ISSN 2965-0771
Revista Brasileira de CANNABIS
SBEC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDOS DA CANNABIS

DOI: https://doi.org/10.58731/2965-0771.2023.11

CANNABIS E CÂNCER: REVISÃO DA LITERATURA II

Cannabis and Cancer: Literature Review

Cannabis y cáncer: revisión de la literatura

SANTOS, Luiz Roberto Medina[1]

1. INTRODUÇÃO

Após assistir ao VI Curso Livre de *Cannabis* Medicinal e V Curso de Prescrição da SBEC, com 100% de assiduidade e com muita satisfação pelo tempo envolvido, fico feliz pela mudança de meu enfoque do assunto proporcionado pelo curso. Aprendi, aproveitei e vejo com otimismo a ação da *Cannabis* na Medicina. Confio, plenamente, que o futuro trará muita positividade para as pessoas que utilizam a planta, para alívio dos variados sintomas e problemas enfrentados.

Para dividir os conhecimentos com todos, imaginei que uma complementação da revisão da literatura médica, via *PubMed*, na área de câncer e utilização da planta, seria uma forma de contribuir cientificamente com os estudiosos e acrescentar dados mais recentes à biblioteca da SBEC. Como minha especialidade é Cirurgia de Cabeça e Pescoço, área da Cirurgia que envolve tratamento de pacientes com câncer em 70% das vezes, essa revisão traria um aprimoramento dos conhecimentos adquiridos durante o curso.

Assim, imagino complementar a revisão da literatura médica, nos últimos cinco anos, sobre a utilização da *Cannabis* em pacientes com câncer, montando um conjunto das publicações científicas que possam influenciar médicos e pacientes nessa área. Tentarei discutir os achados, com base em minha formação acadêmica de 47 anos exercendo minha profissão.

[1] Médico, Professor Livre-Docente pela FMUSP / Hospital Governador Celso Ramos - Florianópolis – SC.

2. REVISÃO

A partir de uma pesquisa inicial na base de dados da *PubMed*, com as palavras *Cannabis in cancer*, foram mostrados mais de 1.200 resultados, para os quais foram aplicados os filtros: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (estudos de maior nível de evidência científica), últimos cinco anos e textos completos livres, culminando com 23 resultados no endereço:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cannabis%20in%20cancer&filter=simsearch2.ffrft&filter=pubt.systematicreview&filter=datesearch.y_5&page=2.

Entre os artigos remanescentes, analisamos os seguintes:

Amato *et al.* (1) publicaram, em 2017, uma revisão sistemática sobre eficácia terapêutica e segurança da *Cannabis* para pacientes com esclerose múltipla, dor neuropática crônica e pacientes oncológicos em quimioterapia. Na busca por benefícios ou danos aos pacientes do grupo oncológico, no controle de náuseas e vômitos, realizaram uma busca em vários bancos de dados, inclusive *Cochrane Library, PubMed* e *EMBASE*, a procura de ensaios clínicos aleatorizados e controlados com placebo ou outros agentes farmacológicos. Foram selecionados 41 ensaios clínicos, com 4.550 pacientes, no total. Desses estudos, 14 eram sobre pacientes oncológicos sob quimioterapia. Os estudos foram publicados entre 1975 e 2015, em sua maioria na Europa.Cerca de 50% deles foram julgados com baixo risco de viés. Cerca de 80% deles compararam com placebo e apenas 8 estudos incluíram pacientes em quimioterapia, recebendo drogas antieméticas. Concluíram que há incerteza se *Cannabis*, incluindo extratos e tinturas, quando comparados a placebo ou outras drogas antieméticas, reduz náuseas e vômitos em pacientes oncológicos, sob quimioterapia.

