



Unifametro

Formar para transformar

**CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFAMETRO
CURSO DE FARMÁCIA**

SABRINA MAIA FERREIRA MARQUES

**O USO DA *CANNABIS SATIVA* PARA O TRATAMENTO DE CÉLULAS
LEUCÊMICAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**FORTALEZA
2020**

SABRINA MAIA FERREIRA MARQUES

O USO DA *C. sativa* PARA O TRATAMENTO DE CÉLULAS LEUCÊMICAS: UMA
REVISÃO DE LITERATURA

Artigo TCC apresentado ao curso de Bacharel em Farmácia do Centro Universitário – Fametro – como requisito para a obtenção do grau de Bacharel, sob a orientação da prof.^a Ms. Patrícia Fernandes da Silveira.

FORTALEZA
2020

SABRINA MAIA FERREIRA MARQUES

O USO DA *C. sativa* PARA O TRATAMENTO DE CÉLULAS LEUCÊMICAS:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Artigo TCC apresentado no dia 07 de dezembro de 2020 como requisito para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia do Centro Universitário – Fametro – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Ms. Patrícia Fernandes da Silveira.
ORIENTADOR – CENTRO UNIVERSITÁRIO-FAMETRO

Prof^a. Ms Cinthia Regina Da Silva Rebouças MEMBRO - CENTRO
UNIVERSITÁRIO-FAMETRO

Prof^a. Dra. Júlia Aparecida Lourenço de Souza.
MEMBRO - CENTRO UNIVERSITÁRIO-FAMETRO

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ter me guiado e me iluminado ao meu sonho de me formar em Farmácia, segundo a toda a minha família, por todo o apoio recebido, aos meus amigos, minha orientadora Professora Patrícia, pela paciência e todos os ensinamentos, assim como os demais membros da banca. Agradecer também aos demais docentes do curso de Farmácia da Unifametro, sem vocês nada disso seria possível.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG- Glicerol 2-araquidonoil;

ATF-4- Fator de transcrição ativador 4;

CBD – Canabidiol;

CB1/ CB2 – Receptores do sistema endocanabinóide;

CHOP (EBP) – Proteína Homóloga C;

ERK- Quinases extracelulares reguladas por sinal;

GPR55 – Receptor orfão da proteína g;

HL-60- Linha celular hl-60

HU-210 - Delta-8-tetrahydrocannabinol dimetil-heptilo

JNK - C-jun n-terminal cinase;

LMA – Leucemia mieloide aguda;

LMC – Leucemia mieloide crônica;

LLA - Leucemia linfoide aguda;

LLC – Leucemia linfoide crônica ;

P38 - Proteína quinases ativadas por mitogênio p38;

PCR – Reação em cadeia de polimerase;

PPARS - Peroxissomos;

RAF-1- Proto-oncogene raf serina / treonina-proteína quinase;

THC- Delta-9-tetrahydrocannabinol;

TRB3 - Expressão do homólogo de tribbles 3; **TRPV1**

- Receptores transitórios.

O USO DA *CANNABIS SATIVA* PARA O TRATAMENTO DE CÉLULAS LEUCÊMICAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

SABRINA MAIA FERREIRA MARQUES¹
M^a PATRÍCIA FERNANDES DA SILVEIRA²

RESUMO

A *Cannabis sativa*, conhecida popularmente como cannabis ou maconha, é uma planta com vastas propriedades farmacológicas, ainda não devidamente exploradas devido ao dilema da mesma causar efeitos psicoativos. Apesar disso, estudos demonstram que o vegetal tem potencial contra diversas neoplasias, como as leucemias, envolvendo mecanismos imunológicos e intermediadores da própria planta, como o THC (Delta-9-Tetrahydrocannabinol), CBD (Canabidiol) incluindo os receptores CB1 e CB2. Este trabalho teve por objetivo analisar o potencial da cannabis contra células leucêmicas em fundamento com a literatura existente sobre a temática, comparando seus principais constituintes, envolvendo quinases e mecanismos apoptóticos, além de avaliar o risco benefício de uma terapia associada com a préexistente. Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, onde os artigos foram avaliados de maneira minuciosa, sendo incluídos aqueles de maior relevância, para isso fora utilizado um checklist adaptado com a utilização de scores. Utilizou-se as bases de dados *Pubmed*, *Frontier* e *Ash publications*. Pesquisados nos idiomas inglês, espanhol e português, nos últimos dezesseis anos. Diante disso, foram avaliados 21 estudos, nos quais 13 foram incluídos de acordo com o checklist de qualidade dos artigos e 8 foram excluídos por não atingirem a nota determinada, por dados repetidos ou ainda por não apresentarem devida relevância a doença. A quantidade de pesquisas envolvendo o THC é mais explorada do que o CBD, mesmo que se tenha um maior interesse no segundo devido a menores efeitos colaterais, além de que os mesmos não se propõem em disponibilizar dados claros sobre reações adversas dos testes, ou seja, focam em explorar informações sobre o quão efetivo são as possíveis novas terapias. Dessa forma, conclui-se que cada componente seja o THC, o CBD, ou ainda os receptores CB1 e CB2, tiveram importância no tratamento das células leucêmicas, mesmo não evidenciando a apoptose em todos os casos.

PALAVRAS CHAVE: *C. sativa*. Células leucêmicas. Delta-9-tetrahydrocannabinol. Canabidiol. CB1 e CB2.

¹ Aluno do curso de Farmácia da Unifametro. E-mail: sabrina.marques@aluno.unifametro.edu.br

² Graduada em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará, com habilitação em Indústria Farmacêutica.

