

MECANISMOS DE AÇÃO DO CBD E THC EM TERAPIAS COMPLEMENTARES NO TRATAMENTO ANTITUMORAL



Bruna Barbosa Salas¹, Giovana Nogueira de Souza¹, Lucas Tuchi de Mambro¹, Maria Eduarda Viana Souza Delgado¹, Marina Zuim Guerrero¹, Yasmim Henriques Marra¹, Dante Ferreira de Oliveira^{2,A}

¹Graduando do curso de Biomedicina - Universidade Anhembi Morumbi - São Paulo - Brasil.

²Docente do curso de Biomedicina - Universidade Anhembi Morumbi - São Paulo - Brasil.

RESUMO

O tratamento do câncer continua sendo um grande desafio para a medicina moderna, e terapias complementares estão sendo exploradas cada vez mais como opções adicionais para melhorar os resultados dos tratamentos convencionais. O canabidiol (CBD) e o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) são dois componentes encontrados na planta *Cannabis sativa*, o uso combinado desses componentes concede maiores benefícios ao paciente em tratamento pois o CBD otimiza os efeitos do THC e reduz sua atividade psicotrópica. Os benefícios do CBD e do THC vão além da simples redução dos sintomas, eles possuem propriedades anti-proliferativas, o que significa que podem inibir o crescimento descontrolado das células cancerígenas, são anti-angiogênicos, o que reduz a formação de novos vasos sanguíneos que alimentam o tumor, esses compostos também são pró-apoptóticos, induzindo seletivamente a morte programada das células cancerígenas e além disso, eles têm a capacidade de modular o sistema imunológico do corpo, tornando-o mais eficaz no reconhecimento e combate às células cancerígenas. Assim sendo, o CBD e o THC oferecem uma nova perspectiva na luta contra o câncer, não apenas aliviando os sintomas, mas também atacando diretamente as células cancerígenas e melhorando a resposta do sistema imunológico. À medida que a pesquisa continua avançando nessa área, é importante explorar essas terapias complementares para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e aumentar as chances de recuperação.

Palavras-chave: canabidiol, câncer, tratamento.

ABSTRAC

The treatment of cancer remains a significant challenge for modern medicine, and complementary therapies are increasingly being explored as additional options to enhance the outcomes of conventional treatments. Cannabidiol (CBD) and delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) are two components found in the *Cannabis sativa* plant. The combined use of these components offers greater benefits to patients undergoing treatment, as CBD enhances the effects of THC and reduces its psychotropic activity. The benefits of CBD and THC extend beyond mere symptom relief; they have anti-proliferative properties, meaning they

^AAutor correspondente - Dante Ferreira de Oliveira - Email: dante.oliveira@animaeducacao.com.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2105-0659>

can inhibit the unchecked growth of cancer cells. They are also anti-angiogenic, reducing the formation of new blood vessels that feed tumors. Furthermore, these compounds are pro-apoptotic, selectively inducing programmed death in cancer cells. Additionally, they have the ability to modulate the body's immune system, making it more effective in recognizing and combatting cancer cells. Thus, CBD and THC offer a new perspective in the fight against cancer, not just alleviating symptoms but also directly targeting cancer cells and enhancing the immune system's response. As research continues to advance in this area, it is essential to explore these complementary therapies to improve patients quality of life and increase their chances of recovery.

Keywords: cannabidiol, cancer, treatment.

