



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Mariana Nobre Antunes Corino

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Utilização de Canábis em Oncologia” referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, sob orientação da Dra. Catarina Lopes e do Professor Doutor José Custódio, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2022



# UNIVERSIDADE D COIMBRA

Mariana Nobre Antunes Corino

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Utilização de Canábis em Oncologia”  
referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, sob orientação da Dra. Catarina Lopes  
e do Professor Doutor José Custódio, apresentados à Faculdade de Farmácia da  
Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do  
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

**Julho de 2022**

## Declaração

Eu, Mariana Nobre Antunes Corino, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2013143302, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Utilização de Canábis em Oncologia” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 13 de julho de 2022.

Mariana Nobre Antunes Corino

(Mariana Nobre Antunes Corino)

## **Agradecimentos**

Aos meus pais e ao meu namorado, que serão sempre o meu porto de abrigo, obrigada pelo carinho e motivação ao longo deste percurso, que nem sempre foi fácil.

Ao meu orientador, Professor Doutor José Custódio, pela sua disponibilidade e interesse em ajudar-me sempre. Muito obrigada!

A toda a equipa da Farmácia Central de Pereira, nunca terei palavras suficientes para agradecer tanto carinho, disponibilidade e conhecimentos que levo comigo para toda a vida. Obrigada Dra. Catarina Lopes, Dra. Inês Gonçalves, Dra. Isabel de Almeida, Técnica de Farmácia Leonor Ferreira e Dra. Rita de Almeida.

A todos aqueles que durante estes últimos anos me ajudaram nesta caminhada, o meu agradecimento. Vocês sabem quem são!

Muito obrigada!

***“Eu sei que o meu trabalho é uma gota no oceano,  
mas sem ele o oceano seria menor”***

Madre Teresa de Calcutá

## ÍNDICE

### Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

INTRODUÇÃO.....	9
ENQUADRAMENTO – FARMÁCIA CENTRAL .....	10
ANÁLISE SWOT .....	10
PONTOS FORTES.....	11
Localização da Farmácia Central.....	11
Equipa e o acompanhamento permanente ao utente.....	11
Fidelização dos utentes .....	11
Variedade de serviços prestados .....	12
Preparação Individualizada da Medicação.....	12
PONTOS FRACOS.....	13
Espaço limitado .....	13
Aconselhamento de dermocosmética e Preparações de Uso Veterinário .....	13
OPORTUNIDADES.....	14
Formação contínua.....	14
Envolvimento nas mais diversas atividades .....	14
Preparação de manipulados e soluções extemporâneas .....	14
Contacto com o público.....	15
AMEAÇAS.....	15
Interpretação das receitas manuais .....	15
Medicamentos em rutura de stock.....	16
Cursos não creditados .....	16
Uso não racional dos medicamentos .....	17
INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA.....	18
Caso Prático I.....	18
Caso Prático II.....	18
Caso Prático III.....	19
Caso Prático IV .....	19
Caso Prático V .....	20
Caso Prático VI.....	20
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	22
BIBLIOGRAFIA .....	23

### Parte II – Monografia “Utilização de Canábis em Oncologia”

Resumo .....	25
Abstract .....	25

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	26
INTRODUÇÃO.....	27
SISTEMA ENDOCANABINÓIDE .....	28
$\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol.....	30
Canabidiol.....	30
Recetores Canabinóides .....	31
Mecanismos anticancerígenos e ações cancerígenas dos canabinóides.....	34
Tratamento da Dor.....	36
Regulação do Apetite .....	39
FÁRMACOS NO MERCADO .....	40
Cancro do pulmão .....	42
Cancro da mama.....	43
Cancro do pâncreas.....	43
CONCLUSÃO .....	45
BIBLIOGRAFIA .....	46

# Parte I

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

### Farmácia Central - Pereira





## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

**MICF:** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM:** Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

**MSRM:** Medicamento Sujeito a Receita Médica

**SWOT:** *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**VALORMED:** Sociedade Gestora de Resíduos e de Embalagens e Medicamentos, Lda.

## INTRODUÇÃO

O presente relatório foi elaborado no âmbito do Estágio Curricular, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), realizado na Farmácia Central, decorrido entre o dia 10 de janeiro e o dia 2 de julho de 2022, sob a orientação da Dra. Catarina Lopes.

Este estágio tem como principal objetivo preparar os estudantes para um futuro profissional em farmácia comunitária, sendo um período de elevada importância na formação académica, uma vez que permite o contacto com a realidade profissional, possibilitando a aplicação dos conhecimentos teóricos e teórico-práticos anteriormente adquiridos. O farmacêutico deve corresponder a todas as exigências, desenvolvendo competências de natureza científica e técnica, tendo a capacidade de executar as tarefas e os desafios propostos com ética, responsabilidade, rigor, eficiência, autonomia e espírito crítico.

O seguinte relatório de estágio pretende descrever as atividades realizadas, os conhecimentos adquiridos, as principais dificuldades e exemplos de casos práticos vivenciados neste período, que senti que tiveram maior contributo e maior interesse na minha atividade profissional. Inclui uma análise baseada nos pontos fortes, fraquezas, oportunidades e ameaças (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats - SWOT*).

## ENQUADRAMENTO – FARMÁCIA CENTRAL

A Farmácia Central localiza-se no Largo Dr. Abílio de Magalhães Mexia, na Vila de Pereira, concelho de Montemor-o-Velho, sob a direção técnica da Dra. Rita Nunes de Almeida. Apresenta uma equipa dinâmica, composta por 5 elementos, das quais 4 farmacêuticas e uma técnica de farmácia. A farmácia funciona de Segunda-feira a Sábado, sendo que durante a semana no período das 9h-13h e das 14h-20h, e ao Sábado das 9h-13h e das 15h-19h.

Dispõe de uma zona de atendimento com três postos distintos, um gabinete de utente, escritório, zona de receção de encomendas, armazém e laboratório, de modo a responder às mais variadas necessidades dos utentes, encontrando-se os medicamentos organizados por fórmula farmacêutica e por marca/genérico.

O sistema informático utilizado na farmácia, é o *Sifarma*, muito intuitivo e prático. Apresenta várias informações essenciais para um atendimento completo, desde a criação e a manutenção das fichas de utentes, informações técnicas e científicas, permitindo ainda a gestão de encomendas e *stocks*, entre outras funcionalidades fundamentais.

## ANÁLISE SWOT

No seguinte esquema, encontram-se os pontos considerados na análise SWOT.



## **PONTOS FORTES**

### **Localização da Farmácia Central**

A Farmácia Central, localizada na zona histórica da Vila de Pereira, apresenta uma localização central e privilegiada. Situa-se numa zona de passagem, junto ao apeadeiro, de zonas comerciais e da urbanização da Quinta de São Luíz. Nesta zona verifica-se uma heterogeneidade da população, permitindo-me um contacto com públicos de diversas faixas etárias e distintas necessidades. Salienta-se que a farmácia é única nesta vila e nas populações mais próximas não existe nenhuma.

### **Equipa e o acompanhamento permanente ao utente**

Sem dúvida, um dos pontos mais fortes da Farmácia Central é a equipa, que considero coesa, dinâmica, comunicativa, com capacidade de partilha de conhecimentos e espírito de entreajuda, trabalhando em conjunto em prol do utente e da saúde pública, mantendo o correto exercício da profissão. Durante o estágio, perante todas as minhas dificuldades e receios, senti que em todos os momentos tive o apoio de todas as profissionais, que se dedicaram sempre a esclarecer as minhas dúvidas, transmitindo-me segurança e confiança. Nesta equipa, as capacidades individuais de cada um acrescentam valor ao grupo e à farmácia.

