**DOI: 10.58731/2965-0771.2025.58**

**IMPACTO DO CANABIDIOL, SUPORTE DIETÉTICO PROTEICO E DERIVADOS DE TETRAHIDROCANABINOL NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM IMUNOSSUPRESSÃO E CAQUEXIA ONCOLÓGICA GRAVE: UMA HIPÓTESE DE PLAUSIBILIDADE TERAPÊUTICA**

**IMPACT OF CANNABIDIOL, PROTEIN DIETARY SUPPORT AND TETRAHYDROCANANABINOL DERIVATIVES ON THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH IMMUNOSUPPRESSION AND SEVERE CANCER CACHEXIA: A HYPOTHESIS OF THERAPEUTIC PLAUSIBILITY**

Walter Pereira 1-3 Walter de Almeida Heidtmann 3

Performance and health Science usa Corporation 1; Time de ciência e performance Brasil2.. Inovattis Health Science Br 3

 1-3 Mestre e Doutor em Medicina – Nefrologia. Diretor científico do centro de pesquisa e desenvolvimento Performance and health Science usa Corporation Saint Cloud, FL Estados Unidos

3Diretor técnico Inovattis Health Science Brasil. Graduado em análise de informação, especialista superior em administração contábil, pós-graduando em bioestatística com ênfase em pesquisa e desenvolvimento científico.

Contato autor correspondente: waltersparta@performancehealthscience.com

Fone: 5511 948563477 Brazil +1 (213) 396-6899 EUA

4853 E IRLO BRONSON MEMORIAL RODOVIA #1038 SAINT CLOUD, FL 34771

**INTRODUÇÃO – PROBLEMA**

A perda de massa muscular (Figura 1) em pessoas com câncer é 10 vezes maior do que as observadas em idosos (1) e e está associada à um risco de mortalidade duplamente superior (2). A caquexia do câncer é caracterizada pelo desequilíbrio de proteína e energia, ingestão alimentar reduzida e metabolismo anormal, que resulta em diminuição da capacidade regenerativa dos músculos (3), afeta aproximadamente 70% dos pacientes e é responsável por até 22% das mortes (4). Efeitos metabólicos do tumor, inflamação sistêmica e toxicidade gastrointestinal, levam a perda muscular no câncer (5). Adicionalmente, o próprio tratamento de quimioterapia pode exacerbar a atrofia muscular e piorar o prognóstico (6).



Figura 1 - Mecanismos envolvidos no processo catabólico da caquexia do câncer.

**CBD – THC SUBSÍDIO CIENTÍFICO**



O fitocanabinoide, canabidiol (CBD), é um composto terpenofenólico com vários alvos moleculares. Evidências sugerem que o CBD tem efeito terapêutico; neuroprotetor, cardioprotetor e anti-inflamatório. Porém, a maioria dos estudos são em modelo experimental ou pré-clínicos e poucos ensaios clínicos controlados, foram conduzidos para elucidar seu real potencial terapêutico (7).

Derivados de canabinoides estão sendo usados ​​no campo de cuidados paliativos para pacientes oncológicos e são aplicados ​​para tratar dor, náusea, vômito, anorexia, caquexia e modulação positiva do humor (8), sendo que, a combinação THC/CBD vem sendo considerada bem-sucedida para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia refratária (9).

Atualmente, não existem grandes estudos clínicos de eficácia sobre o tratamento com CBD para câncer (10). Porém, o CBD tem sido utilizado de forma coadjuvante, para atenuar efeitos colaterais, tais como, náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (11).

 **HIPÓTESE DE PLAUSIBILIDADE**

 A inflamação desempenha papel importante na progressão do tumor, seja danificando tecidos residentes, facilitando a tumorigênese, ou lutando contra o câncer após uma ativação imunológica apropriada (12). Adicionalmente, novas descobertas apontam que o agravamento de sintomas do câncer pode acentuar a inflamação (13). Exemplos incluem a elevação da proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral (TNF)-α (14) e antagonista do receptor de interleucina 1 (IL1-RA) durante a radioterapia em pacientes com câncer de mama e próstata (15), além de IL-6, receptores solúveis de IL-1 e IL-10 (16). Reforçando o que foi dito anteriormente, a caquexia é uma síndrome metabólica extremamente complexa que resulta em perda de peso grave, anorexia e ocorre em diversos tipos de câncer, além de estar presente em outras condições inflamatórias crônicas (17). Recentemente, um estudo de Abbass et al. 2019 (18), revelou uma correlação negativa entre inflamação sistêmica e índice muscular, em pacientes com vários tipos de câncer, aumentando ainda mais a ligação entre inflamação e perda de massa muscular na caquexia e desfechos negativos (18).