INTRODUÇÃO

A Cannabis tem sido utilizada há séculos com diferentes finalidades, incluindo práticas medicinais e recreacionais. A planta possui mais de 400 substâncias químicas, e seus componentes são chamados de canabinoides, que podem ser classificados como psicoativos e não psicoativos, o CBD e THC são exemplos respectivos desses componentes.¹

Um relatório arqueológico acadêmico sobre a escavação de um túmulo de um homem enterrado por volta de 750 a.C. na China, revelou que havia 800 gramas de Cannabis enterrados, análises específicas indicaram que a planta foi cultivada a partir de variedades de Cannabis selecionadas por humanos com base no seu teor de THC. Nos registros mais antigos, a Cannabis fornecia fibras para cordas e redes, alimentos e sementes para óleo, acredita-se que foi descoberto por acaso as propriedades euforizantes da Cannabis aquecida e a resina produzida pelas plantas femininas. Nesse contexto, os humanos passaram da coleta para o cultivo de Cannabis, selecionando suas variedades para atividades específicas, como produção de fibras ou conteúdo de THC.²

Os primeiros registros sobre as propriedades medicinais da Cannabis se deram no oriente, o Papiro Ebers, escrito no Egito por volta de 1500 a.C., relatou a aplicação tópica de Cannabis para inflamação. Já no ocidente, no Império Romano, Plínio, o Velho era um naturalista que indicou em seus livros propriedades analgésicas e anti-inflamatórias. Dr. William Brook O'Shaughnessy após realizar pesquisas na Índia e publicá-las na Europa em 1839, empregou a Cannabis medicinalmente na comunidade médica e estimulou a realização de mais estudos em todo o ocidente.²

Apesar disso, durante grande parte do século XX, houve pouco interesse no uso medicinal da Cannabis, porém nas últimas décadas, o Estados Unidos começou um processo de reinstalação como substância útil para o uso medicinal, aumentando sua popularidade novamente. Isso é especialmente relevante para o tratamento complementar do câncer, uma doença que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e que frequentemente causa dor intensa e efeitos colaterais desagradáveis nos pacientes.¹

A Cannabis medicinal pode ser uma opção altamente eficaz para aliviar o desconforto associado ao tratamento e progressão do câncer. Em contraste com a abordagem tradicional de isolar e estudar canabinóides individuais, acredita-se que é a planta inteira

e o efeito em conjunto das substâncias que constitui a intervenção mais eficaz.¹

Ao ser utilizada em conjunto com o tratamento oncológico padrão, a planta pode reduzir a necessidade de múltiplos medicamentos e mitigar as interações indesejadas entre eles e a terapia sistêmica do paciente. Tanto o CBD quanto o THC têm demonstrado propriedades antitumorais em estudos clínicos, esses compostos podem inibir o crescimento das células tumorais, reduzir a formação de vasos sanguíneos que alimentam o tumor e induzir a apoptose das células cancerígenas, além disso, eles também apresentam efeitos imunomoduladores, auxiliando o sistema imunológico na identificação e combate mais eficaz à essas células. Além dos efeitos diretos no câncer, a Cannabis medicinal demonstrou consistentemente melhorar sintomas adversos comuns associados ao câncer e à terapia oncológica, incluindo o aumento de apetite, alívio de náuseas e vômitos e o controle da dor.¹

Atualmente, o câncer representa uma das principais causas de morte em todo o mundo, correspondendo à primeira causa de morte prematura, antes dos 70 anos, na maioria dos países. Na última década, no Brasil, foi possível observar uma melhora na qualidade e disponibilidade de informações sobre incidência e mortalidade por essa enfermidade, a estimativa para o triênio de 2023 a 2025 no Brasil, é de 704 mil novos casos de câncer. Diante desse cenário, é fundamental que as pesquisas científicas e as legislações avancem cada vez mais para permitir o acesso seguro e regulamentado à Cannabis medicinal no tratamento complementar dessa doença. Essa abordagem pode oferecer esperança e alívio para os pacientes, reduzindo a carga da doença e melhorando sua qualidade de vida, além de abrir caminho para descobertas terapêuticas inovadoras e potencialmente revolucionárias.³

MATERIAL E MÉTODO

Neste trabalho, foi conduzida uma revisão sistemática com o intuito de compreender e sintetizar evidências relativas aos mecanismos de ação do CBD e THC no tratamento antitumoral. A busca bibliográfica abrangeu bases de dados reconhecidas no meio acadêmico, incluindo PubMed, Annals of Oncology, Springer Link, Cochrane e SciELO, além de consultas a bibliotecas digitais e websites de sociedades científicas relacionadas à oncologia e cannabis medicinal. A pesquisa focou em artigos em português e

inglês, publicados até junho de 2023.

