do CBD como uma boa alternativa antitumoral circunda glioblastomas¹³; porém, apesar do CBD ser um candidato promissor para a terapia contra o tumor, faltam dados clínicos para

confirmar que ele possa tratar com segurança e eficácia outros tipos de câncer¹³.

As observações atuais apoiam a ideia de uma potencial extensão de vida em pacientes com câncer usando canabinoides; todavia, não há evidência médica suficiente que prove o benefício do uso a longo prazo nesses pacientes¹⁴. Ensaios clínicos bem fundamentados se fazem necessários para confirmar os resultados pré-clínicos encontrados na terapia contra o câncer usando canabinoides¹⁴.

Os canabinoides podem ter o efeito indesejado de induzir a tumorigênese; entretanto, se utilizados de forma mais precisa, a patogenicidade do câncer pode ser modulada pelo sistema endocanabinoide¹⁵. Essa modulação pode ser atingida por meio da: influência na proliferação celular e morte celular; regulação da invasão tumoral e angiogênese; e a resposta imune contra a célula cancerígena¹⁵. As propriedades inibitórias de crescimento tumoral, assim como de sua disseminação em múltiplos estágios do câncer são fortes argumentos para o uso de canabinoides como adjuvantes na terapia do câncer¹⁶. Contudo, pesquisa da eficácia, dosagem e segurança dessas substâncias ainda são campos muito amplos a serem explorados, especialmente em relação aos pacientes para os quais essas pesquisas serão aplicadas, pois possíveis riscos também podem ser definidos¹⁶. Isso pode ser reforçado pela publicação de um estudo retrospectivo observacional (n=102) que demonstrou que o uso de *cannabis* acelerou a progressão tumoral e diminuiu a sobrevida de pacientes com câncer¹⁶.

Em relação à manipulação do sistema endocanabinoide, por meio de derivados de canabinoides para o tratamento de adenocarcinoma ductal pancreático, a evidência parece promissora, porém ainda se encontra limitada pelo pequeno número de ensaios clínicos¹⁷. Em uma revisão de literatura, foi descrito que o CBD demonstrou, em alguns ensaios clínicos, benefícios farmacocinéticos e farmacodinâmicos¹⁸. Os autores ainda afirmam que a substância tem demonstrado efeitos antitumorais em doses bem toleradas; porém, sugerem que mais estudos com pacientes são necessários para comprovar a eficácia do cannabidiol¹⁸.

Em uma outra revisão, foi sugerido que a função dos canabinoides na terapia anticâncer está emergindo, e que estudos indicam que sua terapia combinada com outras substâncias parece ser mais promissora do que isoladamente, mas ainda reconhecendo que seu uso clínico se encontra nas fases iniciais¹⁹. Apesar de inúmeras comprovações do efeito citotóxico dos canabinoides em diversos cânceres, este efeito ainda não é suficiente para se estabelecer um fundamento para o potencial clínico dos derivados de cannabis devido à escassez de ensaios clínicos²⁰. Pela dificuldade de se ter acesso aos biomarcadores do estado da doença e dos efeitos modulatórios da cannabis, a avaliação da substância e sua eficácia como medicamento fica nebulosa²¹. Estudos ainda reforçam que mais evidências sobre a administração, dose e absorção da cannabis

precisam ser mais veementemente exploradas para fundamentar seu uso na clínica oncológica²¹.

Estudos recentes evidenciam que os canabinoides modulam as principais vias de sinalização em relação aos aspectos marcantes do câncer²². Múltiplos estudos descrevem o uso de CBD e THC como coadjuvantes eficazes para doxorrubicin no tratamento de câncer de mama triplo negativo, melhorando a resposta quando comparados com o tratamento sem os canabinoides²². Ainda, mais estudos são necessários para elucidar a relevância clínica dessas substâncias²².

A adição de canabidiol com tratamentos convencionais de câncer colorretal pode ativar simultaneamente várias vias de sinalização para controlar crescimento e resistência tumoral²³. Combinando CBD em cirurgias em pacientes com câncer colorretal pode-se potencialmente diminuir a proliferação e prevenir metástase de células tumorais residuais²³. Adicionalmente, o CBD pode ser utilizado para diminuir as doses de quimioterapia e radioterapia, diminuindo assim a toxicidade e tolerância desses procedimentos²³. O CBD de forma suplementar em terapias fotodinâmicas para câncer colorretal também pode melhorar a citotoxicidade contra o tumor, assim como estimular o sistema imune do paciente; porém esse tratamento combinado em câncer de cólon e reto precisa de investigação extensa para ser estabelecido como alternativa terapêutica²³.