Ghandi *et al.* (2), em 2017, realizaram uma revisão sistemática de estudos explorando o efeito dos canabinoides na atividade tumoral, incluindo todos os tipos de estudo, exceto opiniões de especialistas. Uma pesquisa formal foi realizada no banco de dados *Medline* de 1946 a setembro de 2016, juntamente com uma pesquisa manual no *PubMed* para estudos relevantes. A pesquisa rendeu um total de 93 estudos, dos quais 23 estudos foram incluídos na análise final. Até o momento, existem vários estudos *in vitro* elucidando o mecanismo potencial de ação dos canabinoides para cânceres urológicos, juntamente com estudos de base populacional especificamente para malignidades testiculares. Até o momento do estudo, não foram realizados ensaios clínicos para pacientes com câncer urológico. Os resultados demonstraram que o papel dos canabinoides para as malignidades urológicas é uma área de pesquisa ativa. Outras pesquisas são necessárias, não apenas para avaliar o cruzamento entre

vias de sinalização do câncer e canabinoides, mas também grandes estudos clínicos randomizados com pacientes urológicos precisam ser realizados, antes que os canabinoides possam ser introduzidos como potenciais opções terapêuticas para neoplasias urológicas.

Häuser *et al.* (3) publicaram, em 2017, uma revisão sistemática da literatura, nos padrões da *Cochrane Collaboration*. Dos 750 estudos de revisão sistemática primeiramente encontrados, 11 foram incluídos na análise qualitativa, além de 3 estudos observacionais que preenchiam os critérios de inclusão. As mensagens chave enfatizadas foram: Evidências limitadas estão disponíveis para apoiar o uso de spray tetrahidrocanabinol/canabidiol para o tratamento de dor neuropática crônica. De acordo com os critérios de qualidade da medicina baseada em evidências, as evidências disponíveis para os canabinoides são inadequadas para as indicações de perda de apetite em pacientes com câncer ou HIV/AIDS, síndrome da fibromialgia, doença de Crohn, dor musculoesquelética, artrite reumatoide, pancreatite crônica e dor de câncer. O uso de canabinoides no tratamento da dor e na medicina paliativa deve ser considerado como ensaios terapêuticos individuais, exceto para dor neuropática crônica. O uso de canabinoides no tratamento da dor e na medicina paliativa pode causar relevantes eventos adversos no sistema nervoso central (por exemplo, tontura) e psiquiátricos (por exemplo, confusão, psicose). A aprovação da maconha medicinal como medicamento prescrito na Alemanha foi concedida mesmo que os requisitos de aprovação da Agência Européia de Medicamentos (EMA) para medicamentos destinados ao tratamento da dor (pelo menos 2 estudos controlados com poder adequado e duração de pelo menos 12 semanas) não foram atendidos.

Good *et al.* (4) publicaram, em dezembro de 2019, uma convocação para um ensaio clínico aberto, randomizado, multicêntrico, controlado com placebo, de dois braços, comparando doses de CBD oral, previamente tituladas em ensaio paralelo, por duas semanas, com preparação de 100 mg/mL, variando de 50 a 600 mg/dia, até alcançar alívio dos sintomas, com efeitos adversos toleráveis. Será seguido por mais um período de 2 semanas, com a dose estável e serão avaliadas a eficácia e segurança do uso. Estudo em andamento.

Boland *et al.* (5), em 2020, realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para identificar ensaios controlados randomizados de canabinoides em comparação com placebo/outros agentes ativos para o tratamento da dor relacionada ao câncer em adultos, para determinar o efeito na intensidade da dor (desfecho primário) e efeitos adversos, incluindo abandonos. Foram identificados 2.805 registros únicos, dos quais seis ensaios controlados randomizados foram incluídos nesta revisão sistemática (n=1.460 participantes). Cinco estudos foram incluídos na meta-análise (1.442 participantes). Todos tinham baixo risco de viés. Não houve diferença entre os

canabinoides e o placebo para a diferença nos escores médios de dor, da escala numérica (diferença média de −0,21 (−0,48 a 0,07, p=0,14)); isso permaneceu quando apenas os estudos da fase III foram meta-analisados: diferença média −0,02 (-0,21 a 0,16, p=0,80). Os canabinoides apresentaram maior risco de eventos adversos quando comparados com o placebo, especialmente a sonolência (OR 2.69 (1.54 to 4.71), p<0,001 e tonturas (OR 1,58 (0,99-2,51) p=0,05. Não foram relatadas mortes relacionadas ao tratamento. Abandonos e taxas de mortalidade foram elevadas. Concluíram: estudos com baixo risco de viés mostraram que, para adultos com câncer avançado, a adição de canabinóides aos opioides não reduziu a dor do câncer.