A estratégia de seleção envolveu os seguintes passos: (1) Definição das palavras-chave: “Cannabis”, “Cannabis medicinal”, “Canabidiol (CBD)”, “Tetrahydrocannabinol (THC)”, “Câncer”, “Tumor”, “Tratamento”; (2) Realização da busca nas plataformas mencionadas; (3) Categorização e seleção dos documentos de acordo com sua relevância e adequação ao tema; (4) Extração de informações pertinentes; (5) Síntese dos resultados obtidos; e (6) Interpretação das evidências, relacionando-as com o contexto do estudo.

Os critérios de inclusão adotados foram a pertinência ao tema e o período de publicação. Foram excluídas pesquisas consideradas

incompletas, não relacionadas diretamente à temática e aquelas que não apresentavam metodologias e resultados de forma clara.

RESULTADOS

Através da busca na literatura, foram identificados um total de 70 artigos. Ao aplicar os critérios de inclusão e após a remoção de duplicatas, chegou-se a um total de 30 artigos pertinentes. Deste montante, após uma análise por leitura, título e resumo, 14 artigos foram selecionados para análise aprofundada, apresentados detalhadamente na tabela subsequente.

Tabela da Revisão				
Nº	Autor/data	Título	Metodologia	Conclusões
1	Donald I. Abrams, 2022	Cannabis, Cannabinoids and Cannabis-Based Medicines in Cancer Care	Revisão literária	A cannabis pode complementar tratamentos padrão de câncer, mas carece de evidências robustas sobre sua atividade antitumoral. A análise de expressão de CB1 e CB2 em tumores pode ajudar a entender sua influência na progressão da doença.
2	Maria Pysznik , Jacek Tabarkiewicz, Jarogniew J. Luszczki, 2016	Endocannabinoid system as a regulator of tumor cell malignancy biological pathways and clinical significance	Revisão Literária	Esta revisão expõe o potencial antiproliferativo e pró-apoptótico dos canabinoides, como o Δ^9 -THC, na modulação do câncer. Contudo, a falta de estudos clínicos robustos limita seu uso principalmente para terapia paliativa. Logo, pesquisas adicionais são essenciais para validar a eficácia dos canabinoides como tratamento coadjuvante em pacientes oncológicos.
3	Samridhi Lal, Anusmita Shekher, Puneet, Acharan S. Narula, Heidi Abrahamse, Subash C Gupta, 2020	Cannabis and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities	Revisão Literária	As evidências apontam que canabinoides podem modular o crescimento tumoral e aliviar sintomas em pacientes com câncer, mas pesquisas clínicas adicionais são necessárias para confirmar esses potenciais benefícios.
4	J Eduardo Rodriguez-Almaraz, Nicholas Butowski, 2023	Therapeutic and Supportive Effects of Cannabinoids in Patients with Brain Tumors (CBD Oil and Cannabis)	Revisão Literária	Há um crescente interesse global nas propriedades medicinais da Cannabis para tumores cerebrais, visando gerenciar efeitos colaterais. Canabinoides podem complementar tratamentos convencionais, porém, pesquisas mais profundas são urgentes para entender seus impactos e interações clínicas.
5	James M. Nichols e Barbara LF Kaplan, 2020	Immune Responses Regulated by Cannabidiol	Revisão Literária	O CBD tem propriedades imunossupressoras, modulando a ativação e função de células imunitárias.