### **Fidelização dos utentes**

Num atendimento, a comunicação e o esclarecimento são fundamentais, que são aprimorados quando é conhecido o historial medicamentoso do utente, quais as suas patologias e as suas necessidades.

O aspeto mais importante é a satisfação dos utentes e a priorização das suas necessidades. Por exemplo, quando não existe em *stock* o produto pretendido pelo utente. Neste caso, o profissional de imediato enceta todos os esforços para que este venha o mais breve possível, fazendo uma reserva através do sistema ou ligando diretamente para o fornecedor. Desta forma, está a contribuir para a adesão do utente à terapêutica e para o uso racional do medicamento, respeitando as suas escolhas e as suas necessidades.

O atendimento personalizado e cuidado que se pratica nesta farmácia, a simpatia, a escuta ativa e a comunicação com os utentes, permitem ao longo do tempo criar laços afetivos com estes, fidelizando-os e promovendo a confiança no seu farmacêutico.

## **Variedade de serviços prestados**

Com uma população heterogénea, onde existem utentes de todas as faixas etárias, os serviços prestados são variados e muito importantes, desde a medição da tensão arterial, a glicémia e colesterol, a preparação individualizada da medicação, a administração de injetáveis e vacinas e a promoção diversos rastreios.

Destaca-se ainda a existência de consultas de nutrição e podologia, por profissionais da área, em que o utente, por marcação, poderá usufruir desses serviços. O farmacêutico pode funcionar como um elo de complementaridade entre o profissional da respetiva área e o utente, apoiando no aconselhamento de produtos e na verificação de possíveis interações com a medicação.

Neste período de pandemia em que vivemos, a Farmácia Central apresenta um papel fundamental na comunidade, na realização de testes à COVID-19, contribuindo para uma menor taxa de contágios e apoiando rastreios em locais de trabalho, escolas e lares. Para além disso, a Farmácia Central apoia a dispensa de medicamentos hospitalares, através do Programa de Entrega de Medicamentos em Proximidade, desde o início da pandemia, evitando assim que os doentes se desloquem ao hospital para a obtenção dos medicamentos, como é o caso de medicação para fins oncológicos, reumatologia e imunodeficiências. Este processo de dispensa carece dos dados de identificação do utente e do profissional que a realiza, como o número da carteira profissional e realiza-se através do *Sifarma.Clinico*.

Também a VALORMED, é um serviço de extrema importância existente na farmácia. Este sistema de gestão de resíduos corresponde à recolha e tratamento dos resíduos dos medicamentos, evitando que estes estejam "acessíveis" como qualquer outro resíduo urbano. Desta forma, contribui para a preservação do ambiente e proteção da saúde pública. Ao longo do estágio, senti que a grande maioria das pessoas estão sensibilizadas e percebem o conceito deste serviço.

## **Preparação Individualizada da Medicação**

Um dos serviços essenciais que a farmácia dispõe é a preparação individualizada da medicação, que consiste na utilização de caixas dispensadoras, que permitem ao farmacêutico fazer a organização da medicação do utente com o intuito de o auxiliar a gerir melhor a sua medicação. Este serviço contribui para assegurar a utilização correta, segura e efetiva do medicamento, que é uma das funções prioritárias do farmacêutico, e é especialmente importante em doentes polimedicados, idosos, doentes crónicos, com dificuldade no processo de uso de medicamentos (ex.: confundam/esqueçam os medicamentos e as posologias) e com

regimes terapêuticos muito complexos [1].

A caixa da medicação é preparada semanalmente, dividida pelas principais refeições, e os medicamentos são corretamente acondicionados de modo a não haver qualquer tipo de degradação e/ou perda da medicação. Este processo requer ainda registos, sendo realizada uma verificação por uma segunda profissional, para que não ocorra qualquer tipo de erro. Este serviço é, assim, fundamental e contribui para a adesão à terapêutica e para o uso racional do medicamento.

## **PONTOS FRACOS**

### **Espaço limitado**

A farmácia dispõe de um espaço remodelado, modernizado, organizado e dinâmico, existindo três zonas de atendimento distintas que, durante grande parte do tempo, se encontram simultaneamente em funcionamento. Um atendimento deve carecer de alguma privacidade e personalização, e para isso, os balcões devem apresentar uma distância adequada para o efeito, de modo a que as pessoas se concentrem no atendimento e sintam confiança no farmacêutico, não se envolvendo em conversas com os restantes utentes na farmácia. Um ponto que considero que deveria ser melhorado é a distância entre os postos de atendimento.

### **Aconselhamento de dermocosmética e Preparações de Uso Veterinário**

Uma das principais dificuldades durante o estágio, foi o aconselhamento de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM). O MICF dá-nos preparação teórica, mas o momento do aconselhamento por vezes poderá ser bastante complexo, devido à variedade de produtos, marcas e especificidades dos produtos existentes para a mesma situação. Para uso humano, deparei-me principalmente com algumas dificuldades de aconselhamento a nível de produtos dermocosméticos.

Também as preparações de uso veterinário, por vezes foram um desafio. Uma vez que a farmácia se insere numa zona rural, foram várias as vezes que me foram solicitados produtos para galinhas, bovinos e animais domésticos. Tal como nos medicamentos para uso humano, existe também uma priorização da medicação correta. Sem dúvida, uma das lacunas do MICF é a falta de preparação nesta área. No entanto, considero que ao longo do estágio adquiri conhecimentos e competências sobre a grande parte dos produtos veterinários e as suas especificidades.

## **OPORTUNIDADES**

### **Formação contínua**

Ao longo do estágio, tive o privilégio de assistir a diversas formações de MNSRM, que me foram extremamente úteis no aconselhamento, melhorando assim a minha *performance*. Foi possível assistir a formações de produtos como o Dextazin<sup>®</sup>, Telfast<sup>®</sup>, Dulcosoft<sup>®</sup>, Nurofen<sup>®</sup>, entre outros. Aprendi, assim, os conceitos base comuns à maioria das marcas, bem como conceitos específicos e inovadores que cada marca oferece.

### **Envolvimento nas mais diversas atividades**

Durante o estágio foi-me proporcionada uma dinâmica constante. Tive a possibilidade de participar nas mais diversas tarefas e assim ter uma noção mais abrangente de todos os processos realizados numa farmácia comunitária. Para além do atendimento ao público, participei na receção e realização de encomendas, gestão de *stocks*, processos inerentes a devoluções, regularização de notas de crédito, preparação de manipulados, assim como a verificação do receituário e faturação.

### **Preparação de manipulados e soluções extemporâneas**

Ao longo do tempo a preparação de manipulados em farmácia comunitária foi diminuindo. Contudo, por vezes ainda são prescritas algumas preparações, nomeadamente quando existe uma necessidade de adaptação da terapêutica, caso não exista disponível no mercado uma alternativa que satisfaça os requisitos face à substância ativa, dose adaptada à indicação terapêutica e características metabólicas do utente, intolerância a um ou mais componentes da fórmula industrial, forma farmacêutica viável ou adesão à terapêutica.

A manipulação de medicamentos consiste na preparação de medicamentos na farmácia, mediante prescrição médica e segundo as Normas Gerais das Boas Práticas de Farmácia e as “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar”, fazendo uso da mais atual informação científica [2].