Vindo da Austrália, estudo publicado por Bachari *et al.* (6), em 2020, cujo objetivo foi, em primeira instância, rever as evidências de estudos in vivo sobre os efeitos dos canabinoides no melanoma. Buscas sistemáticas foram realizadas nos bancos de dados *PubMed, Embase, Scopus* e *ProQuest Central* para artigos relevantes publicados desde o início. De um total de 622 estudos potenciais, seis estudos in vivo que avaliam o uso de canabinoides para tratamento de melanoma foram considerados elegíveis para a análise final. O melanoma é o quarto tipo de câncer mais comum diagnosticado nos australianos após câncer de mama, próstata e colorretal. Embora tenha havido progressos substanciais no tratamento do câncer em geral, o melanoma maligno, em particular, é resistente às terapias médicas existentes, que exigem uma necessidade urgente de desenvolver tratamentos eficazes, com efeitos colaterais menores. Vários estudos têm demonstrado que os canabinoides, os principais compostos da planta *Cannabis sativa L.*, podem reduzir a proliferação celular e induzir apoptose em células de melanoma. Apesar do uso proibido de *Cannabis* na maior parte do mundo, nos últimos anos houve interesses renovados na exploração dos efeitos benéficos à saúde dos compostos derivados da *Cannabis*. Os achados revelaram que os canabinoides, individualmente ou combinados, reduziram o crescimento do tumor e promoveram apoptose e autofagia nas células de melanoma. Outros estudos pré-clínicos e em animais são necessários para determinar os mecanismos subjacentes da inibição mediada pelos canabinoides das vias de sinalização do câncer. Estudos clínicos bem estruturados e randomizados sobre o uso de canabinoides, em pacientes com melanoma também seriam necessários, antes que os canabinoides se tornassem uma opção terapêutica viável e reconhecida para o tratamento de melanoma em pacientes. Em conclusão, evidências desses estudos in vivo sugerem que o uso de **THC e CBD** não só inibiu o crescimento do tumor e reduziu o tamanho do tumor, mas também pareceu melhorar a qualidade de vida em modelos animais. Uma abordagem sinérgica (usando dois canabinoides em combinação) pode ser mais benéfica para tratamento de melanoma do que o uso de canabinoides individuais, com uma qualidade de vida potencialmente melhorada em alguns pacientes. Portanto, estudos futuros *in vivo* devem incluir tanto o canabinoide

individual quanto abordagens combinadas, baseadas em canabinoides para o tratamento do melanoma e a investigação do mecanismo que sustenta os efeitos sinérgicos observados. Além disso, dado o grande número de estudos *in vitro*, futuras revisões serão necessárias para identificar os potenciais mecanismos subjacentes dos canabinoides, envolvidos na inibição do melanoma e contribuir ainda mais para a nossa compreensão do complexo envolvimento do sistema endocanabinoide no tratamento do câncer.