6	Marcos Adriano Lessa, Ismar Lima Cavalcanti, Nubia Verçosa Figueiredo, 2016	Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor	Revisão Literária	O avanço no conhecimento do sistema endocanabinóide e estudos com canabinóides podem beneficiar o desenvolvimento de tratamentos para síndromes dolorosas, mas pesquisas adicionais são essenciais para validar a eficácia e segurança desses compostos.
7	Linda A Parker , Erin M Rock e Cheryl L Limebeer, 2011	Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids	Revisão Literária	Os canabinóides mostram potencial no tratamento de náuseas e vômitos relacionados à quimioterapia, onde tratamentos convencionais frequentemente falham, levando a interrupções no tratamento. Embora a pesquisa em modelos animais e clínicos apoie a eficácia dos canabinóides contra náuseas, é fundamental realizar mais estudos para entender os mecanismos neurais e desenvolver tratamentos eficazes e confiáveis.
8	Camren G. Heider, Sasha A. Itenberg , Jiajia Rao , Hang Ma e Xian Wu, 2022	Mechanisms of Cannabidiol (CBD) in Cancer Treatment: A Review	Revisão Literária	A revisão destaca o potencial anticancerígeno do CBD através de estudos pré-clínicos, sublinhando a necessidade de mais pesquisas e ensaios clínicos em humanos para validar sua eficácia e segurança no tratamento do câncer.
9	Milian L, Mata M, Alcacer J, Oliver M, Sancho-Tello M, Martín de Llano JJ, et al, 2020	Cannabinoid receptor expression in non-small cell lung cancer. Effectiveness of tetrahydrocannabinol and cannabidiol inhibiting cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in vitro	Ensaio in vitro	Os receptores CB1 e CB2 podem ser marcadores potenciais para a sobrevida em câncer de pulmão de células não pequenas. THC e CBD inibem a proliferação e a expressão de EGFR nessas células cancerígenas, e a sua combinação pode restaurar o fenótipo epitelial in vitro.
10	Massi P, Solinas M, Cinquina V, Parolaro D., 2012	Cannabidiol as potential anticancer drug	Revisão literária	O CBD, um canabinóides não psicoativo de plantas, mostra ações contra a proliferação de diversos tumores, podendo também agir contra a migração, invasão e metástase das células cancerígenas, e possivelmente contra a angiogênese. Há evidências emergentes sugerindo que o CBD pode inibir significativamente o crescimento e a disseminação do câncer.
11	Guerra D, Hesketh P, 2020	Cannabinoids as antiemetics: everything that's old is new again.	Revisão Literária	O estudo examinou os modestos efeitos antieméticos do THC + CBD, mas revelou uma forte preferência dos pacientes pelo tratamento com canabinóides.
12	I. Martellucci, L. Laera, S. Lippi, S. Marsili, R. Petrioli, G. Francini, 2015	Impact of cannabinoids on the Quality of Life in Oncology: Prospective Observational Study	Estudo clínico	A cannabis parece controlar êmese em pacientes com câncer, mas não alivia suficientemente a dor. A formulação em infusão é bem aceita pelos pacientes. Mais estudos são necessários para entender completamente seus efeitos na qualidade de vida e em outros sintomas.

13	P. Grimison, A. Mersiades, A. Kirby, N. Lintzeris, R. Morton, P. Haber, I. Olver, A. Walsh, I. McGregor, Y. Cheung, A. Tognela, C. Hahn, K. Briscoe, M. Aghmesheh, P. Fox, E. Abdi, S. Clarke, S. Della-Fiorentina, J. Shannon, C. Gedye, S. Begbie, J. Simes, M. Stockler, 2020.	Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial	Estudo randomizado	A combinação oral de THC:CBD, quando adicionada a antieméticos padrão, reduziu náuseas e vômitos, mas causou mais efeitos colaterais, sendo preferida pela maioria dos participantes em comparação com o placebo. Estudos adicionais estão planejados para confirmar esses achados promissores.
14	T.D. Brisbois, I.H. de Kock, S.M. Watanabe, M. Mirhosseini, D.C. Lamoureux, M. Chasen, N. MacDonald, V.E. Baracos, W.V. Wismer, 2011.	Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial	Estudo randomizado	O THC pode ter utilidade no alívio de modificações quimiossensoriais e para intensificar o prazer da alimentação em pacientes com câncer.