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Ceará. Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário Fametro, UNIFAMETRO. E-mail: patricia.silveira@professor.unifametro.edu.br

ABSTRACT

C. Sativa, popularly known as cannabis or marijuana, is a plant with vast pharmacological properties, not yet properly explored due to its dilemma causing psychoactive effects. Despite this, studies show that the plant has potential against several neoplasms, such as leukemia, involving immunological mechanisms and intermediaries of the plant itself, such as THC (delta-9-tetrahydrocannabinol), CBD (cannabidiol) including CB1 and CB2 receptors. This work aimed to analyze the potential of cannabis against leukemic cells in substance with the existing literature on the subject, comparing its main constituents, involving kinases and apoptotic mechanisms, in addition to assessing the benefit risk of a therapy associated with the pre-existing one. This is an integrative literature review, where the articles were thoroughly evaluated, including those of greater relevance, for which a checklist adapted with the use of scores was used. The Pubmed, Frontier and Ash publications databases were used. Researched in english, spanish and portuguese for the past sixteen years. In view of this, 21 studies were evaluated, in which 13 were included according to the quality checklist of the articles and 8 were excluded because they did not reach the determined grade, due to repeated data or because they did not show due relevance to the disease. The amount of research involving thc is more explored than cbd, even though there is a greater interest in the second due to lesser side effects, in addition to the fact that they do not propose to provide clear data on adverse reactions of the tests, focus on exploring information about how effective are possible new therapies. Thus, it is concluded that each component is THC, CBD, or CB1 and CB2 receptors, were important in the treatment of leukemic cells, even though they did not show apoptosis in all cases.

KEYWORDS: C. Sativa. Leukemic cells. Delta-9-tetrahydrocannabinol. Cannabidiol. CB1 and CB2.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma patologia não contagiosa, que ganhou uma distribuição de caráter epidemiológico, social e econômico, causando diversos malefícios ao paciente, os quais necessitam receber cuidados permanentes (COPPETTI *et al*, 2020).

Diante disso, tem-se o exemplo da leucemia, descoberta e descrita por Peter C. Nowell, aluno da *Pennsylvania School of Medicine* e David Hungerford da *Fox Chase Cancer Center's Institute for Cancer Research*, sendo o pioneiro em pesquisa de genes, o que fora de imensa importância para o descobrimento de diversas doenças e medicamentos posteriormente (NOWELL &

HUNGERFORD, 1961). A neoplasia se dá por alterações nas células sanguíneas gerando blastos, e seu aumento é significativo o suficiente para haver acúmulo, levando uma insuficiência da medula óssea (MORAES *et al*, 2017).

O tratamento convencional de células leucêmicas é por meio de quimioterápicos e radioterápicos, meios nos quais causam efeitos tóxicos, já que atinge não só células alteradas, como também saudáveis (REOLON *et al*, 2017). Diante de tal fato, estudam-se alternativas até então.

Estudos sugerem que a *C. sativa*, planta advinda do cânhamo, mais conhecida como cannabis ou maconha, tem efeito principalmente em cânceres de caráter leucêmico. As evidências ganham uma maior força por serem depoimentos de pais de pacientes: “Mesmo com alguns sintomas, pude perceber melhora no meu filho, está mais ativo!”; ensaios clínicos em camundongos, além de ainda sugerirem que o vegetal é capaz de reduzir efeitos colaterais negativos de terapias convencionais (YEUNG *et al*, 2020).

As pesquisas sobre cannabis medicinal tem crescido muito nos últimos anos. Isso ocorre devido a uma gama de propriedades clínicas já utilizadas, mesmo que em alguns países ainda não tenha sido liberado o seu uso.

Nos Estados Unidos, há um grande interesse em publicações sobre a temática, onde se tem uma persistência em trazer novos benefícios para a população. No Canadá, já se tem liberação da planta, esta, para o uso medicinal e uso recreativo, então tem-se uma propriedade e predominância sobre o assunto, conseqüentemente trazendo uma maior quantidade de pesquisas.

Já no Brasil os estudos ainda são escassos, isso se dá pela burocratização de se ter uma autorização que permita a análise do vegetal para uma possível nova terapia. Mesmo diante das dificuldades, existem médicos que já prescrevem a planta, baseado em estudos já comprovados benéficos para diversos fins.

Em relação ao tratamento de células leucêmicas por intermédio da *cannabis sativa*, é sabido que há ainda uma escassez de artigos, perante o mundo, mesmo que isso tenha entrado em discussão desde o século passado. Diante disso não deixa de ser inovador, já que ainda se tem uma grande dificuldade de se tratar as neoplasias por meios quimioterápicos e radioterápicos.

Este trabalho se justifica em apontar de acordo com a literatura meios inovadores para o tratamento das células leucêmicas, já que a terapia usual é

muito árdua. Vale salientar que muitas vezes não são explorados os efeitos tardios dos quimioterápicos e radioterápicos, como deficiências ósseas, atraso cognitivo na primeira infância, ou até mesmo possíveis outros cânceres devido a exposição à radioterapia. Já existem medicamentos à base de cannabis no mercado para o tratamento de náuseas e vômitos, que são os sintomas resultantes da quimioterapia, porém ainda se preza um estigma devido a planta ter efeitos alucinógenos, mesmo que o seu uso “*off label*” seja crescente em alguns países (ITO *et al*, 2017).

Diante disso, a problemática se faz relevante em evidenciar qual dos componentes do vegetal, seja os receptores CB1 e CB2, ou o sistema endocanabinóide com canabidiol (CBD) e o delta -9-tetrahydrocannabinol (THC) tem um potencial para o tratamento da neoplasia e ainda incentivar posteriores estudos a fim de que se possa ter uma comprovação da sua eficácia.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Observar mediante a literatura o potencial da planta *cannabis sativa* para o tratamento de células leucêmicas através da avaliação dos seus principais constituintes, incluindo o sistema endocanabinóide com o delta-9tetrahydrocannabinol (THC), o canabidiol (CBD) e os receptores CB1 e CB2.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as informações relacionadas com as substâncias em comparação com as quinases que auxiliaria no mecanismo de apoptose;
- Avaliar de acordo com a literatura o risco benefício da associação entre a terapia usual e a cannabis;
- Reunir de acordo com os estudos sobre os efeitos colaterais da possível terapia;
- Contextualizar a realização de ensaios clínicos mais profundos sobre a temática.