À semelhança da preparação individualizada da medicação, também a preparação de manipulados exige uma verificação cruzada e o preenchimento de documentação, devidamente assinada e datada pelas duas profissionais envolvidas no processo. Tive a oportunidade de perceber o processo de preparação de alguns manipulados, desde a gestão das matérias-primas, preenchimento da documentação, à sua preparação, como são os casos da vaselina

salicilada a 10%, solução alcoólica a 60% de ácido bórico à saturação e pomada de dinitrato de isossorbido.

## **Contacto com o público**

O contacto com o público, no meu ponto de vista, é uma oportunidade e por vezes poderá ser um grande desafio que nos permite evoluir em diversos sentidos, não só profissionalmente, como pessoalmente. O farmacêutico, desempenha um papel fundamental junto do utente, esclarecendo dúvidas, aconselhando e incentivando a ter estilos de vida saudáveis, participando no acompanhamento farmacoterapêutico, com o objetivo de garantir a adesão à terapêutica, promoção da saúde pública e uso racional do medicamento. Para cada utente é preciso ajustar a linguagem e selecionar a informação a disponibilizar, dependendo da faixa etária e necessidades apresentadas. O farmacêutico, muitas vezes, é o primeiro profissional de saúde que o utente procura quando precisa de cuidados de saúde, e como profissional na linha da frente, é preciso ter a capacidade de ouvir e esclarecer as dúvidas da pessoa que temos em frente, dado que uma boa comunicação pode contribuir para a adesão à terapêutica por parte do doente. Durante o meu estágio, senti que por vezes, os utentes ficavam reticentes a ser atendidos por mim, como estagiária, e percebi ao longo do tempo que a confiança no meu próprio trabalho e no modo como comunico e adapto o diálogo consoante o tipo de utente que estou a atender, acabo por conquistar a sua confiança.

## **AMEAÇAS**

### **Interpretação das receitas manuais**

Atualmente, as prescrições são eletrónicas, no entanto, em situações excecionais verifica-se a utilização das receitas manuais, tendo que ser assinalado o motivo da exceção na respetiva receita, como a falência informática, inadaptação do prescritor, prescrição ao domicílio ou até 40 receitas por mês [3].

Ao confrontarmos-nos com estas receitas na farmácia, devemos ter em atenção diversos aspetos: as receitas não podem conter rasuras, caligrafias diferentes e não podem ser prescritas com canetas diferentes ou a lápis, sendo motivos para a não participação das receitas. Deve verificar-se ainda a presença do símbolo dos 40 anos do serviço nacional de saúde, pois caso este não esteja presente, a receita não é aceite, devendo ainda confirmar-se sempre a presença das vinhetas do médico prescritor e do local de prescrição. Uma dificuldade sentida na maioria das vezes, foi a interpretação correta da receita, devido à



caligrafia do médico prescriptor, pelo que, considero uma mais valia as receitas eletrónicas, diminuindo erros relativos ao medicamento prescrito, respetiva dosagem e posologia.

### **Medicamentos em rutura de stock**

Diversos medicamentos exigem uma gestão cautelosa por parte da farmácia, devido à sua indisponibilidade. Por vezes, existem medicamentos que devido a questões relacionadas com a sua produção no laboratório de origem não estão disponíveis nas quantidades pretendidas, sendo sujeitos a controlo, e tendo a farmácia direito a uma quota semanal ou mensal. Esta falta de medicamentos pode ser preocupante, sobretudo em situações que existem várias pessoas a necessitar do mesmo medicamento, o que obriga a farmácia a ter uma gestão cuidada, de modo a que todos os utentes que necessitam tenham acesso em tempo útil. A fim de compensar um pouco esta situação, foi criado um mecanismo de envio de alguns medicamentos urgentes, denominada Via Verde do Medicamento.

Também os medicamentos esgotados são um obstáculo com que nos deparamos diariamente, que por vezes pode ser uma situação difícil de contornar se não existir outra opção, como por um exemplo um medicamento genérico. Muitas das vezes, as pessoas têm preferência por um determinado laboratório ou marca, e se forem idosos e/ou polimedicados, a mudança de laboratório ou marca pode fazer toda a diferença, pelo simples facto de a cartonagem ser diferente. Cabe ao farmacêutico nestas situações aconselhar o utente, explicando as diferenças entre medicamentos genéricos e de marca, explicar que por vezes os laboratórios por algum motivo param a produção e daí na farmácia não existem medicamentos disponíveis, e que até poderá ser uma situação temporária. O importante nestas situações é o utente nunca suspender a sua medicação e, caso o farmacêutico não tenha outra opção terapêutica, encaminhar o utente ao médico em tempo útil.

### **Cursos não creditados**

Uma das grandes ameaças à profissão é a existência de cursos não creditados, como os cursos de técnicos auxiliares de farmácia, que são de curta duração e onde não existem bases de aconselhamento nem de conhecimento relativos à profissão.

A possibilidade destes profissionais, sem formação específica, poderem prestar aconselhamento de qualidade e rigor, coloca em causa toda a idoneidade e profissionalismo em que os Farmacêuticos trabalham diariamente, podendo lesar a imagem de confiança junto dos utentes.

Saliento que o MICF, um curso de 5 anos, nos permite adquirir conhecimentos

científicos e técnicos profundos em diversas áreas, impossíveis de adquirir em curtos períodos de tempo.

### **Uso não racional dos medicamentos**

Uma das situações mais preocupantes que nos deparamos no dia-a-dia no contexto de atendimento, é a falta de noção que muitas vezes as pessoas têm relativamente aos medicamentos e de como devem respeitar aquilo que foi prescrito pelo médico e indicado pelo farmacêutico aquando da dispensa.

Apesar dos MNSRM não exigirem prescrição médica, acarretam riscos tal como os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), pelo que é fundamental prestar um aconselhamento claro e inequívoco ao utente. O recurso a estes medicamentos faz-se com o objetivo de aliviar, prevenir e tratar doenças com pouca gravidade.

Numa situação no decorrer do estágio, um senhor, de aproximadamente 50 anos, que teve um acidente vascular cerebral no ano passado, tomava antes desse acontecimento atorvastatina 20mg. Após esse acontecimento, o médico prescreveu uma dosagem superior, 80mg, no entanto, o senhor ao fazer análises regularmente verificou que os valores relativos ao colesterol estariam dentro dos valores estipulados, e assim dirigiu-se à farmácia indicando que não queria o de 80mg (para o qual tinha receita), mas sim o de 20mg porque considerava já não precisar da dosagem mais elevada. Perante esta abordagem, foi explicado ao senhor que deveria manter a dosagem de 80mg, tal como o médico indicou, devido ao acidente vascular cerebral que teve recentemente e assim não seria viável descer a dosagem mesmo que os valores estivessem bem, para além de que não tinha a receita da dosagem que pretendia. Com este exemplo, pretendo mostrar que muitas vezes as pessoas automedicam-se e tomam medicamentos que não lhes foram prescritos para aquela situação concreta ou que tinham em casa por algum motivo, o que é uma ameaça, considerando assim que a sensibilização para o uso racional dos medicamentos é fundamental.

## INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA

### Caso Prático I

Senhor António, 61 anos, dirige-se à farmácia com queixas de diarreia recorrente, desde há um dia. Relaciona com o facto de ter tido uma exposição prolongada ao sol. Não apresenta mais nenhum sintoma, como vómitos, náuseas, dores abdominais ou na cabeça e corpo. Indica não estar a ingerir muitos líquidos. Precisa de algo com eficácia imediata dado que irá viajar de carro.