DISCUSSÃO

A cannabis ganhou atenção como um tratamento complementar potencial para o câncer apresentando resultados promissores. Pesquisas demonstraram que os compostos ativos da cannabis, têm propriedades antineoplásicas e podem potencialmente ser usados como agentes antineoplásicos e como forma de amenizar os efeitos colaterais de tratamento convencionais, como a quimioterapia e radioterapia, que são os métodos que causam os efeitos adversos mais agressivos.^{4,5,6,7.}

Uma revisão sistemática descobriu que a cannabis, especificamente Cannabis sativa, pode ser eficaz na redução das náuseas, vômitos, dor intensa, ansiedade, depressão, insônia e em diversos sintomas neuropsiquiátricos, entre outros sintomas induzidos pela quimioterapia em pacientes que estão em tratamento.^{8,9,10,11.} A cannabis demonstrou ótimo potencial como um tratamento complementar, pelo aumento da sensação de bem-estar que é consideravelmente reduzido por conta do tratamento antitumoral e seus sintomas, induzindo efeitos analgésicos, antieméticos, neuroprotetores, além de um estudo indicar alto potencial para alívio de modificações quimiossensoriais e para intensificar o prazer da alimentação em pacientes com perda de apetite.^{12,13.} Um estudo realizado descobriu que doses mais elevadas de THC, encontrados na cannabis, levou a um aumento da mortalidade das células cancerígenas, especialmente nos casos em que o tratamento convencional não foi eficaz.^{14,15,16.}

Além disso, regimes de tratamento de cannabis medicinal de curto prazo têm sido encontrados para produzir efeitos benéficos entre pacientes com câncer paliativo, indicando seu potencial como uma terapia complementar.^{17,18.}

Um aspecto muito importante de abordar sempre que tratamos de cannabis e seu potencial uso terapêutico é como fazê-lo em conjunto com o nosso sistema canabinóide endógeno. A principal função fisiológica do sistema canabinóide endógeno consiste em inibir a liberação de outros neurotransmissores (acetilcolina, dopamina, histamina, serotonina, glutamato, GABA, etc.) no sistema nervoso, geralmente estimulando os receptores CB1. O canabidiol apresenta um mecanismo de ação complexo que consiste em: fraco bloqueio dos receptores CB1, um agonista inverso dos receptores CB2 e estimulação dos receptores vanilóides tipo 1 (TRPV1 – potencial receptor transitório vanilóide 1) e tipo 2 (TRPV2 – potencial receptor transitório vanilóide 2). Os receptores CB1 e CB2 podem exercer efeitos anti-inflamatórios, pró-apoptóticos e antiproliferativos, que podem ajudar a combater o câncer e aumentar a concentração de anandamida (através do bloqueio da sua hidrólise), um neurotransmissor de ácidos gordos (seus efeitos são mediados através de receptores CB1, localizado principalmente no sistema nervoso central, mas também presentes em órgãos, tecidos e sistema nervoso periférico e receptores CB2 encontrados em tecidos imunológicos, trato gastrointestinal e em baixas concentrações no sistema nervoso central); os receptores CB1 regulam várias funções biológicas, como apetite,

metabolismo e peso corporal que podem ser úteis quando usados como tratamentos para sintomas associados à quimioterapia reduzindo indícios de distúrbios neuropsiquiátricos, depressão e ansiedade; a sinalização endógena de adenosina (através da ligação ao transportador 1 de nucleosídeo de equilíbrio); inibição do receptor 55 acoplado à proteína G (GPR55); e a estimulação do receptor 5-HT 1a (receptor de serotonina 1A), PPAR γ (receptor γ ativado por proliferação de peroxissoma nuclear) e subtipos de receptor de glicina. Neste contexto, os receptores canabinóides acabam por interferir em vias de sinalização para exercerem os seus efeitos nos diferentes tecidos e órgãos.^{19,20,21,22,23.}