3. METODOLOGIA

Este trabalho consistiu em uma revisão de literatura integrativa, considerando o uso da *Cannabis sativa* como terapia à neoplasia leucêmica, de forma que se tenha uma base de qual dos componentes, sendo THC, CBD, CB1 ou CB2, teria um maior potencial terapêutico.

Os estudos considerados elegíveis foram identificados combinando os resultados de buscas nas bases de dados *Pubmed (National library of medicine, bethesda, md)*, *Frontier (Peer review articles)* e *Ash Publications pela Blood (American society of hematology)*.

Os descritores utilizados foram baseados no BIREME, Centro LatinoAmericano e do Caribe de informação em ciências da saúde e os descritores em ciência da saúde (DeCS). Foram utilizados os descritores: *(Medical marijuana or endocannabinoid system or cannabinoid receptors) and (Leukemic cells or Leukemia) and (CB1 and CB2 in leukemia) and (Apoptosis or Natural killer cells)*.

Foram considerados os idiomas português, inglês e espanhol.

O período dos artigos inclusos, transcorreram-se desde o ano de 2004 até o ano de 2020, haja vista pela quantidade de artigos serem limitados, sendo analisados nos meses de agosto a dezembro de 2020. Para haver a análise de todos os artigos dos anos indicados, verificou-se a duplicação ou triplicação dos mesmos entre as diferentes bases de dados, sendo cada artigo contabilizado somente uma vez. Com o objetivo de localizar artigos que não tivessem sido encontrados nas bases de dados, as listas de referências dos estudos incluídos foram utilizadas.

Os artigos foram selecionados a partir de critérios como estudos de caso controle, estudos de caso e ensaios clínicos randomizados, sendo realizadas as leituras completas dos textos. Analisou-se qual o tipo de exposição, ou seja, indicadores bioquímicos, quinases, células de defesa envolvidas no mecanismo da possível terapia e os desfechos, estes sendo maléficos ou benéficos e efeitos colaterais posteriores.

Excluiu-se teses, livros ou revistas não conceituadas dentro do tema abordado. Foram excluídos ainda aqueles artigos que envolvem a *Cannabis sativa* e que não se relacionassem de algum modo com células leucêmicas.

Verificou-se todos os títulos que aparentemente preenchessem os critérios de inclusão. Além disso, se sucedeu a revisão das listas de referências dos estudos incluídos, a fim de que se pudesse provavelmente encontrar mais pesquisas relevantes.

A qualidade dos estudos foi avaliada seguindo um checklist (lista de pontos) adaptado a partir dos pontos de *Downs e Black* (DOWNS & BLACK, 1998). Excluindo os itens relacionados apenas a estudos de intervenção. A criação da lista de requisitos ocorreu pelos preceitos de *STROBE* (VANDENBROUCKE, 2014). Baseado nesses aspectos se considerou: Artigos de fácil uso e que não deixem de apresentar o modo de eleição dos participantes dos instrumentos.

TABELA 1: Aspectos verificados na qualidade dos artigos usados como base na revisão integrativa sobre o uso da cannabis para tratamento de células leucêmicas.

DESCRIÇÃO	EXATIDÃO	ESCORES
Objetivos	Medição dos desfechos	0-10
Desfechos	Processo de amostragem	0-10
Discussão dos fatores de confusão	Ajustes dos fatores de confusão	0-10
Cálculos amostrais	Período de tempo entre exposição e desfecho	0-10
Perdas de participantes		
TOTAL		0-100
TOTAL		0-100

Para os escores do checklist, atribuiu-se uma soma de todos os quesitos listados no mesmo, onde se determinou uma nota de 0 a 10 em cada um. Ao final, de acordo a relevância do estudo e com as notas nos devidos aspectos, foi verificado se entrou ou não entre os artigos de referência, isto é, teriam que atingir no mínimo 40 pontos e no máximo 100 pontos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Em uma percepção geral, os ensaios sobre a temática ainda são escassos como um todo. O câncer de acordo com a literatura, é a doença mais explorada em relação à busca de uma terapia alternativa em detrimento da maconha. Inicialmente a primeira intenção era evidenciar e trazer ao mercado medicamentos que auxiliassem quanto aos sintomas de doenças degenerativas, assim como efeitos colaterais da quimioterapia. Com todas as descobertas em relação as outras neoplasias, percebe-se que a leucemia é relativamente nova nesse campo de pesquisa (MANCINI, 2019).

A quantidade de artigos avaliados tendo por base os descritores *Medical marijuana or endocannabinoid system or cannabinoid receptors and leukemic cells or leukemia and CB1 and CB2 in leukemia and apoptosis or natural killer cells* foram 21, sendo 15 artigos da base *Pubmed*, 3 da *Frontier* e 3 da *Ash publications pela blood (american society of hematology)*.

No total 13 foram incluídos (Quadro 1 e 2), que foram eleitos através da avaliação do checklist de qualidade de artigos, com notas acima de 40 nos quesitos, poderiam ser inclusos, isto quanto a descrição e quanto a exatidão (Quadro 1, 2 e 3).

Quadro 1: Artigos inclusos com quesitos listados para checklist de qualidade quanto a descrição. Fortaleza, Ce, ago-set, 2020.