Os músculos são o maior reservatório de aminoácidos, que normalmente são mobilizados pelo aumento da proteólise de proteínas musculares, afim de fornecer energia síntese de proteíca para outros órgãos vitais (19). A degradação da proteína muscular aumenta fisiologicamente, durante períodos de jejum, mas também é ativada durante estados catabólicos patológicos que acompanham a inflamação e a caquexia (20). A literatura é unanime ao afirmar que modificações na dieta, como o uso de suplementos alimentares, podem aliviar e aumentar a eficácia dos tratamentos contra o câncer (21, 22). Embora, ainda existam poucas diretrizes clínicas, ou recomendações consistentes para reforçar o uso de suplementos no câncer, os suplementos alimentares são supostamente utilizados ​​por sobreviventes, inclusive com a intenção de melhorar os sintomas e resultados (23). Estudos bem elaborados apontam que o aporte de proteína do soro do leite, pode melhorar o estado nutricional de pacientes com câncer avançado, desnutridos e que recebem quimioterapia (24).

Com o objetivo de aumentar a ingestão de energia e proteína, um grande ensaio clínico, randomizou pacientes hospitalizados, com risco acentuado de desnutrição, para uma equipe de nutrição. Neste trabalho, os pacientes acompanhados pela equipe de suporte nutricional que atingiram a ingestão alvo de proteínas apresentaram nível de sobrevivência significativamente maior do que o grupo de controle (25). Partido do ponto lógico, no qual seria implausível acreditar que, a desnutrição progressiva, poderia trazer benefícios, uma regra inicial de suporte nutricional é aplicada, assim que o diagnóstico de desnutrição é detectado (21). A recuperação precoce e contínua do estado nutricional, incluindo requisitos elevados de proteína (21, 26), é essencial para minimizar resultados negativos frequentemente observados no câncer. Diante disso, evitar o catabolismo muscular, com adequação nutricional individualizada, trata-se de um ponto comum entre os tratamentos bem-sucedidos, afinal, pode aliviar o nível dos sintomas, melhorar a saúde e a qualidade de vida, além de apoiar a sobrevivência (27-29), figuras 2 e 3.

**DESENHO HIPOTÉTICO – PROBLEMA vs HIPÓTESE.**

 

**Figura 2:** A sinalização inflamatória do tumor, estimula o catabolismo muscular. *Suporte proteíco durante o tratamento pode inibir a caquexia e recuperar o estado nutricional.*



**Figura 3:** Depressão e distúrbio de ansiedade, são comuns em pacientes com câncer. Adaptado (30).

Pesquisas sobre os efeitos do cannabis na depressão continuam em estágios iniciais, mas alguns resultados promissores foram vistos. Estudos apontam que o THC, um dos principais componentes da maconha, pode reduzir a inflamação nas células cerebrais e aumentar os níveis de serotonina, o que ajuda a regular o humor e o comportamento. Um trabalho deXiaoxue et al. (31), concluiu que o THC em particular está positivamente correlacionado com uma redução imediata na intensidade dos sentimentos depressivos. Adicionalmente, outros estudos, porém em modelo animal, mostraram que, como os antidepressivos convencionais, o THC afeta a geração de dopamina, serotonina e norepinefrina (32, 33), figura 4.



**Figura 4:** CBD/THC, podem atenuar a ansiedade e a depressão, durante o tratamento.



**Figura 5:** Pacientes em tratamento de quimioterapia sofrem diversos efeitos colaterais, que dificultam o tratamento e por vezes pioram o prognóstico.