Em um estudo de coorte retrospectivo que examinou o uso de cannabis concomitante com imunoterapia, demonstrou-se uma diminuição da resposta imunomoduladora promovida pela imunoterapia quando associado aos canabinoides²⁴. Por outro lado, essa alteração não interferiu com a sobrevida nem a sobrevivência (sem progressão do tumor) dos pacientes²⁴. Um estudo realizado em animais com câncer de cólon induzido por azoximetano evidenciou um efeito antitumoral do CBD; houve uma diminuição da proliferação de células epiteliais em 67%, a contagem de tumores em 66% e pólipos em 57%²⁵. Ainda, estudos *in vivo* vêm demonstrando que a *cannabis* é capaz de modular vias sinalizadoras envolvendo proliferação de células malignas, autofagia, apoptose e inibição de angiogênese e metástase. Esses achados fizeram os autores concluir que a interferência nessas vias de sinalização poderia gerar um efeito terapêutico útil²⁵. Um pequeno ensaio clínico realizado demonstrou resultados promissores em pacientes com glioblastomas refratários a outras intervenções; sendo que o THC injetado diretamente na massa tumoral em apenas dois pacientes demonstrou redução do tamanho do tumor²⁵. Os dados obtidos em diferentes estudos, os quais destacam o perfil de segurança, além de um possível efeito antiproliferativo em células tumorais, podem estabelecer a base para futuros ensaios destinados a avaliar o potencial antitumoral dos canabinoides²⁵.

Um outro estudo *in vivo* avaliou a resposta de irinotecano (uma droga antineoplásica), THC e ambos combinados em ratos com câncer colorretal. O experimento evidenciou que o grupo que recebeu apenas

o irinotecano foi o de melhor resposta em controlar o crescimento tumoral; ademais, a combinação das substâncias revelou uma resposta melhor do que a do grupo controle, porém os ratos que foram administrados apenas com THC tiveram o maior crescimento tumoral entre os grupos²⁶.

Um outro ensaio clínico randomizado avaliou a resposta de temozolomida (uma droga antineoplásica) em adjuvância com o spray oral *nabiximol* (medicamento composto por THC e CBD) em pacientes com glioblastoma recorrente. O estudo mostrou uma sobrevida em um ano de 83% no grupo recebendo *nabiximol* contra 44% do grupo controle utilizando placebo. Todavia, o experimento foi realizado com um pequeno número de pacientes (n=21) e as conclusões desses resultados são limitadas por esse fator²⁷. Além disso, o estudo também avaliou e concluiu que não houve efeito na farmacocinética do agente antineoplásico pelo medicamento à base de *cannabis*²⁷. Uma revisão sistemática de ensaios *in vivo* de tratamento com *cannabis* de melanoma expôs que o uso de canabinoides, além de inibir o crescimento tumoral, reduziu os tamanhos de tumores²⁸. A revisão também revelou que o uso sinérgico de CBD com THC foi mais eficaz que o uso de um dos canabinoides isolados²⁸.

Em uma revisão sistemática conduzida em 2021, onde o estudo era sobre o efeito antitumoral dos canabinoides em glioblastoma multiforme, foi concluído que essas substâncias podem potencializar o efeito da radioterapia, do antineoplásico temozolomida, assim como causar apoptose em células tumorais²⁹. Adicionalmente, foi descrito que as melhores respostas foram observadas utilizando combinações dos canabinoides, em vez de usá-los isolados na adjuvância ao tratamento²⁹. O artigo acrescenta que as dosagens e exposições específicas devem ser melhor estudadas, uma vez que se concluiu que o efeito antitumoral é dose-dependente²⁹. Ainda, o perfil farmacológico dos canabinoides apresentou uma margem de segurança adequada, incentivando esses futuros estudos a serem conduzidos, uma vez que os ensaios clínicos em pacientes ainda são escassos²⁹.

Uma outra publicação descreveu que, mesmo com comprovações pré-clínicas das propriedades antitumorais dos canabinoides, a evidência de seu uso em pacientes é insuficiente para gerar conclusões³⁰. Com isso, a pesquisa enfatiza que o tratamento à base de cannabis não deve substituir os tratamentos convencionais, sendo necessários mais estudos clínicos randomizados para se investigar o estabelecimento dos canabinoides como tratamento antineoplásico³⁰.