ARTIGOS INCLUSOS	OBJETIVOS	DESFECHOS	DISCUSSÃO DE FATORES DE CONFUSÃO	CÁLCULOS AMOSTRAIS	PERDAS DE PARTICIPANTES
Li & Rassekh, 2016	10	5	7	–	–
Mélen et al, 2019	10	10	5	10	–
Powles et al, 2005	10	10	10	10	10
Kampa et al, 2016	10	5	7	10	–
Wentao et al, 2006	10	–	7	9	–
Mckallip et al, 2006	10	10	10	10	10
Kalenderoglou et al, 2017	10	–	10	6	–
Scott et al, 2017	10	10	5	10	–
Scott et al, 2013	10	10	7	6	–
Singh & Bali, 2013	10	10	5	–	–
Kishimoto et al, 2005	10	10	10	10	7
Herrera et al, 2005	10	10	6	7	–
Olivas et al, 2019	10	10	10	9	–

Dados do autor, 2020

Quadro 2: Artigos inclusos com quesitos listados para checklist de qualidade quanto a exatidão. Fortaleza, CE, ago-set, 2020.

ARTIGOS INCLUSOS	MEDIÇÃO DE DESFECHOS	PROCESSO DE AMOSTRAGEM	AJUSTES DE FATORES DE CONFUSÃO	PERÍODO DE TEMPO ENTRE EXPOSIÇÃO E DESFECHO
Li & Rassekh, 2016	–	10	–	10
Mélen et al, 2019	10	10	10	10
Powles et al, 2005	10	10	10	10
Kampa et al, 2016	–	9	8	10
Wentao et al, 2006	–	10	10	–
Mckallip et al, 2006	10	10	10	10
Kalenderoglou et al, 2017	–	10	9	–
Scott et al, 2017	10	10	10	10

Dados do autor, 2020

Quadro 3: Pontuações de artigos inclusos do checklist. Fortaleza, ce, ago-set, 2020.

ARTIGO 2	ARTIGO 3	ARTIGO 4	ARTIGO 5	ARTIGO 6	ARTIGO 7	ARTIGO 8	ARTIGO 9	ARTIGO 10	ARTIGO 13	ARTIGO 14
43	75	80	59	46	90	48	85	70	87	66

Dados do autor, 2020.

Já em relação aos estudos excluídos, 8 no total, foram adotadas três categorias, dentre elas exclusão por não ter relevância à temática, exclusão por dados repetidos, ou ainda que não atingiram as notas determinadas. Os quadros a seguir demonstram a lista de artigos inclusos e excluídos do estudo:

Quadro 4: Checklist dos critérios de exclusão de artigos por notas, falta de relevância a leucemia e por dados repetitivos. Fortaleza, CE, ago-set, 2020.

EXCLUSÃO POR NOTAS	EXCLUSÃO POR FALTA DE RELEVÂNCIA À LEUCEMIA	EXCLUSÃO POR DADOS REPETIDOS
2 ARTIGOS	4 ARTIGOS	2 ARTIGOS
ARTIGO 1 (2004)	ARTIGO 16 (2015) ARTIGO 17 (2015)	ARTIGO 15 (2012)
ARTIGO 12 (2015)	ARTIGO 18 (2004) ARTIGO 21 (2019)	ARTIGO 20 (2008)

Dados do autor, 2020

Considerando que os artigos inclusos na pesquisa foram dos anos de 2004 a 2020, é possível observar um crescimento gradativo no interesse de se estudar sobre a *Cannabis sativa*. Nos anos de 2004 até 2006, se tem uma grande quantidade de artigos sobre o tema, observando-se uma diminuição nos anos de 2007 à 2010, isso principalmente por questões burocráticas quanto às legislações.

De 2011 até 2020 observa-se novo aumento, evidenciado devido alguns países terem legalizado o uso tanto recreativo, quanto medicinal, assim como novas descobertas sobre o sistema canabinoide e os receptores CB1 e CB2.

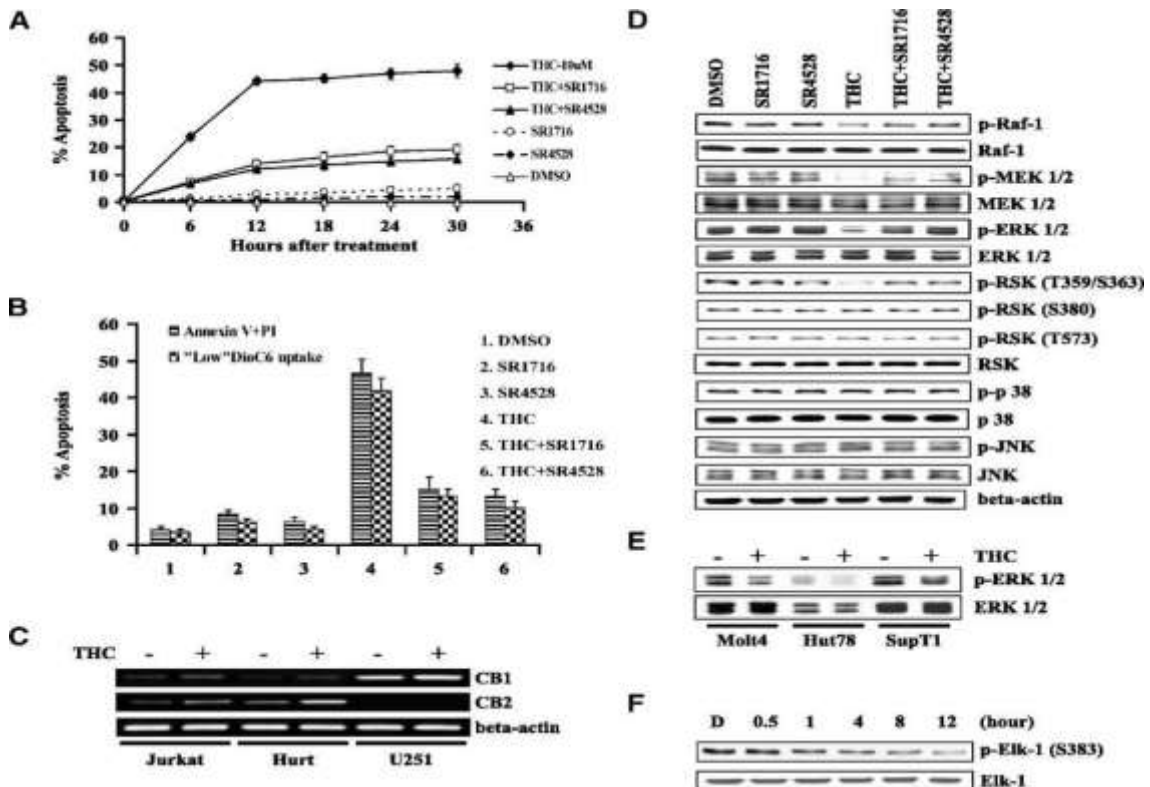
Com relação às publicações, o componente mais explorado nas discussões fora o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), em sua maior parte em estudos de caso e ensaios clínicos randomizados, intermediado por CB1 e/ou CB2 por ensaio de Cultura, *Imunoblotting*, *Western blood*, PCR, principalmente,