**Indicação Farmacêutica:** Em primeiro lugar, deverá ingerir bastantes líquidos, para não correr o risco de desidratação, que poderia assim agravar o quadro. Recomendei o Imodium Rapid®, dado que contém Cloridrato de Loperamida e, tem uma ação imediata, podendo tomar até 8 comprimidos orodispersíveis em 24 horas, pelo que deverá fazer dois de imediato, assim como tomar um comprimido após cada dejeção diarreica. De modo a restabelecer a flora intestinal, poderá fazer o Boulactis plus®, uma saqueta por dia, constituído por simbióticos e vitaminas. Os simbióticos, combinam bactérias habitantes do intestino humano que melhoram o estado geral do organismo e fibras alimentares que permitem a sua sobrevivência e proliferação. As vitaminas, contribuem para o normal metabolismo produtor de energia. Complementando, ainda a terapêutica, o utente poderá ainda fazer o Dioralyte®, de modo a repor os eletrólitos. A nível alimentar, deverá evitar a ingestão de gorduras.

### Caso Prático II

João, 16 anos, apresenta-se na farmácia, queixando-se que cada vez tem mais borbulhas e pontos negros na cara, principalmente na zona do nariz e testa (zona T), piorando quando usa mais tempo a máscara facial. Pede algum creme, indica ainda que nunca utilizou qualquer tipo de produtos para esta situação e que está a afetar a sua auto-estima.

**Indicação Farmacêutica:** Verifica-se que o João apresenta acne retencional, ou seja, comedões fechados e abertos (pontos negros), devido à acumulação de sebo próprio da idade, não apresentando lesões inflamatórias. Como o João não tem uma rotina de limpeza da pele, aconselhou-se inicialmente uma lavagem com um gel de limpeza de manhã e à noite, que irá remover a oleosidade, principalmente na zona T. Em seguida, deve aplicar um creme que ajude a controlar o aparecimento de novas lesões retencionais, assim recomendei o creme da Bioderma Sebium®. Para concluir, deverá aplicar um protetor solar com fator de proteção 50+ e não comedogénico, que evitará o escurecimento das manchas. De salientar, que não deve espremer as borbulhas e pontos negros, de modo a não existir qualquer risco de infeção

e a formação de cicatrizes. Como apresenta borbulhas, não aconselhei um esfoliante físico, no entanto, poderá fazer 1 a 2 vezes por semana uma máscara seborreguladora para controlar o excesso de oleosidade.

### **Caso Prático III**

D. Maria, 51 anos, pede aconselhamento farmacêutico para uma situação de desconforto e dor anal, assim como algum ardor e prurido, que julga ser hemorróidas, indica que ultimamente anda obstipada e que esta situação é cada vez mais recorrente. Não está a fazer nenhuma medicação para a circulação.

**Indicação Farmacêutica:** A nível não farmacológico, deverá ingerir bastante água e fibras, evitar o consumo de álcool, café e picantes (que podem aumentar a irritação local) e evitar estar muito tempo sentada na sanita. Deve realizar os chamados “banhos de assento” com água fria, podendo ainda usar sacos de gelo por reduzidos períodos, com especial cuidado, de modo a não queimar. A nível farmacológico poderá fazer o Daflon<sup>®</sup> 1000mg, cuja composição consiste em 90% de diosmina, e 10% de flavonóides expressos em hesperidina. Deverá tomar 1 comprimido 3 vezes ao dia, durante um período de 4 dias, nos três dias seguintes deverá tomar um comprimido de manhã e um à noite, por fim, deverá tomar um por dia até terminar a caixa. Para aplicação tópica, a D. Maria, poderá aplicar o Faktu<sup>®</sup>, que contém um anestésico local, que ajudará a aliviar a dor e diminuição da inflamação. Aconselhei ainda uma solução de lavagem anal, NeoFitoroid<sup>®</sup>, com função protetora e lenitiva, à base de complexos moleculares vegetais, específico para a zona anal e perianal. Ajuda a combater a dor, ardor e o prurido, tendo funções antioxidantes, mucoadesivas, refrescantes e protetora (criando um ambiente desfavorável à proliferação de microorganismos), que deverá utilizar após cada evacuação. Para finalizar, poderá utilizar umas toalhetas de limpeza suaves, que substituem o papel higiénico, pois este pode aumentar a irritação local.

### **Caso Prático IV**

Rita, 30 anos, urina frequentemente (disúria) e tem sensação de peso no baixo ventre, começou com estes sintomas no dia anterior. Em resposta às questões, indicou que não urinou sangue nem sente dor ao urinar. Não tem febre nem outros sintomas.

**Indicação Farmacêutica:** Verifica-se que se trata de uma infeção do trato urinário aguda, não complicada ou cistite. Pelo que deve ingerir bastantes líquidos. Fazer um suplemento natural, Cis-control stop<sup>®</sup>, em saquetas, que contém ativos vegetais e probióticos, desde

Proantocianidinas (extratos de arando vermelho), que tem ação bacteriostática, ligando-se à E. Coli, ajudando na excreção do trato urinário, não permitindo que esta adira à parede do trato. Para além disso, tem D-Manose, que atua em todo o trato urinário, tendo afinidade para as bactérias, diminuindo assim a sua aderência ao urotélio. Deve ainda utilizar um gel íntimo de lavagem, com um pH adequado à zona vaginal.

### **Caso Prático V**

Um utente habitual da farmácia, Sr. Francisco, 60 anos, que fazia há já algum tempo um suplemento alimentar para o colesterol, Arkocolesterol plus<sup>®</sup>, indica que há uns tempos atrás tinha os valores controlados e ultimamente com a alteração da formulação já não estão. De salientar que apresentou reações adversas às estatinas anteriormente.

**Indicação Farmacêutica:** Este suplemento, Arkocolesterol plus<sup>®</sup>, tem Monacolina K, é uma molécula natural que inibe, pelo mesmo efeito de classe das estatinas, uma das enzimas integrantes do processo de síntese do colesterol, diminuindo assim a sua produção. Esta molécula está presente na levedura de arroz vermelho, aconselhada nas situações em que as pessoas têm reações adversas às estatinas. O Sr. fazia o suplemento contendo 10mg de Monacolina K, no entanto, devido a uma alteração regulamentar a nível de suplementos alimentares, este passou então a ter apenas 3mg de Monacolina K, daí já não se obter o efeito inicial e pretendido. Nesta situação e como tem historial de reação adversas às estatinas, encaminhámos o Sr. Francisco ao médico, para que seja avaliado e prescrito um novo tratamento adequado a este utente.

### **Caso Prático VI**

D. Catarina, de 55 anos, desloca-se à farmácia para vir buscar a sua medicação habitual, queixando-se que sente as pernas muito cansadas, inchadas, principalmente ao fim do dia. Por vezes tem algum formigueiro, indicando que passa muito tempo de pé no trabalho. Não toma qualquer tipo de medicação para a circulação sanguínea.

**Indicação Farmacêutica:** Para esta situação, foram recomendadas medidas não farmacológicas que vão complementar as medidas farmacológicas. É importante a ingestão de água, evitar estar muito tempo na mesma posição, evitar fontes de calor junto das pernas, não cruzar as pernas, utilizar vestuário largo e confortável, assim como calçado adequado, fazer exercício físico, evitar alimentos que aumentem a congestão venosa, como o café e especiarias, assim como o tabaco e elevar as pernas sempre que possível (principalmente à noite). Deverá

utilizar meias de compressão adequadas, pois a sua atividade profissional obriga-a a ficar muito tempo em pé. As meias de compressão são tradicionalmente usadas para ajudar na circulação do sangue nas pernas, já que proporcionam uma pressão consistente nas pernas, melhorando o retorno venoso e minimizando o edema (inchaço) nas pernas. Para esta situação particular, umas meias de compressão média (22mmHg) serão o indicado.