A farmacocinética do CBD depende de sua formulação farmacêutica e de suas vias de administração. É um composto lipofílico que se dissolve em gordura. A absorção que ocorre após a inalação é bem semelhante à absorção intravenosa, sendo possível obter uma concentração plasmática dentro do prazo de 3 a 10 minutos e sendo maior do que se fosse administrada por via oral. Os níveis plasmáticos podem ser aumentados se o CBD for administrado por via oral junto a alguma refeição, pois os lipídios podem aumentar sua absorção. Após a administração oral, o CBD sofre um intenso metabolismo de primeira passagem ou eliminação pré-sistêmica; assim, a via de inalação pode evitar ou reduzir a extensão desse metabolismo de primeira passagem, pois não sofrerá ações metabólicas pelo epitélio intestinal e fígado. Pesquisas também apontam que o canabidiol tem uma afinidade com o receptor serotoninérgico 5-HT $1A$, no que se relaciona o efeito ansiolítico.^{24,25,26,27.}

Desta maneira vemos que existem inúmeras possibilidades de potenciais usos para a cannabis medicinal, formas de administração e possibilidades de mistura entre THC e CBD que ainda nos dias atuais precisam de mais pesquisa e aprimoramento para compreender absolutamente sua eficácia, dosagem ideal e potenciais de interações com outros medicamentos para enfim ser aceito tanto na sociedade quanto por lei. Os aspectos legais e regulamentares em torno do uso da cannabis como tratamento médico também precisam ser considerados e seu uso deve ser abordado com cautela e sob supervisão médica.^{25,28,29.}

Neste contexto, não foram descobertos somente aspectos positivos com relação ao uso da cannabis, foi relatado também que o canabidiol induz principalmente a fadiga e sonolência e o THC dependendo da dosagem pode comprometer o desempenho cognitivo e psicomotor, aumentar a ansiedade, sintomas psicóticos, frequência cardíaca e pressão arterial ocasionando alterações perceptivas. Porém, relatos mostram que os efeitos colaterais do THC foram reduzidos quando administrados em conjunto (CBD e THC).^{1,14,30.}

CONCLUSÃO

A cannabis demonstrou potencial como um tratamento complementar para o câncer, particularmente na gestão de náuseas induzidas pela quimioterapia, vômitos e dor associados ao câncer. As propriedades antineoplásicas dos canabinóides também sugerem o seu potencial como agentes antineoplásicos,

porém, ainda é muito cedo para firmar alguma posição definitiva referente ao assunto. A integração da cannabis no tratamento convencional do câncer mostrou resultados promissores, mas mais pesquisas são necessárias para compreender o contexto do uso dos medicamentos como um todo, tanto as interações quanto os potenciais reais de uso da cannabis e seus componentes, que apesar de o THC e CBD serem os mais conhecidos e utilizados, não são os únicos. Regulamentação, legalização e padronização são questões ainda a serem feitas e discutidas no âmbito brasileiro e principalmente global, para que descobertas de todos os lugares possam ser utilizadas e aprimoradas no mundo todo e os usos reais da planta possam ser amplamente difundidos e utilizados com segurança.