sendo em um total de 15 artigos tendo este como componente principal, nos quais envolviam leucemias linfoides, mieloides e com células jurkat.

O THC mostrou-se extremamente eficaz em relação ao mecanismo de apoptose em células leucêmicas, como mostra Wentao *et al* (2006) onde induziu o mesmo pela ação do componente canábico inculido em células t de leucemia jurkat, causando um impacto de morte celular em 10 µmol/l, sendo uma proporção de 50% de apoptose, que quando comparou-se à uma exposição ao CB1 e CB2 expondo ao próprio THC, houve uma diminuição nos seus efeitos em 6 horas e após 12 horas, uma inversão da mortalidade bastante considerável.

Discute-se a possibilidade de um maior aproveitamento perante o CB2, este agindo em células imunes com alguns cuidados a serem revistos já que se tem risco de imunossupressão, e o CB1 que traz efeitos psicotrópicos, estaria em segundo plano. Isso se deu basicamente por intermédio das sinalizações MAPK associado a RAF-1, MEK, ERK sem alterações expressivas do P38 e JNK, o que sugere uma investigação mais profunda a fim de que se identifique quem teria uma maior sensibilidade perante ao efeito esperado (Figura 1).

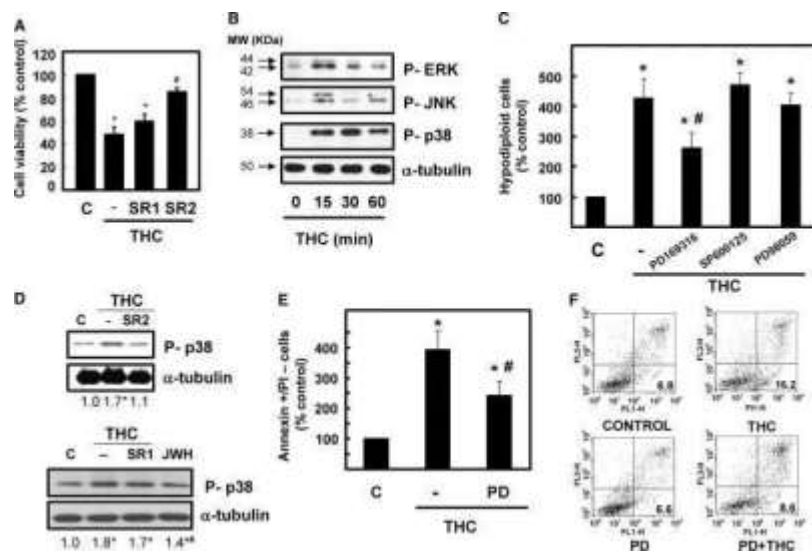
Figura 1: Comparação de exposição do THC à receptores CB1 e CB2 e intermediações por vias de sinalização.



Fonte: WENTAO *et al*, 2006.

Herrera *et al* (2005), menciona que quando se tem estudos por meio de PCR quantitativo, é observado uma expressão mais ampla do THC na indução da apoptose por meio do CB2, em conjunto com a P38 MAPK, ERK, JNK (Figura 2) ficando bastante evidente após 22 ciclos, isto quando se trata de outros processos leucêmicos (Figura 2).

Figura 2: THC intermediado por ERK, JNK, P38 MAPK e Alfa-tubulina.



Fonte: HERRERA *et al*, 2005.

Já em relação a P53, não houve qualquer sinal de resposta, ou seja, não há modificações no DNA. Isto foi detectado por expressão gênica e em um segundo ensaio por *western blot* findou-se a confirmação (POWLES *et al*, 2005).

Segundo Kampa-Schittenhelm *et al* (2016) é notado expressões *in vivo* em média de 150 voluntários, efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos em leucemias mieloides e linfoides ambos mediados por CB1 e CB2.

Em outros casos, fora possível notar alguns efeitos adversos com o uso do extrato de cannabis (THC + CBD) levando a hipotensão, abordado em um estudo de caso no Canadá, onde o paciente fora induzido a várias ingestões do óleo da planta, em que essas reações foram confirmadas em detrimento da presença do THC, além de que não se tinha conhecimento da concentração de ambos os compostos, sendo utilizada sem uma posologia determinada. Vale ressaltar que a paciente era uma criança e que já estava com a imunidade

comprometida devido à um recente transplante de medula (LI & RASSEKH, 2016).