A nível farmacológico deve utilizar Venosmil<sup>®</sup>, que é um gel que deve ser aplicado duas vezes por dia, massajando ligeiramente as pernas, deverá aplicar de manhã e à noite, salientando que se não tiver oportunidade de o fazer de manhã, deve fazer sempre antes de dormir. O Daflon<sup>®</sup> 1000mg, deve tomar um por dia, à base de bioflavonóides, indicado para dores nas pernas e doença venosa crónica, promovendo a circulação sanguínea e trata os sintomas de doença venosa, como a sensação de pernas pesadas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluindo o estágio na Farmácia Central, sinto que não poderia ter tido outra opção relativamente ao local de estágio, esta experiência permitiu uma aprendizagem constante e a aquisição de conhecimentos e ferramentas fundamentais para o meu futuro. O crescimento não foi só profissional, foi também pessoal. O contacto com os utentes e as profissionais da Farmácia Central diariamente, fez-me conquistar a confiança, saber escutar, desenvolver as minhas competências comunicativas e muitas vezes a refletir, colocando as emoções de lado, tendo sempre como objetivo ajudar os outros, em todos os sentidos.

Aqui, encontrei uma equipa fantástica, onde as minhas dificuldades foram todos os dias transformadas em aprendizagem e conhecimento. Um dos principais obstáculos, foi sem dúvida o aconselhamento de MNSRM, como referido na análise SWOT, mas ao mesmo tempo, são também as situações mais desafiadoras e que nos fazem sair da nossa zona de conforto, pois dão-nos mais ferramentas e conhecimentos para o futuro.

Com esta experiência, reforcei ainda mais a ideia importantíssima que o Farmacêutico ocupa na sociedade, que é muitas vezes o primeiro profissional de saúde que o utente procura quando precisa de cuidados, promovendo a saúde e o uso racional do medicamento. Para além do atendimento, que é a atividade principal em farmácia comunitária, participei em todas as atividades de *back-office*, desde processos de gestão a preparação de manipulados, percebendo todo o mecanismo e dinâmica de uma farmácia comunitária.

Assim, considero que faz todo o sentido este estágio curricular no fim do MICF, em que ao longo dos 5 anos conquistámos ferramentas teóricas e teórico-práticas, para neste momento colocar em prática, no entanto, sinto que algumas das temáticas deveriam ser mais aprofundadas, como é o caso do aconselhamento.

## **BIBLIOGRAFIA**

[1] - Ordem dos Farmacêuticos (2018). Norma Geral para a Preparação Individualizada da Medicação. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf) [Consultado a 25/04/2022]

[2] – INFARMED. Medicamentos Manipulados, Âmbito de Aplicação. Lisboa, Portugal – 2005. ISBN: 972-8425-66-X. [Consultado a 05/05/2022]

[3] - INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispensa\\_/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa_/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790) [Consultado a 08/05/2022]



## **Parte II**

### **Monografia**

#### **“Utilização de Canábis em Oncologia”**

## **Resumo**

O cancro é uma doença que provoca elevada morbidade e mortalidade. Os sintomas associados ao tratamento são muitas vezes incapacitantes, como a dor neuropática, náuseas, vómitos, perda de apetite e quadros depressivos. Aliado a esta problemática, muitas vezes os tratamentos convencionais não são eficazes, o que faz os doentes procurarem novas terapêuticas com resultados promissores. E aí, aparece o crescente interesse pelos canábis. Utilizados há bastantes anos no tratamento de diversas patologias, têm sido investigados na área oncológica, tendo-se obtido resultados promissores. Os canabinóides por possuírem um vasto leque de propriedades, como as anticancerígenas e pelo facto de já existirem alguns fármacos no mercado, são assim o objetivo deste trabalho.

**Palavras-chave:** canabidiol, canabinóides, canábis, cancro, dor, sistema endocanabinóide.

## **Abstract**

Cancer is a disease that causes high morbidity and mortality. Symptoms associated with the treatment are often disabling, such as neuropathic pain, nausea, vomiting, loss of appetite and depression. Allied to this problem, conventional treatments are often not effective, which makes patients look for new therapies with promising results and therefore the interest in the therapeutic use of cannabis is in growing development. Used for many years in the treatment of various pathologies, this plant has been investigated in the oncology area, with promising results. Cannabinoids, having a wide range of properties, such as the anticancer and the fact that there are already some drugs on the market, are thus the aim of this review.

**Keywords:** cannabidiol, cannabinoids, cannabis, cancer, pain, endocannabinoid system.

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

**DNA** – Ácido Desoxirribonucleico

**EMA** – Agência Europeia do Medicamento

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**THC** –  $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol

## INTRODUÇÃO

Por ano cerca de 10 milhões de pessoas são diagnosticadas com cancro em todo o mundo. Esta doença que mais mortalidade provoca no mundo, é caracterizada pela rápida proliferação de células anormais que crescem para além dos seus limites habituais. A transformação do tumor é um processo de várias fases que começa após o dano do Ácido Desoxirribonucleico (DNA), levando a mutações, defeitos no ciclo celular e inibição da apoptose [1], [2].

A dor derivada do cancro é muitas vezes um dos fatores mais desafiantes a tratar e o mais debilitante entre os sintomas que podem ser vivenciados pelos doentes. O alívio inadequado da dor está associado à diminuição da qualidade de vida. O tratamento convencional para a dor oncológica moderada a intensa envolve regularmente o uso de opióides [3]. Os doentes para além da dor, procuram terapias alternativas para o tratamento da sintomatologia, como as náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, ansiedade, depressão, insónia, anorexia e falta de apetite [4].

Embora existam diversos tratamentos como a cirurgia, radioterapia e quimioterapia, que podem ser utilizadas isoladamente ou em combinação, os resultados nem sempre são promissores e daí a procura de tratamentos alternativos. A utilização medicinal da *Cannabis sativa L.*, comumente designada por canábis, poderá ser uma nova janela de oportunidade no tratamento de diversos tipos de cancro e da sintomatologia associada.

Aproximadamente 540 substâncias químicas estão presentes nas plantas de canábis, incluindo os canabinóides, componentes ativos da planta *Cannabis sativa L.* [5]. Dos mais de 100 canabinóides produzidos dentro da planta, os mais relevantes são o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), que é o mais abundante e o principal responsável pelas propriedades psicoativas da *Cannabis Sativa L.*, e o Canabidiol, que não possui atividade psicoativa, o que apresenta vantagens a nível clínico [6], [7]. Os canabinóides eram usados há séculos na medicina antiga como remédios terapêuticos para uma variedade de condições, antes de serem estigmatizados devido aos seus efeitos psicoativos [8], [9].

Existe uma necessidade emergente na procura de novas terapêuticas, que sejam mais eficazes, com menos efeitos adversos e menos invasivos, obtendo-se sobretudo uma maior taxa de sobrevivência e melhoria da qualidade de vida dos doentes. Assim, existem evidências sustentadas de que o uso dos canabinóides é benéfico para o tratamento da dor crónica, dado que possuem diferentes propriedades [10].

## SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

O sistema endocanabinóide é um sistema molecular/biológico complexo distribuído por todo o corpo, composto pelos canabinóides endógenos, recetores canabinóides clássicos e enzimas metabólicas [3], [6].