Estudos *in vivo* pré clínicos demonstraram que os canabinoides possuem efeito de diminuir a proliferação, migração, invasão, angiogênese, e morte em cânceres de: pâncreas; pulmão; mama; próstata; colorretal; encéfalo; e fígado; assim como melanoma, mieloma múltiplo e neuroblastoma³¹. Baseado em modelos *in vivo* concomitantemente com pacientes que utilizaram substâncias a base de cannabis para o tratamento de câncer de pulmão de células não-pequenas, concluiu-se

que os canabinoides não reduziram a eficácia de inibidores de *checkpoint* imunológicos³². Um outro estudo avaliou a remissão de melanomas em ratos (*in vivo*) utilizando gel à base de cannabis em comparação com o gel do tratamento convencional. Nesse experimento, foi observado que o medicamento com canabinoides melhor reduziu o número, volume e área dos tumores³³.

5. CONCLUSÃO

Com base nos dados coletados dos estudos revisados, pode-se inferir que o uso dos canabinoides como terapia antitumoral ainda se encontra controverso. Os estudos demonstram que o uso isolado do canabidiol (CBD) ou do delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) parecem não ser eficazes no efeito antitumoral. Contraditoriamente, é possível que o THC tenha um efeito na promoção do crescimento tumoral. Por outro lado, o efeito benéfico dos canabinoides parece ocorrer quando essas substâncias são usadas de forma combinada. Ainda, é possível que o efeito terapêutico benéfico ocorra quando essas mesmas substâncias são utilizadas em concomitância com antineoplásicos convencionais. Adicionalmente, cabe ressaltar que o efeito terapêutico dos canabinoides foi descrito, na maior parte dos casos, em glioblastomas.

Dentre os estudos revisados por esse trabalho, foi observado que a maioria se trata de estudos experimentais, sendo poucos os ensaios clínicos realizados até a presente data. Logo, faz-se necessária a elaboração de mais estudos em pacientes para que conclusões mais robustas possam ser asseguradas.

6. AGRADECIMENTOS ou FINANCIAMENTO

O primeiro autor do presente trabalho foi beneficiado com uma bolsa pelo Instituto de Educação Médica (IDOMED) da Universidade Estácio de Sá, por meio do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

7. REFERÊNCIAS

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, *et al.* Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33.
- [2] Chakraborty S, Rahman T. The difficulties in cancer treatment. *Ecancermedalscience.* 2012;6:ed16.
- [3] Collins J. A Brief History of Cannabis and the Drug Conventions. *AJIL Unbound.* 2020; 114:279–84.
- [4] Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2012; 2(6):241–54.
- [5] Hayakawa K, Mishima K, Hazekawa M, *et al.* Cannabidiol potentiates pharmacological effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol via CB(1) receptor-dependent mechanism. *Brain Res.* 2008; 1188:157–64.
- [6] Davis MP. Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016; 14(7):915–22.
- [7] Worster B, Hajjar ER, Handley N. Cannabis Use in Patients With Cancer: A Clinical Review. *JCO Oncol Pract.* 2022; 18(11):743–9.
- [8] Abrams DI. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med.* 2018; 49:7–11.
- [9] Dariš B, Verboten MT, Knez Ž, *et al.* Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019; 19(1):14–23.
- [10] Lal S, Shekher A, Puneet null, *et al.* Cannabis and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities. *Pharmacol Res.* 2021; 163:105302.
- [11] Doherty GJ, de Paula BHR. Cannabinoids in glioblastoma multiforme-hype or hope? *Br J Cancer.* 2021; 124(8):1341–3.
- [12] McBain C, Lawrie TA, Rogozińska E, *et al.* Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 5(1):CD013579.
- [13] Kis B, Ifrim FC, Buda V, *et al.* Cannabidiol-from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(23):5905.
- [14] Nahler G. Cannabidiol and Other Phytocannabinoids as Cancer Therapeutics. *Pharmaceut Med.* 2022;36(2):99–129.
- [15] Hosami F, Ghadimkhah MH, Salimi V, *et al.* The strengths and limits of cannabinoids and their receptors in cancer: Insights into the role of tumorigenesis-underlying mechanisms and therapeutic aspects. *Biomed Pharmacother.* 2021; 144:112279.
- [16] Hinz B, Ramer R. Cannabinoids as anticancer drugs: current status of preclinical research. *Br J Cancer.* 2022; 127(1):1–13.
- [17] Falasca V, Falasca M. Targeting the Endocannabinoidome in Pancreatic Cancer. *Biomolecules.* 2022; 12(2):320.
- [18] Wang F, Multhoff G. Repurposing Cannabidiol as a Potential Drug Candidate for Anti-Tumor Therapies. *Biomolecules.* 2021;11(4):582.
- [19] Nigro E, Formato M, Crescente G, *et al.* Cancer Initiation, Progression and Resistance: Are Phytocannabinoids from Cannabis sativa L. Promising Compounds? *Molecules.* 2021;26(9):2668.
- [20] Peeri H, Koltai H. Cannabis Biomolecule Effects on Cancer Cells and Cancer Stem Cells: Cytotoxic, Anti-Proliferative, and Anti-Migratory Activities. *Biomolecules.* 2022; 12(4):491.
- [21] Brown D, Watson M, Schloss J. Pharmacological evidence of medicinal cannabis in oncology: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2019; 27(9):3195–207.
- [22] Laezza C, Pagano C, Navarra G, *et al.* The Endocannabinoid System: A Target for Cancer Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(3):747.
- [23] Nkune NW, Kruger CA, Abrahamse H. Possible Enhancement of Photodynamic Therapy (PDT) Colorectal Cancer Treatment when Combined with Cannabidiol. *Anticancer Agents Med Chem.* 2021; 21(2):137–48.
- [24] Taha T, Meiri D, Talhamy S, *et al.* Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies. *Oncologist.* 2019; 24(4):549–54.
- [25] Bathula PP, Maciver MB. Cannabinoids in Treating Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, Cancer-Associated Pain, and Tumor Growth. *Int J Mol Sci.* 2023; 25(1):74.
- [26] Žunec S, Karačonji IB, Čatalinac M, *et al.* Effects of