Ainda em relação à associação do sistema canabinoide, em um estudo nos estados unidos, testado em 23 pacientes com leucemia linfóide, houve resultados positivos e sem eventos adversos importantes, havendo uma diminuição de células neoplásicas no sangue periférico, mediando a apoptose pela Caspase-3, concluindo na verdade que fora devido à redistribuição sanguínea e não à morte celular, ainda que apresente ritmo circadiano em linfócitos malignos. Mesmo que a aplicação da droga não tenha gerado complicações, é preconizado que faça com cautela, pois há uma possibilidade de migração das células malignas para órgãos linfoides secundários (MÉLEN *et al*, 2019).

Segundo Singh & Bali (2013) em um caso de leucemia linfocítica aguda em estado terminal, o paciente recorreu ao uso do óleo de cânhamo devido a falha do tratamento quimioterápico convencional; a mesma sentiu efeitos já esperados mediante ao THC como euforia, fadiga, aumento no apetite, porém sem efeitos tóxicos mais profusos, com diminuição nas células leucêmicas consideravelmente, a paciente veio a óbito por obstrução intestinal por já ter histórico, mas sem relações a terapia alternativa. Portanto observou-se um decaimento dos efeitos colaterais da quimiorradiação e algumas propriedades psicotrópicas, o que pode ser trabalhado em terapias-alvo com a utilização do CBD.

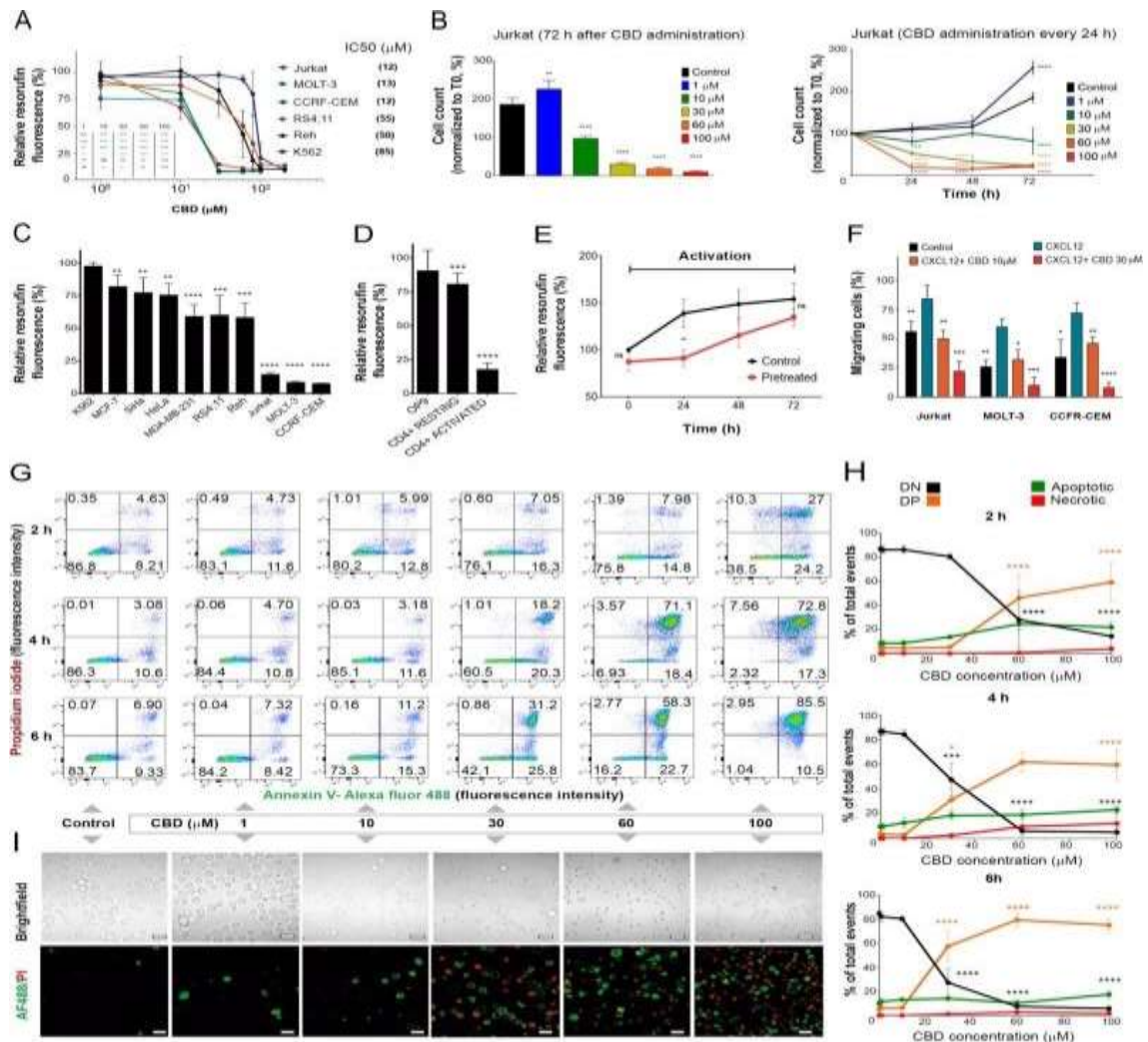
Em relação ao CBD, ainda não existem tantas evidências quanto o THC para o combate às leucemias, este sendo explorado mais em seus mecanismos já conhecidos como suas propriedades antiinflamatórias e imunoprotetoras.

Ensaio realizados com o canabidiol (CBD) no Canadá e Estados Unidos, revelam que tem efeitos na viabilidade das células leucêmicas, assim como diminuição das mesmas expressando Nad (p) h-oxidases P22 ^{phox} e Nox4 por intermédio do CB2, se utilizando de caspases de ativação, porém sem alterações significativa (MCKALLIP *et al*, 2006; SCOTT *et al*, 2013; KALENDEROGLU *et al*, 2017).