Fitocanabinóides, endocanabinóides e canabinóides sintéticos, são as três principais categorias de canabinóides, sendo os fitocanabinóides produzidos por plantas e os endocanabinóides produzidos pelos mamíferos [11]. Os endocanabinóides são lípidos utilizados como moléculas sinalizadoras bioativas por diferentes células. Os principais endocanabinóides são a N-araquidonoil-etanolamina, também conhecida como anandamida e o 2-araquidonoilglicerol, sintetizados a partir do ácido araquidónico [12]. A anandamida é hidrolisada pela enzima amida hidrolase de ácidos gordos, enquanto que o 2-araquidonoilglicerol é degradado predominantemente, embora não exclusivamente, pela monoacilglicerol lípase [13]. A anandamida é um agonista parcial dos recetores canabinóides tipo 1 e tipo 2, enquanto que o 2-araquidonoilglicerol é um agonista total [14].

Mais de 100 canabinóides foram isolados da planta *Cannabis sativa L.* que derivam do ácido canabigerólico e diferem principalmente na forma como esse precursor é ciclizado [15]. São altamente lipofílicos, possuindo um elevado volume de distribuição e são metabolizados no fígado pelas isoenzimas do CYP450 [5]. Terpenóides, flavonóides, ácidos gordos, aminoácidos, açúcares e vitaminas são os outros constituintes químicos comuns isolados da *Cannabis sativa L.* [11].

No grupo dos fitocanabinóides, destacam-se o THC, o canabidiol e o canabinol. Devido aos seus efeitos psicoativos, o THC é o mais conhecido [1], [15], [16]. Evidências sustentam que o THC e o canabidiol têm melhor atividade anticancerígena comparativamente aos outros endocanabinóides [15].

Os terpenos compartilham um precursor biológico com os fitocanabinóides e apresentam propriedades terapêuticas únicas que podem contribuir para os efeitos dos medicamentos à base de cânabis. Podem inibir os efeitos psicoativos do THC, aumentando os seus efeitos terapêuticos, assim como o aumento do potencial medicinal no tratamento da dor, inflamação, depressão, ansiedade, adições e cancro. É possível que existam mais de 200 terpenos na cânabis, como o limoneno, linalol e  $\beta$ - mirceno [17].

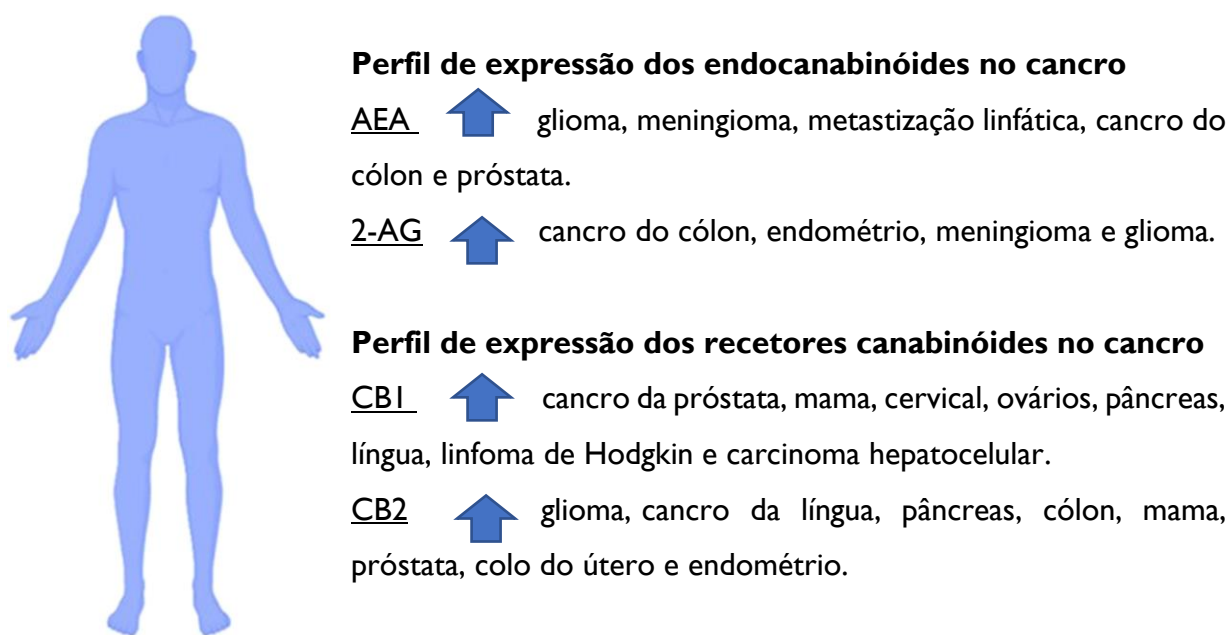
O “efeito entourage” refere-se ao efeito cooperativo entre os vários constituintes da cânabis, pelo qual o efeito terapêutico dos outros constituintes pode contribuir para o efeito terapêutico geral dos principais fitocanabinóides, ou seja, THC e canabidiol [14], [18].

O envolvimento do sistema endocanabinóide nas funções fisiológicas e no estado

patológico das doenças tem permitido o desenvolvimento de fármacos à base de canabinóides mais eficazes e seguros [6]. O sistema endocanabinóide humano modula múltiplos processos fisiológicos principalmente através da ativação dos recetores canabinóides do tipo 1 e 2 [16]. Os canabinóides variam de acordo com a sua afinidade para interagir com os recetores canabinóides [12]. São amplamente expressos em células cancerígenas, bem como em células normais [14].

O aumento da expressão de endocanabinóides é considerada uma resposta anticancerígena interna do organismo. Na Figura 1, encontra-se um esquema relativo ao perfil de expressão de endocanabinóides em diferentes tipos de cancro [12].

Este sistema modula o sistema imunológico, inflamação, dor/analgesia, resposta ao stress, emoções/humor, função cognitiva, memória, homeostase do trato gastrointestinal, homeostase energética e regulação do metabolismo de lípidos e glicose, desenvolvimento embriológico, o ciclo de vida e morte celular, controlo de células cancerígenas, citoproteção, neurotransmissores, neuroproteção, plasticidade neural e muitos outros [14].



**Figura 1** – Perfil de expressão de endocanabinóides em diferentes tipos de cancro, adaptado [12].  
(**Abreviaturas:** AEA – anandamida; 2-AG – 2-araquidonoilglicerol; CB1 – recetor canabinóide do tipo 1; recetor canabinóide do tipo 2)

## **$\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol**

O THC é o principal componente psicoativo presente na *Cannabis sativa L.*, mediando os seus efeitos no sistema nervoso central via recetores do tipo I e atua mimetizando os agonistas endógenos. Apresenta efeitos citotóxicos em altas concentrações, produzindo os principais efeitos secundários [15], [19]. Embora possua propriedades antieméticas, analgésicas e anti-inflamatórias (Tabela I), as suas características psicotrópicas podem impedir o seu uso a nível medicinal, pois poderá conduzir a alterações de humor, euforia, assim como a reações disfóricas, desde ansiedade, pânico e paranóia [12], [20].

As vias de administração são variadas, incluindo a vias oral, intravenosa, intramuscular e inalatória [15]. O método de administração mais comum em humanos é por via oral e, devido à sua alta lipofilicidade na corrente sanguínea, encontra-se altamente ligado às proteínas plasmáticas e é prontamente distribuído nos tecidos vascularizados, como o fígado, coração e pulmões. Os tecidos adiposos também demonstraram ser reservatórios para acumulação de THC [15]. A sua cinética de absorção depende da via de exposição. Quando inalado é distribuído rapidamente na corrente sanguínea, com picos observados entre os 2 e os 10 minutos. O THC é predominantemente metabolizado por CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 e atua como agonista parcial dos recetores canabinóides do tipo I e 2 (Tabela I) [5], [17], [21].