Lopes-Júnior *et al.* (7) publicaram, em maio de 2021, um estudo para avaliar a efetividade de terapias complementares no manejo dos grupos de sintomas em crianças e adolescentes com câncer, em cuidados paliativos. A busca sistemática pelos estudos primários foi conduzida em quatro bases de dados eletrônicas: MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (via PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL Cochrane), *Web of Science* e *PsycINFO (Psychology Information)*. A partir de 759 textos identificados, cinco quase-experimentos atenderam aos critérios de elegibilidade. As características heterogêneas dos estudos impossibilitaram a meta-análise. Dois estudos utilizaram massagem terapêutica, um usou Reiki, um usou ácido boswélico e outro usou ***Cannabis sativa***; três deles (massagem terapêutica e Reiki) apresentaram resultados estatisticamente significativos para o manejo do grupo (*cluster*) dor-ansiedade-preocupação-dispnéia. A maioria dos estudos apresentou um risco moderado de viés conforme ferramenta ROBINS-I. O artigo que publicou o uso da *Cannabis sativa* (extrato de marijuana) mostrou que, depois de receber a licença no país (Israel), os pais e as crianças receberam treinamento para usar o medicamento e instruções sobre possíveis efeitos colaterais. Em específico, os pais foram informados oralmente pelo médico assistente, sobre possíveis efeitos colaterais indesejados da marijuana, como aumento de sonolência, ligeira diminuição das habilidades cognitivas e concentração e reações alérgicas, tais como erupção cutânea e sibilos, bem como boca seca e tontura. A marijuana foi fabricada sob os auspícios do Ministério da Saúde de Israel e introduzida e monitorada nos pacientes gradualmente para que pudessem ter alívio dos sintomas, sem adquirir dependência da substância. Esse estudo, sem grupo controle, mostrou efeitos positivos relatados por crianças e pais em 80% dos casos com relação aos sintomas náuseas e vômitos, distúrbios do sono, dor, apetite e humor. Porém, 14% dos pacientes que **fumaram** relataram queimação na garganta e ataques de ansiedade e dor no estômago. As evidências sintetizadas e analisadas apontam que a massagem terapêutica e o Reiki podem ser efetivos e promissores para manejo de *clusters* de sintomas oncológicos, especialmente para o *cluster* dor-ansiedade-preocupação-dispnéia, em crianças e adolescentes com câncer, em cuidados paliativos. Os estudos que avaliaram o uso do ácido boswélico e da marijuana, embora demonstrem alguns efeitos positivos, ainda são insuficientes para se afirmar com

precisão a efetividade dessas terapias no manejo dos clusters de sintomas oncológicos, principalmente pelo fato de não terem exibido diferenças estatisticamente significantes e identificarem efeitos adversos importantes.

Dados enfatizados por Ethan Russo (8) confirmam fortes evidências científicas do benefício citotóxico dos fitocanabinoides já disponíveis desde 1975 e destacadas três décadas depois, mas o registro histórico sugere o uso antigo por coptas egípcios (THC e/ou THCA; Reymond, 1976; Russo, 2007) com reivindicações semelhantes de herbalistas renascentistas na Europa (CBD e/ou CBDA; Russo, 2007). Tumores cerebrais são objeto de uma excelente revisão atual. Para resumir a pesquisa disponível, foi relatada atividade pró-apoptótica específica de THC em C6 glioma (Sánchez *et al.*, 1998 (9)), e o encolhimento de tumores *in situ* de glioma humano foi observado com CBD (Massi *et al.*, 2004 (10)). Administração de THC intra-tumoral em glioblastoma multiforme (GBM) produziu leve prolongamento da vida acima das expectativas em nove pacientes humanos (Guzmán *et al.*, 2006 (11)). Relatos de casos do Canadá documentaram a regressão total de resíduos em dois astrocitomas pilocíticos em crianças após a *cannabis* fumada. A análise laboratorial cuidadosa estabeleceu benefícios sinérgicos de combinações de THC, CBD e quimioterapia padrão com temozolomida no glioma. A aplicação clínica do conceito foi relatada *on-line* em um ensaio controlado randomizado fase II (RCT) de 21 pacientes com GBM recorrente em temozolomida mais nabiximol até 12 *sprays* por dia (32,4 mg THC mais 30 mg CBD mais terpenoides) vs. placebo com 83% de sobrevivência de 1 ano contra 53% em controles (p = 0,042) e sobrevida superior a 550 dias contra 369 para controles, e apenas duas retiradas em cada grupo devido a eventos adversos (AEs).