Estudos mais recentes já demonstram diferenças em relação a profundidade dos efeitos. Olivas *et al* (2019) traz por evidências *in vitro*, depois de testar em quatro tipos de leucemia, dentre elas a jurkat, leucemia linfóide

aguda, leucemia linfóide crônica e leucemia mieloide crônica que o CBD teria uma maior potência na LLA em células T, além de que a migração das células leucêmicas fora suprimida em duas horas por pré-incubação com 30 μM de canabidiol (Figura 3). Porém, houveram algumas alterações quanto a morfologia das mitocôndrias e do complexo de golgi.

Figura 3: Resultados de efeitos de CBD em leucemia jurkat.



Fonte: OLIVAS *et al*, 2019.

Outra pesquisa *in vitro* promovida pela universidade de medicina de Jerusalém (*The hebrew university ein kerem campus*) envolvendo a irradiação e intermediado pelo CBD em leucemia mieloblástica, houve um aumento da apoptose. O mecanismo atingiu um pico de 93% quando HL-60 fora irradiado primeiro com 8 mg/mL de CBD; 43% quando houve a incubação do CBD em 15 mg/mL e 95% quando as células foram primeiro irradiadas com 800 cgy e depois

tratadas com 15 mg/mL de CBD-DMH, todos esses processos foram notados somente em células cancerígenas, e não em células saudáveis (GALLILY et al, 2009).

A associação da terapia convencional com o sistema fitoquímico canabinoide (phytocannabinoids) tem ganhado mais prisma, isso porque demonstraria uma diminuição nos efeitos colaterais, isto é, quando se tem uma concentração determinada de cada componente (THC e/ou CBD).

Scott *et al* (2017) evidenciou que a junção de agentes anti-leucêmicos como o *CYT* e *VIN* com os Canns, assim como dos mesmos com a quimioterapia, resultou em um aumento significativo na morte celular. O mecanismo foi possível devido a um estabelecimento da sequência de terapias, ou seja, primeiramente os medicamentos anti-leucemia ou quimioterapia, para só então consumir o novo tratamento.

Os efeitos adversos relacionados, quase em 100% de todos os estudos compilados estavam atrelado ao THC, isso devido ao seu potencial psicotrópico, no qual se era esperado, como sonolência, euforia, hipotensão, náusea e vômito. Do CBD, pouco se tem exemplos de eventos ruins, sendo a rinite alérgica o mais prevalente. Vale ressaltar que pelo fato de as pesquisas não apresentarem mecanismos definidos por completo, em grande parte não se intensificam em investigar mais a fundo sobre efeitos colaterais, se restringindo em trazer somente o que acontece mediante a diminuição ou aumento das células leucêmicas.

6. CONCLUSÃO:

Diante dos dados apresentados, conclui-se que cada componente seja o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), o canabidiol (CBD), ou ainda os receptores CB1 e CB2, todos tiveram importância no tratamento das células leucêmicas, mesmo não evidenciando a apoptose em todos os casos. Entretanto, ainda há carências quanto ao esclarecimento de mecanismos, a determinação de doses e posologias específicas, e para quais leucemias e quais públicos são melhores direcionadas, se existe ou não, um componente ou receptor que tenha uma maior adaptação à um determinado tipo de leucemia, ou seja, faz-se necessários ensaios mais aprofundados sobre o tema, afim de que se tenha um uso do

vegetal de maneira segura, eficaz e que se quebre o estigma da maconha como droga ilícita.

REFERÊNCIAS

CHRISTOPHER M MELÉN, MAGALI MERRIEN, AGATA WASIK, KRISTINA SONNEVI, HENNA-RIIKKA JUNLÉN, BIRGER CHRISTERSSON, BIRGITTA SANDER, BJÖRN E WAHLIN. **A clinical trial of cannabis as targeted therapy for indolent leukemic lymphoma.** Volume 134, issue supplement 1. November, 2019.

COPPETTI, C. L.; PERLINI, O. M. N.; ANDOLHE, R.; DALMOLIN, A.; DAPPER, N. .S; MACHADO, G. L. **CARE SKILL AND OVERLOAD OF THE FAMILY CAREGIVER OF PATIENTS IN CANCER TREATMENT.** Florianópolis , v. 29, e20180451, 2020 .

DOWNS H.S.; BLACK N. **The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and nonrandomised studies of health care interventions.** *J Epidemiol Community Health* 1998; 52(6):377-384.

GALLILY, R.; EVEN-CHEN, T.; KATZAVIAN, G.; LEHMANN, D.; DAGAN, A.; MECHOULAM, R. **Γ-irradiation enhances apoptosis induced by cannabidiol, a non-psychotropic cannabinoid, in cultured hl-60 myeloblastic leukemia cells.** *Journal: leukemia & lymphoma.* Vol. 44, 2003 - Issue 10. Pages 17671773 | Published online: 01 jul 2009

HERRERA, BLANCA , CARRACEDO, ARKAITZ , DIEZ-ZAERA, MARÍA , GUZMÁN, MANUEL E VELASCO, GUILLERMO . **P38 mapk está envolvido na apoptose induzida pelo receptor cb₂ de células de leucemia humana ,** *FEBS LETTERS* , 579 , DOI: 10.1016 / J.FEBSLET.2005.08.021

ITO, S.; MIZUSAWA, J.; TAKAHARI, D.; KATAYAMA, H.; KAWASHIMA, Y., KINOSHITA, T.; TERASHIMA, M.; NASHIMOTO, A.; NAKAMORI, M.; ONAYA, H.; SASAKO, M. **A phase II study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 followed by gastrectomy with D2 plus paraaortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: JCOG1002.** [Gastric Cancer.](#) 2017 Mar;20(2):322-331. doi: 10.1007/s10120-016-0619-z.