Devido aos seus efeitos psicoativos no sistema nervoso central, existem preocupações em termos de prescrição para fins medicinais em doentes oncológicos. Existem também outros efeitos colaterais indesejáveis do uso de THC, como a dependência, tolerância e problemas relacionados ao abuso [15].

## **Canabidiol**

Ao contrário do THC, é um composto não psicoativo, que se liga a recetores específicos associados à proteína G. Possui vastas ações terapêuticas, como propriedades antidepressivas, antipsicóticas, analgésicas, antieméticas, neuroprotetoras, anti-inflamatórias, antioxidantes, anticonvulsivas, antibacterianas, imunomoduladoras e anticancerígenas (Tabela I) [14], [19], [20], [22].

À semelhança do THC, as propriedades farmacocinéticas do canabidiol são altamente dependentes da via de administração [23]. É também um composto altamente lipofílico, de baixa disponibilidade oral (cerca de 6%). A sua absorção após inalação é semelhante à intravenosa, tendo um pico de concentração plasmática entre os 3 e os 10 minutos, maior que a obtida após administração oral [19].

Possui baixa toxicidade. E, assim, é considerado seguro, pelo que é normalmente bem

tolerado [19]. O canabidiol é distribuído rapidamente nos pulmões, coração, fígado, cérebro e nos tecidos menos vascularizados. Detém de um elevado volume de distribuição e pode acumular-se no tecido adiposo em doentes submetidos a tratamento crónico. A sua distribuição pode ser influenciada pela idade, área corporal, composição e permeabilidade das barreiras sangue-tecido. Devido à sua estrutura lipofílica, é capaz de atravessar a placenta e também atingir o leite materno. Além disso, a sua metabolização ocorre fundamentalmente no fígado, através das isoenzimas CYP2C12 e CYP3A4 [19].

Como não apresenta efeitos psicoativos e é bem tolerado, apresenta capacidades promissoras a nível clínico, tendo benefícios anticancerígenos. No entanto, de modo a conciliar os dois principais fitocannabinóides, aproveitando-se os benefícios individuais de cada um, é possível combinar o THC com o canabidiol, pois este último pode atenuar os efeitos psicoativos do primeiro, funcionando o canabidiol como um neutralizador dos efeitos psicotrópicos [19], [24]. São conhecidos dois efeitos do canabidiol na farmacocinética do THC. Ou seja, aumenta a fluidez da membrana, facilitando a penetração do THC no tecido muscular. E inibe o citocromo P450, diminuindo a degradação do THC [25].

Podem ser considerados fármacos “multi-alvo”, devido ao vasto leque de aplicações, com uma relação risco-benefício muito favorável, podendo deste modo ser combinados com uma ampla gama de outros tratamentos, incluindo quimioterapia e radioterapia, apresentando efeitos aditivos ou sinérgicos [26].

O canabidiol pode interferir em diversos estados do processo tumoral, através da inibição de migrações e aderências de células cancerígenas, exercendo efeitos anti-proliferativos, pró-apoptóticos e anti-invasivos em diferentes tipos de cancro, incluindo mama, pulmão, cólon e cérebro [19], [27], [28]. Exerce as suas atividades farmacológicas através do sistema canabinóide endógeno, possuindo baixa afinidade pelos recetores canabinóides tipo 1 e 2, atuando como um antagonista dos agonistas de ambos, como também um agonista inverso do recetor canabinóide do tipo 2 [11]. Liga-se como um modulador alostérico negativo aos recetores canabinóide do tipo 1 e 2 (Tabela I) [17].

## **Recetores Canabinóides**

A atividade da *Cannabis sativa L.* depende principalmente da ativação dos recetores canabinóides. Estes afetam a função celular através de várias vias celulares mediadas por dois tipos de recetores associados à proteína G (GPCRs): recetor canabinóide tipo 1 e 2 [4], [29], [30]. Estes recetores são proteínas transmembranares encontrados amplamente por todo o corpo, mas com algumas diferenças significativas na sua distribuição [11]. O recetor



canabinóide do tipo 1 encontra-se predominantemente no sistema nervoso central, em células nervosas, mas também em terminais nervosos periféricos e tecidos não neuronais, incluindo útero, próstata, testículos, estômago, endotélio vascular e sistema esquelético [9], [22]. Deste modo, são responsáveis pelos efeitos mentais e comportamentais, estando envolvidos na função cognitiva, memória, comportamento, emoções e sensação de dor [3], [5]. A ativação do recetor canabinóide do tipo 1 produz uma inibição pré-sináptica, reduzindo a libertação do neurotransmissor e diminuindo a produção de ácido gama aminobutírico (GABA) [3]. Os recetores canabinóides do tipo 2 apresentam uma distribuição mais limitada e estão localizados principalmente no sistema imunológico, tanto nas células como nos tecidos, onde modulam a libertação de citocinas. No entanto, foi demonstrado que os recetores do tipo 2 também estão presentes no sistema nervoso central (mas apenas nas células gliais, não nas células nervosas), especialmente sob certas circunstâncias, como em situações de inflamação [9], [22]. Devido à baixa expressão dos recetores canabinóides do tipo 2 no sistema nervoso, eles representam um alvo farmacológico promissor [31].

A expressão dos recetores em células imunes pode representar novos alvos no tratamento de diversos tumores [16]. No entanto, é importante salientar que os canabinóides podem exercer os seus efeitos antitumorais independentemente dos recetores [31].

Um terceiro recetor tem sido referenciado, o canabinóide do tipo 3. A expressão de genes que codificam este recetor foi demonstrada em diferentes tecidos periféricos, como no baço, amígdalas, mamas e células endoteliais [32].

Na Tabela I, relacionam-se as atividades exibidas pelos diferentes recetores com os diferentes canabinóides em estudo, assim como os efeitos farmacodinâmicos verificados.

**Tabela I – Farmacologia dos Canábis e Canabinóides, adaptado [5]**

<b>Nome da substância Química</b>	<b>Atividade do Recetor</b>	<b>Efeitos Farmacodinâmicos</b>	<b>Observações</b>
<b>THC</b>	Agonista CBI e CB2 parciais, centrais e periféricos.	Analgésico; antiemético; anti-inflamatório; antioxidante; diminui a pressão ocular; psicoativo.	Principal componente psicoativo, limita a utilização devido a efeitos adversos indesejáveis.
<b>Canabidiol</b>	Modulador alostérico negativo não competitivo de CBI e CB2; afeta a degradação da AEA; modulação alostérica ou indireta da ativação de 5-HT1; ativação e regulação positiva de PPARγ*; regulação de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias.	Analgésico; anticonvulsivante; anti-inflamatório; antipsicótico; antidepressivo; antiemético; neuroprotetor; antioxidante; antibacteriano; imunomodulador; anticancerígeno.	Capacidade de neutralizar os efeitos do THC, como um ansiolítico em vez de causar ansiedade; antipsicótico em vez de psicoativo.
<b>Terpenos</b>	Desconhecido.	Fragância.	Propriedades individuais e sinérgicas de >150 terpenóides.
<b>Flavonóides</b>	Desconhecido.	Anticancerígeno; anti-inflamatório; antioxidante.	Não é considerado um componente de produtos canabinóides sintéticos.