Tais resultados encorajadores são complementados por um relatório recente de que o THCA é um agonista do receptor gamma ativado por peroxisoma proliferador (PPARγ) (IC50 = 470 nM, Ki = 209 nM) > CBGA (517,7 nM) e _ do CBDA, CBD ou THC (Nadal *et al.*, 2017 (12)). O THCA melhorou a viabilidade neuronal em um modelo animal da doença de Huntington (HD), e diminuiu a neurodegeneração estriatal (bloqueada pelo antagonista do PPARγ), e foi sugerido como um agente terapêutico em HD. Esse achado, no entanto, tem implicações muito maiores e poderia explicar alegações de eficácia terapêutica na epilepsia, bem como tumores e talvez, até mesmo, em depressão grave. Em contraste com outros canabinoides neutros e terpenoides, o THCA é relatado não cruzar a barreira hematoencefálica (BBB), mas se for verdade, esse obstáculo pode não ser aplicável no contexto da epilepsia crônica, ou em tumores cerebrais em que essa barreira está comprometida.

Conforme revisado, os PPAR são fatores de transcrição ligantes unidos em membranas nucleares que afetam a adipogênese, apoptose e muitas outras funções. A estimulação do PPARγ pode matar células cancerígenas sem toxicidade para células

normais, como astrócitos, e seus efeitos são aditivos com outros agentes citotóxicos. Butiato e capsaicina podem ser ligantes naturais. O PPARγ foi identificado em muitos cânceres, incluindo aqueles que afetam o cérebro, onde regula a transcrição genética-alvo (Shen *et al.*, 2016 (13)), e sua ativação inibe o crescimento de células tumorais. Esses autores sugeriram que o agonista PPARγ pode ser útil no tratamento de tumores cerebrais, podendo se estender também a lesões ''benignas'', como o meningeoma, em que a pioglitazona demonstrou atividade. Assim, uma preparação de *Cannabis* tipo II, com concentração igual de THC e CBD, combinando THC, CBD, THCA e até CBDA junto com terpenoides citotóxicos, como o limoneno, pode ser extremamente útil em tratamento de câncer (Lewis *et al.*, 2018 (14)).

Em recente artigo de Likar *et al.* (15), estudos pré-clínicos, incluindo inúmeros modelos animais de tumores, sugerem por unanimidade a eficácia terapêutica do CBD. Em estudos de combinação isolada, os efeitos sinérgicos foram geralmente observados. Além disso, o CBD pode potencialmente desempenhar um papel no cuidado paliativo dos pacientes, especialmente no que diz respeito a sintomas como dor, insônia, ansiedade e depressão. Mais estudos em humanos são justificados.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Temos ciência que as pesquisas científicas envolvendo a *Cannabis* têm crescido de forma evidente, principalmente nos últimos dez anos. Pudemos confirmar isso, quando observamos o gráfico de publicações exibido pelo *PubMed* ao lançarmos a busca "Cannabis in cancer", sem filtros, na internet. Podemos inferir também que, já que o número de países onde a *Cannabis* está regulamentada ultrapassa os 50, dentre os 195 países existentes no mundo atualmente, teremos um progressivo aumento das possibilidades de pesquisa envolvendo esse fitoterápico. Nos Estados Unidos da América, hoje já há regulamentação da *Cannabis*, em pelo menos 36 dos 50 estados. Impossível o Brasil não evoluir e reassumir seu papel de pioneiro na pesquisa cannábica, como outrora já representou, principalmente com nosso saudoso Professor Elisaldo Carlini.

Assim, temos que confiar na aprovação completa do PL 399 na Câmara dos Deputados e a regulamentação do plantio dessa planta milenar, para a evolução das pesquisas científicas com ela.

Já sabemos que a *Cannabis* tem um excelente efeito sintomático em uma gama variada de doenças, cuja epilepsia é o exemplo mais exuberante. Mas, quando migramos para o efeito no campo da Oncologia, com pacientes portadores de câncer, observamos o que nossa pesquisa mostrou: dos 15 trabalhos selecionados, com escopo de boa evidência científica, apenas um deles mostrou dados positivos (Bachari

et al. (6)). Para os demais, ainda há necessidade de mais estudos aleatorizados e controlados com placebo, em humanos, para consolidar as indicações nesse grupo específico de pacientes, com cuidados éticos absolutos.

Após meus 47 anos de formado em Medicina e após assistir aos dois Cursos de Prescrição da SBEC, posso assegurar que tenho uma visão muito otimista e positiva em relação ao emprego dessa planta para controle de várias doenças.