KALENDEROGLU, N.; MACPHERSON, T.; WRIGHT, L. K. **Cannabidiol Reduces Leukemic Cell Size – But Is It Important?** . Division of Biomedical

and Life Sciences, Faculty of Health and Medicine, Lancaster University, Lancaster, UK. *Front. Pharmacol.*, 24 March 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00144>

LI, AMANDA M, AND S ROD RASSEKH. “**Hypotension associated with ingestion of cannabinoids in two children with cancer.**” *Cmaj : canadian medical association journal = journal de l'association medicale canadienne* vol. 188,8 (2016): 596-597. Doi:10.1503/cmaj.150847.

MANCINI, Natália. **Cannabis medicinal – Liberada para o câncer?**. Revista Abrale on-line. Associação brasileira de linfoma e leucemia. São Paulo, Sp. Vol: Corpo. 17 de out. 2019.

MCKALLIP, R. J., JIA, W., SCHLOMER, J., WARREN, J. W., NAGARKATTI, P. S., AND NAGARKATTI, M. (2006). **Cannabidiol-induced apoptosis in human leukemia cells: a novel role of cannabidiol in the regulation of p22phox and Nox4 expression.** *Mol. Pharmacol.* 70, 897–908. doi: 10.1124/mol.106.023937.

MORAES, S. E.; MELLO, C. S. M.; NOGUEIRA, M. A. F.; OTERO, B. U.; CARVALHO, N. F. **Análise de indivíduos com leucemia: limitações do sistema de vigilância de câncer.** *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. 2017, v. 22, n. 10 [Acessado 27 Abril 2020] , pp. 3321-3332. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-812320172210.18292017>>. ISSN 1678-4561. <https://doi.org/10.1590/1413-812320172210.18292017>.

NOWELL, P. C.; HUNGERFORD, D. A. **Chromosome studies in human leukemia. II. Chronic granulocytic leukemia.** [J Natl Cancer Inst.](#) 1961 Nov;27:1013-35.

OLIVAS-AGUIRRE M, TORRES-LÓPEZ L, VALLE-REYES JS, HERNÁNDEZCRUZ A, POTTOSIN I, DOBROVINSKAYA. **O Cannabidiol directly targets mitochondria and disturbs calcium homeostasis in acute lymphoblastic leukemia.** *Cell Death Dis.* 2019;10(10):779. Published 2019 Oct 14. doi:10.1038/s41419-019-2024-0

REIKO , I.; LAURA P.; HALE, S. M.; GEYER, J. Li; SORNBORGER A.; JUNKO K.; YOICHIRO, K.; KENGO, Y.; MARCEL R. M. van den Brink; SEISHI, K.; NANCY, R.; MANLEY, K. N.; GREGORY D. S. Late Effects of Exposure to Ionizing Radiation and Age on Human Thymus Morphology and Function. *Radiat Res.* Author manuscript; available in PMC 2018 May 1. Published in final edited form as: *Radiat Res.* 2017 May; 187(5): 589–598. Published online 2017 Mar 20. doi: 10.1667/RR4554.1

REOLON, Z. L.; RIGO, L. CONTO, F.; CUNHA, L. **Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral.** Rev. odontol. UNESP, Araraquara , v. 46, n. 1, p. 19-27, Feb. 2017 .

SCOTT, A. K.; SHAH, S.; DALGLEISH, G. A.; LIU, M. W. **Enhancing the Activity of Cannabidiol and Other Cannabinoids In Vitro Through Modifications to Drug Combinations and Treatment Schedules.** Anticancer Res October 2013 33 (10) 4373-4380.

SCOTT, K. A., DALGLEISH, A. G., LIU, W. M. "**Anticancer effects of phytocannabinoids used with chemotherapy in leukaemia cells can be improved by altering the sequence of their administration**". International Journal of Oncology 51.1 (2017): 369-377.

SINGH, Y.; BALI, C. **Cannabis extract treatment for terminal acute lymphoblastic leukemia with a philadelphia chromosome mutation.** Brampton, ont. And b ajax, ont., canada.case rep oncol 2013;6:585–592. Published online: november 28, 2013. Doi: 10.1159/000356446.

Thomas Powles, Robert te Poele, Jonathan Shamash, Tracy Chaplin, David Propper, Simon Joel, Tim Oliver, Wai Man Liu. **Cannabis-induced cytotoxicity in leukemic cell lines: the role of the cannabinoid receptors and the MAPK pathway.** *Blood* 2005; 105 (3): 1214–1221. Doi: <https://doi.org/10.1182/blood2004-03-1182>.

VANDENBROUCKE J. P.; VON ELM, E.; ALTMAN, D.G.; GOTZSCHE, P.C.; MULROW, C.D.; POCOCK S. J.; POOLE, C.; SCHLESSELMAN, J. J.; EGGER, M., STROBE Initiative. **Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration.** *Epidemiology* 2007; 18(6):805-835.

WENTAO JIA, VENKATESH,L. HEGDE, NARENDRA;P. SINGH, DANIEL SISCO, STEVEN GRANT, MITZI NAGARKATTI AND PRAKASH S. NAGARKATTI. **Δ9-tetrahydrocannabinol-induced apoptosis in jurkat leukemia t cells is regulated by translocation of bad to mitochondria.** Mol cancer res august 1 2006 (4) (8) 549-562; doi: 10.1158/1541-7786.mcr-05-0193.

YEUNG, M.; WROOT, H.; CHARNOCK, C.; FORBES, C., LAFAY-COUSIN, L., & Schulte, F. (2020). **Cannabis use in pediatric cancer patients: what are they reading? A review of the online literature.** *Supportive Care in Cancer*. doi:10.1007/s00520-020-05306-2.