*Estudos sugerem que a cannabis medicinal na forma de tetrahidrocanabinol (THC) pode reduzir náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia*

Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia são desencadeados por uma infinidade de receptores para neurotransmissores, incluindo serotonina, dopamina, substância P e, potencialmente, o receptor canabinoide CB1 (34). Apesar da adesão às diretrizes antieméticas para quimioterapia de alto ou moderado risco emético, estudos de coorte observacionais apontam que 46%–57% dos pacientes apresentam náuseas significativas e 9%–37% apresentam vômitos (35). Estudos sugerem que a cannabis medicinal na forma de tetrahidrocanabinol, (THC), pode reduzir náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, enquanto, a adição de canabidiol (CBD) pode melhorar a eficácia e a tolerância durante o tratamento (36). Recentemente, Grimison et al. 2020, avaliaram o extrato oral de cannabis THC:CBD para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia refratária. Neste ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, os envolvidos concluíram que, a adição de THC:CBD oral, foi associada a menos náuseas e vômitos, sendo que a maioria dos participantes aderiu de forma superior ao THC:CBD, comparado com placebo (37).

**PARECER – JUSTIFICATIVA**

 A preservação da massa muscular é vital para a manutenção da vida. Principalmente no cenário oncológico, onde evidenciamos mudanças abruptas no comportamento alimentar. Essas alterações são justificadas inicialmente pelo dano emocional, ocasionado após o diagnóstico. Além dos efeitos colaterais comuns presentes no tratamento. Dentre eles, inapetência e enjoo, que são fatores determinantes para o sucesso na adesão. Per-se, a própria degradação muscular inflamatória ativada em ambiente tumoral, ou proveniente de imunossupressão oncológica, são fatores comprometedores, diretamente associados a prognóstico ruim e mortalidade acentuada.

Aqui, nós abordamos hipoteticamente o potencial efeito terapêutico de aporte suplementar proteico ajustado, adicionado a derivados de CBD e THC, a fim de controlar o balanço nitrogenado proteico, reduzir a inflamação sistêmica e modular o humor em pacientes oncológicos. Atenuar efeitos colaterais comuns do tratamento; (Quimio e Radioterapia), sobre catabolismo muscular e imunossupressão oncológica, antes do quadro de caquexia evoluir. Este artigo de opinião é uma revisão narrativa da compreensão fisiológica do problema e evidencia possíveis alvos terapêuticos de simples aplicação e alta plausibilidade de eficácia clínica.

**REFERÊNCIAS**

1. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, Ferrucci L, Cruz‐Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. 2019;10(5):956-61.

2. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. The lancet oncology. 2008;9(7):629-35.

3. Zhang Q, Song MM, Zhang X, Ding JS, Ruan GT, Zhang XW, et al. Association of systemic inflammation with survival in patients with cancer cachexia: results from a multicentre cohort study. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021;12(6):1466-76.

4. Thibaut MM, Sboarina M, Roumain M, Pötgens SA, Neyrinck AM, Destrée F, et al. Inflammation‐induced cholestasis in cancer cachexia. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. 2021;12(1):70-90.

5. Baracos VE. Cancer-associated malnutrition. European journal of clinical nutrition. 2018;72(9):1255-9.

6. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. Nature reviews Disease primers. 2018;4(1):1-18.

7. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. Psychopharmacology (Berl). 2021;238(1):9-28.

8. Hatfield J, Suthar K, Meyer TA, Wong L. The use of cannabinoids in palliating cancer-related symptoms: a narrative review. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2024;37(2):288-94.

9. Grimison P, Mersiades A, Kirby A, Lintzeris N, Morton R, Haber P, et al. Oral THC: CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. Annals of Oncology. 2020;31(11):1553-60.

10. Peng J, Fan M, An C, Ni F, Huang W, Luo J. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2022;130(4):439-56.

11. Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. Chemistry & biodiversity. 2007;4(8):1614-48.

12. Gurgenci T, Kijanka G, Greer R, Huggett G, Good P, Moniruzzaman M, et al. Exploring potential anti-inflammatory effects of medicinal cannabis. Support Care Cancer. 2023;31(12):629.

13. Roxburgh CSD, McMillan DC. Cancer and systemic inflammation: treat the tumour and treat the host. British journal of cancer. 2014;110(6):1409-12.