REFERÊNCIAS

1. Abrams DI. Cannabis, Cannabinoids and Cannabis-Based Medicines in Cancer Care. Integrative Cancer Therapies [Internet]. 2022 Jan 1 [citado 2023 Out 2];21:153473542210817-153473542210817. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8882944/>
2. Marc-Antoine Crocq. History of cannabis and the endocannabinoid system. Dialogues in Clinical Neuroscience [Internet]. 2020 Set 30 [citado 2023 Out 2];22(3):223–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33162765/>
3. Ministério da Saúde (BR); Instituto Nacional do Câncer (BR). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro; 2022 [citado 2023 Out 2]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
4. Dariš B, Tancer Verboten M, Knez Željko, Ferk P. Canabinóides no tratamento do câncer: Potencial terapêutico e legislação. Biomol Biomed [Internet]. 2019 Fev 12 [citado 2023 Out 10];19(1):14-23. Disponível em: <https://www.bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/3532>
5. Rodrigues Pereira A, de Sousa Brito L, Costa Calazans L, de Paula Silva ML, Siqueira da Cruz V, Alexandrino Antunes A. Uso de canabinóides no tratamento de adenocarcinoma pancreático. Braz. J. Nat. Sci [Internet]. 2020 Dez 1 [citado 2023 Out 2];3(3):528. Disponível em: <https://bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/115>
6. Instituto Nacional de Câncer (BR). Tratamento do câncer [Internet]. [citado 2023 Out 2]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento>
7. Valenti C, Billi M, Gian Luca Pancrazi, Calabria E, Niccolò Giuseppe Armogida, Tortora G, et al. Biological effects of cannabidiol on human cancer cells: Systematic review of the literature. Pharmacological Research [Internet]. 2022 Jul 1 [citado 2023 Out 2];181:106267–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35643249/>
8. Martellucci I, Letizia Laera, Lippi S, Marsili S, Petrioli R, Francini G. Impact of cannabinoids on the Quality of Life in Oncology: Prospective Observational Study. Annals of Oncology