Pretendo continuar estudando, mais profundamente e tornar-me um prescritor de *Cannabis*.

REFERÊNCIAS

1. Amato L, Minozzi S, Mitrova Z, Parmelli E, Saulle R, Cruciani F, Vecchi S, Davoli M. [Systematic review of safeness and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy]. *Epidemiol* Prev. 2017 Sep-Dec;41(5-6):279-293

2. Shreyas Gandhi, Gaurav Vasisth, Anil Kapoor. Systematic review of the potential role of cannabinoids as antiproliferative agents for urological cancers. *Can Urol Assoc J* 2017;11(3-4):E138-42. http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.4371 Published online April 11, 2017

3. Winfried Häuser, Mary-Ann Fitzcharles, Lukas Radbruch, Frank Petzke . Cannabinoids in Pain Management and Palliative Medicine An Overview of Systematic Reviews and Prospective Observational Studies. *Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 627–34

4. Phillip Good, Alison Haywood, Gauri Gogna, Jennifer Martin, Patsy Yates, Ristan Greer and Janet Hardy. Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a doubleblind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD) *BMC Palliative Care* (2019) 18:110

5. Elaine G Boland, Michael I Bennett, Victoria Allgar, Jason W Boland. Cannabinoids for adult cancer related pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ Supportive & Palliative Care* 2020;10:14–24. doi:10.1136/bmjspcare-2019-002032

6. Ava Bachari, Terrence J. Piva, Seyed Alireza Salami, Negar Jamshidi and Nitin Mantri. Roles of Cannabinoids in Melanoma: Evidence from In Vivo Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6040; doi:10.3390/ijms21176040

7. Lopes-Júnior LC, Urbano IR, Schuab SIPC, Pessanha RM, Rosa GS, Lima RAG. Effectiveness of complementary therapies for the management of symptom clusters in

palliative care in pediatric oncology: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP*. 2021;55:e03709. doi: https://doi.org/10.1590/S1980- 220X2020025103709

8. Russo EB (2018) Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Front. Integr. Neurosci.* 12:51. doi: 10.3389/fnint.2018.00051

9. Guzmán, M., Duarte, M. J., Blázquez, C., Ravina, J., Rosa, M. C., Galve-Roperh, I., *et al*. (2006). A pilot clinical study of D9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br. J. Cancer* 95, 197–203. doi: 10.1038/sj.bjc.6603236

10. Sánchez, C., Galve-Roperh, I., Canova, C., Brachet, P., and Guzmán, M. (1998). D9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in C6 glioma cells. *FEBS Lett*. 436, 6–10. doi: 10.1016/s0014-5793(98)01085-0

11. Massi, P., Vaccani, A., Ceruti, S., Colombo, A., Abbracchio, M. P., and Parolaro, D. (2004). Antitumor effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, on human glioma cell lines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 308, 838–845. doi: 10.1124/jpet.103.061002

12. Nadal, X., Del Río, C., Casano, S., Palomares, B., Ferreiro-Vera, C., Navarrete, C., *et al.* (2017). Tetrahydrocannabinolic acid is a potent PPARg agonist with neuroprotective activity. *Br. J. Pharmacol*. 174, 4263–4276. doi: 10.1111/bph. 14019

13. Shen, Y., Lu, Y., Yu, F., Zhu, C., Wang, H., and Wang, J. (2016). Peroxisome proliferator-activated receptor-g and its ligands in the treatment of tumors in the nervous system. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 11, 208–215. doi: 10.2174/1574888X10666150728122034

14. Lewis, M. A., Russo, E. B., and Smith, K. M. (2018). Pharmacological foundations of cannabis chemovars. *Planta Med*. 84, 225–233. doi: 10.1055/s-0043-122240

15. Likar, R., Köstenberger, M., Nahler, G Cannabidiol bei tumorerkrankungen. *Schmerz* 34, 117-122 (2020).

Submetido em 28 do janeiro de 2023
Aceito para publicação em 16 do junho de 2023
Publicado em 08 de agosto de 2023