14. Oliveira KG, von Zeidler SV, Lamas AZ, de Podestá JRV, Sena A, Souza ED, et al. Relationship of inflammatory markers and pain in patients with head and neck cancer prior to anticancer therapy. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2014;47(7):600-4.

15. Bower JE, Ganz PA, Tao ML, Hu W, Belin TR, Sepah S, et al. Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer. Clinical Cancer Research. 2009;15(17):5534-40.

16. Wang XS, Shi Q, Shah ND, Heijnen CJ, Cohen EN, Reuben JM, et al. Inflammatory markers and development of symptom burden in patients with multiple myeloma during autologous stem cell transplantation. Clinical Cancer Research. 2014;20(5):1366-74.

17. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. Clinical nutrition. 2008;27(6):793-9.

18. Abbass T, Dolan RD, Laird BJ, McMillan DC. The relationship between imaging-based body composition analysis and the systemic inflammatory response in patients with cancer: a systematic review. Cancers. 2019;11(9):1304.

19. Attaix D, Ventadour S, Codran A, Béchet D, Taillandier D, Combaret L. The ubiquitin–proteasome system and skeletal muscle wasting. Essays in biochemistry. 2005;41:173-86.

20. Sørensen J. Lung cancer cachexia: can molecular understanding guide clinical management? Integrative cancer therapies. 2018;17(3):1000-8.

21. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical nutrition. 2017;36(1):11-48.

22. Kanarek N, Petrova B, Sabatini DM. Dietary modifications for enhanced cancer therapy. Nature. 2020;579(7800):507-17.

23. Velicer CM, Ulrich CM. Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. Journal of clinical oncology. 2008;26(4):665-73.

24. Cereda E, Turri A, Klersy C, Cappello S, Ferrari A, Filippi AR, et al. Whey protein isolate supplementation improves body composition, muscle strength, and treatment tolerance in malnourished advanced cancer patients undergoing chemotherapy. Cancer Medicine. 2019;8(16):6923-32.

25. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, Geiser M, Deiss M, Gomes F, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. The Lancet. 2019;393(10188):2312-21.

26. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Bruera E, Del Fabbro E, Dixon S, et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(21):2438-53.

27. de van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, Jourdan M, Arends J, Baracos VE. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo (radio) therapy: current evidence and guidance for design of future trials. Annals of Oncology. 2018;29(5):1141-1153.

28. Prado CM, Anker SD, Coats AJS, Laviano A, von Haehling S. Nutrition in the spotlight in cachexia, sarcopenia and muscle: avoiding the wildfire. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. 2020;12(1):3.

29. Bargetzi L, Brack C, Herrmann J, Bargetzi A, Hersberger L, Bargetzi M, et al. Nutritional support during the hospital stay reduces mortality in patients with different types of cancers: secondary analysis of a prospective randomized trial. Annals of oncology. 2021;32(8):1025-33.

30. Tilch M-K, Galle P, Schattenberg J, Kostev K, Labenz C. Burden of depression and anxiety disorders per disease codes in patients with lymphoma in Germany. Supportive Care in Cancer. 2022;30.

31. Li X, Diviant JP, Stith SS, Brockelman F, Keeling K, Hall B, et al. The Effectiveness of Cannabis Flower for Immediate Relief from Symptoms of Depression. Yale J Biol Med. 2020;93(2):251-64.

32. Bloomfield MAP, Ashok AH, Volkow ND, Howes OD. The effects of Δ9-tetrahydrocannabinol on the dopamine system. Nature. 2016;539(7629):369-77.

33. Patel V, Borysenko M, Kumar MSA. Effect of Δ9-THC on brain and plasma catecholamine levels as measured by HPLC. Brain research bulletin. 1985;14(1):85-90.

34. Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. New England Journal of Medicine. 2016;374(14):1356-67.

35. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, Peláez I, Rodríguez-Lescure Á, Pastorelli D, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). Annals of oncology. 2012;23(8):1986-92.

36. Chow R, Valdez C, Chow N, Zhang D, Im J, Sodhi E, et al. Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review and meta-analysis. Supportive Care in Cancer. 2020;28:2095-103.

37. Grimison P, Mersiades A, Kirby A, Lintzeris N, Morton R, Haber P, et al. Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. Annals of Oncology. 2020;31(11):1553-60.