- [Internet]. 2015 Out 1 [citado 2023 Out 2]; Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)53577-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)53577-3/fulltext)
9. Grimison P, Mersiades A, Kirby A, Lintzeris N, Morton RL, 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* [Internet]. 2020 Nov 1 [citado 2023 Out 2];31(11):1553–60. Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39996-8/fulltext/](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39996-8/fulltext/)
10. Häuser, Welsch P, Lukas Radbruch, Fisher E, Rae Frances Bell, Moore RA. Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. *The Cochrane library* [Internet]. 2023 Jun 5 [citado 2023 Out 2];2023(6). Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD014915.pub2/full?highlightAbstract=cancer%7Ccannabinoids%7Cthc>
11. Smith LA, Azariah F, Lavender V, Stoner N, SS Bettiol. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *The Cochrane library* [Internet]. 2015 Nov 12 [citado 2023 Out 2];2021(11). Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009464.pub2/full?highlightAbstract=cannabis%7Ccancer%7Ccannabi>
12. Warr D, Hesketh PJ. Cannabinoids as antiemetics: everything that's old is new again. *Annals of Oncology* [Internet]. 2020 Nov 1 [citado 2023 Out 2];31(11):1425–6. Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42169-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42169-6/fulltext)
13. Tristin Dawne Brisbois, Heila I, Watanabe S, Mehrmouh Mirhosseini, Lamoureux DC, Chasen M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Annals of Oncology* [Internet]. 2011 Set 1 [citado 2023 Out 2];22(9):2086–93. Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)38360-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)38360-7/fulltext)
14. Silva JKS da, Calumbi MER, Souza TFMP. Uso de cannabis integrado ao tratamento convencional do câncer. *RSD* [Internet]. 2022 Nov 12 [citado em 2023 Out 10];11(15):e121111536852. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/36852>
15. Lal S, Anusmita Shekher, Puneet, Narula AS, Abrahamse H, Gupta SC. Cannabis and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities. *Pharmacological Research* [Internet]. 2021 Jan 1 [citado 2023 Out 2];163:105302–2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246167/>
16. McAllister SD, Murase R, Christian RT, Lau D, Zielinski AJ, Allison J, et al. Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis. *Breast Cancer Research and Treatment* [Internet]. 2010 Set 22 [citado 2023 Out 2];129(1):37–47. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-010-1177-4>
17. Lopes-Júnior, Luís Carlos, Urbano IR, Isabel S, Pessanha RM, Rosa GS, Aparecida R. Efetividade de terapias complementares para o manejo de clusters de sintomas em cuidados paliativos em oncopediatria: revisão sistemática. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* [Internet]. 2021 Mai 19 [citado 2023 Out 2];55:03709. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reusp/a/rCRgxxQpmcfnFhDwxHxpH5K/?lang=pt>
18. Sampaio C, José R, Milena Friolani, Sandra Maria Barbalho. Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients. *Ciência Rural* [Internet]. 2019 Jan 1 [citado 2023 Out 2];49(2). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/RLghVXt7L3W77P59mSmhYTF/?lang=en>
19. Green R, Khalil R, Mohapatra SS, Mohapatra S. Role of Cannabidiol for Improvement of the Quality of Life in Cancer Patients: Potential and Challenges. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 Out 26 [citado 2023 Out 2];23(21):12956–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36361743/>
20. Pyszniak M, Jacek Tabarkiewicz, Łuszczki JJ. Endocannabinoid system as a regulator of tumor cell malignancy – biological pathways and clinical significance. *OncoTargets and Therapy* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Oct 2];Volume 9:4323–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486335/>
21. Massi P, M. Solinas, Cinquina V, Parolaro D. Cannabidiol as potential anticancer drug. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2013 Jan 10 [citado 2023 Out 2];75(2):303–12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3579246/>
22. Milián L, Mata M, Alcácer J, Oliver M, María Sancho-Tello, Martín J, et al. Cannabinoid receptor expression in non-small cell lung cancer. Effectiveness of tetrahydrocannabinol and cannabidiol inhibiting cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in vitro. *PLOS ONE* [Internet]. 2020 Feb 12 [citado 2023 Out 2];15(2):e0228909–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32049991/>
23. Fonseca BM, Correia-da-Silva G, Teixeira N. Cannabinoid-induced cell death in endometrial cancer cells: involvement of TRPV1 receptors in apoptosis. *Journal of Physiology and Biochemistry* [Internet]. 2018 Feb 13 [citado 2023 Out 2];74(2):261–72. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13105-018-0611-7>
24. Heider CG, Itenberg SA, Rao J, Ma H, Wu X. Mechanisms of Cannabidiol (CBD) in Cancer Treatment: A Review. *Biology* [Internet]. 2022 May 26 [citado 2023 Out 2];11(6):817–7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9220307/>
25. Kis B, Feng Chen Ifrim, Buda V, Avram S, Ioana Zinuca Pavel, Antal D, et al. Cannabidiol—from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019 Nov 25 [cited 2023 Oct 2];20(23):5905–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775230/>
26. J Eduardo Rodriguez-Almaraz, Butowski N. Therapeutic and Supportive Effects of Cannabinoids in Patients with Brain Tumors (CBD Oil and Cannabis). *Current Treatment Options in Oncology* [Internet]. 2023 Jan 1 [citado 2023 Out 2];24(1):30–44. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36633803/>
27. Nichols JM, Barbara. Immune Responses Regulated by

Cannabidiol. Cannabis and cannabinoid research [Internet]. 2020 Mar 1 [citado 2023 Out 2];5(1):12–31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7173676/>

28. McAllister SD, Murase R, Christian RT, Lau D, Zielinski AJ, Allison J, et al. Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis. *Breast Cancer Research and Treatment* [Internet]. 2010 Set 22 [citado 2023 Out 2];129(1):37–47. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-010-1177-4>

29. Marcos Adriano Lessa, Ismar Lima Cavalcanti, Nubia Verçosa Figueiredo. Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain. *Revista DOR* [Internet]. 2016 Jan 1 [citado 2023 Out 2];17(1). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/wQZXSJS4YwzjB5RHZ47Snn/?lang=pt>

30. Scott KA, Dagleish A, Liu WM. The Combination of Cannabidiol and Δ 9-Tetrahydrocannabinol Enhances the Anticancer Effects of Radiation in an Orthotopic Murine Glioma Model. *Molecular Cancer Therapeutics* [Internet]. 2014 Dez 1 [citado 2023 Out 2];13(12):2955–67. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25398831/>