- concomitant use of THC and irinotecan on tumour growth and biochemical markers in a syngeneic mouse model of colon cancer. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2023; 74(3):198–206.
- [27] Twelves C, Sabel M, Checketts D, *et al.* A phase 1b randomised, placebo-controlled trial of nabiximols cannabinoid oromucosal spray with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *Br J Cancer.* 2021; 124(8):1379–87.
- [28] Bachari A, Piva TJ, Salami SA, *et al.* Roles of Cannabinoids in Melanoma: Evidence from In Vivo Studies. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17):6040.
- [29] Kyriakou I, Yarandi N, Polycarpou E. Efficacy of cannabinoids against glioblastoma multiforme: A systematic review. *Phytomedicine.* 2021; 88:153533.
- [30] Guggisberg J, Schumacher M, Gilmore G, *et al.* Cannabis as an Anticancer Agent: A Review of Clinical Data and Assessment of Case Reports. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2022; 7(1):24–33.
- [31] Boyacıoğlu Ö, Korkusuz P. Cannabinoids as Prospective Anti-Cancer Drugs: Mechanism of Action in Healthy and Cancer Cells. *Adv Exp Med Biol.* 2023; 1410:145–69.
- [32] Waissengrin B, Leshem Y, Taya M, *et al.* The use of medical cannabis concomitantly with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A sigh of relief? *Eur J Cancer.* 2023; 180:52–61.
- [33] Hasan N, Imran M, Sheikh A, *et al.* Advanced multifunctional nano-lipid carrier loaded gel for targeted delivery of 5-fluorouracil and cannabidiol against non-melanoma skin cancer. *Environ Res.* 2023; 233:116454.
- [34] Patel N, Kommineni N, Surapaneni SK, *et al.* Cannabidiol loaded extracellular vesicles sensitize triple-negative breast cancer to doxorubicin in both in-vitro and in vivo models. *Int J Pharm.* 2021; 607:120943.
- [35] Abrams DI. Cannabis, Cannabinoids and Cannabis-Based Medicines in Cancer Care. *Integr Cancer Ther.* 2022; 21:15347354221081772.
- [36] Rybarczyk A, Majchrzak-Celińska A, Krajka-Kuźniak V. Targeting Nrf2 Signaling Pathway in Cancer Prevention and Treatment: The Role of Cannabis Compounds. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12(12):2052.
- [37] Baram L, Peled E, Berman P, *et al.* The heterogeneity and complexity of Cannabis extracts as antitumor agents. *Oncotarget.* 2019; 10(41):4091–106.
- [38] Saponaro F, Ferrisi R, Gado F, *et al.* The Role of Cannabinoids in Bone Metabolism: A New Perspective for Bone Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(22):12374.