(\*PPARγ responsável por propriedades anti-inflamatórias)

(**Abreviaturas:** 5-HT1 – recetor de 5-hidroxitriptamina; AEA – anandamida; CBI – recetor canabinóide do tipo 1; CB2 – recetor canabinóide do tipo 2; PPAR: recetor ativado por proliferador de peroxissoma; TRPV1 – recetor vanilóide)

## **UTILIZAÇÃO DOS CANABINÓIDES EM ONCOLOGIA**

Estima-se que entre 4 e 24% dos doentes com cancro avançado utilizem canábis [33]. Os motivos mais comuns pelos quais os doentes com cancro recorrem a tratamentos com canábis prendem-se com a própria terapia da doença e com o controlo da sintomatologia. Sintomas associados ao tratamento como náuseas e vômitos (emese), mucosite oral, ansiedade, depressão, dor, perda de apetite e anorexia, podem afetar drasticamente qualidade

de vida/bem-estar geral do doente [5], [31].

O método de administração depende da eficácia, efeitos colaterais e absorção, podendo ser por via tópica, oral, inalatória, sublingual, transdérmica e retal [17]. O mecanismo molecular de ação dos canabinóides depende de vários fatores, como o local e o tipo de cancro [11]. Os compostos químicos da canábida são absorvidos pela corrente sanguínea e distribuem-se para os locais dos recetores celulares em todo o corpo [17].

A utilização de canábida em doentes oncológicos, pode diminuir a utilização de outros medicamentos, desde antieméticos, anti-inflamatórios, antidepressivos e opióides [11].

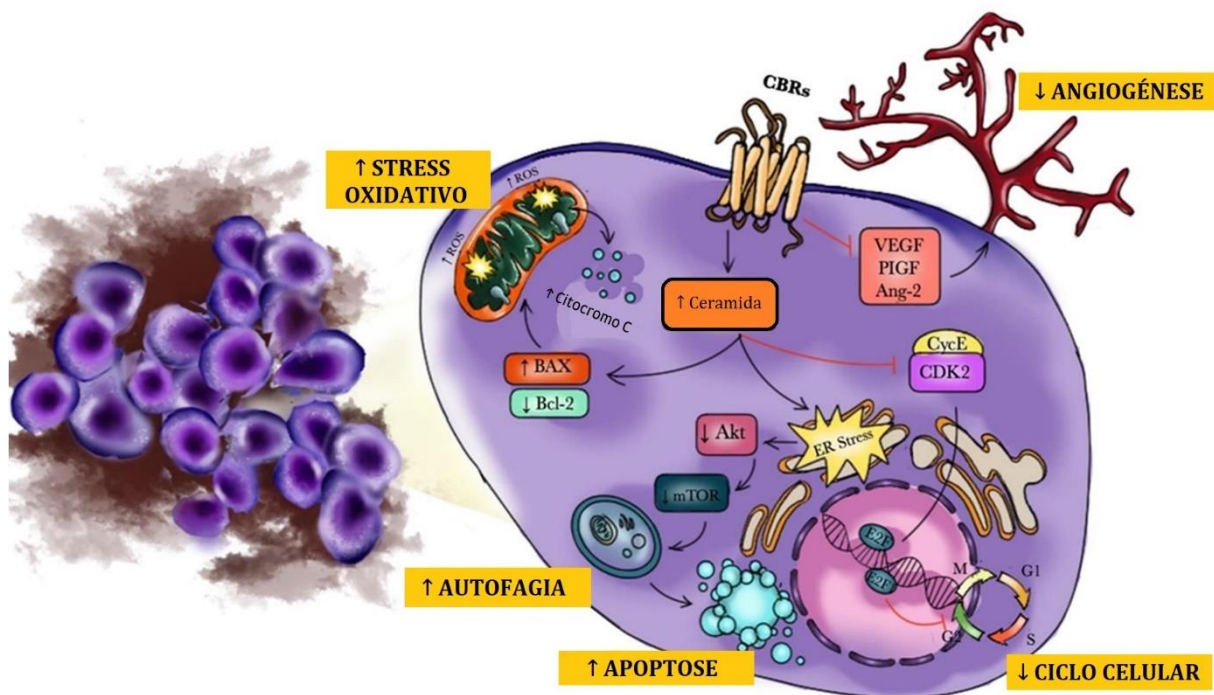
Relativamente à legislação europeia, esta é ainda inconsistente quanto ao uso, cultivo e posse de canábida. As três convenções das Nações Unidas sobre drogas, às quais a União Europeia adere, autorizam o uso de psicofármacos apenas para fins médicos ou científicos [34].

### **Mecanismos anticancerígenos e ações cancerígenas dos canabinóides**

Os canabinóides sintéticos podem induzir a morte de células tumorais e bloquear o crescimento tumoral, com um mecanismo de ação que envolve a proliferação e vias apoptóticas, um efeito na autofagia, uma ação anticancerígena, nas vias que regulam o ciclo celular, nos mecanismos de imunovigilância e nas células do microambiente tumoral (Fig. 2) [35]. Muitos canabinóides demonstraram assim capacidade de inibir a proliferação, a formação de metástases e angiogénese em diversos tipos de cancro [36].

O principal efeito dos canabinóides no cancro é a inibição da proliferação das células cancerígenas e a indução da morte das células cancerígenas por apoptose. Uma inibição da autofagia previne a apoptose induzida por canabinóides, enquanto uma inibição da apoptose previne apenas a morte celular, mas não a autofagia. Até ao momento, o mecanismo de ação mais frequentemente proposto depende da estimulação da produção de espécies reativas de oxigénio, que conduz à morte celular apoptótica mediada por autofagia. É ainda sugerido, que o canabidiol induza a apoptose em células cancerígenas parcialmente, via ativação direta ou indireta do recetor canabinóide do tipo 2. O canabidiol reduz a viabilidade das células cancerígenas em muitos tipos de cancro, como neuroblastoma, glioblastoma, melanoma, leucemia, cancro colorretal, mama, pulmão ou próstata [36].

A autofagia demonstrou uma função dupla, auxiliando ou inibindo a proliferação e progressão das células cancerígenas. Em tumores em estados iniciais, a autofagia tem ação anticancerígena, removendo o tumor e os constituintes celulares danificados [37].



**Figura 2** – Mecanismos antitumorais dos canabinóides, adaptado [35]

(**Abreviaturas:** AKT/mTOR – proteína quinase B; Ang-2 – Angiopietina-2; BAX – proteína 4 do tipo bcl-2; Bcl-2 – linfoma de células B2; CDK2 – quinase 2 dependente de ciclina; PIGF – fator de crescimento placentário; ER – Retículo Endoplasmático; VEGF – fator de crescimento endotelial vascular)

Os canabinóides têm um efeito pró-apoptótico através de uma ação nos reguladores da apoptose (Bcl-2 e BAX), bem como um efeito no *stress* oxidativo. Estimulam ainda a geração de ceramida e a morte celular em células tumorais, reduzem a angiogênese e exercem um efeito antiproliferativo atuando na via AKT. Os canabinóides podem estimular o *stress* no retículo endoplasmático, tendo por consequência a ativação da autofagia (Fig.2). Podem afetar exclusivamente células neoplásicas, enquanto as células normais são menos suscetíveis, pelo que têm sido propostos diversos mecanismos, podendo haver uma estimulação diversificada de vias de sinalização em células cancerígenas [35].

### Efeitos antieméticos

A quimioterapia desencadeia diversos efeitos adversos, como náuseas e vômitos, que muitas vezes se tornam incapacitantes. Por norma, nos tratamentos convencionais, são prescritos antieméticos, como a metoclopramida e a domperidona. Esta situação, que afeta gravemente a qualidade de vida do doente, pode resultar em anorexia, distúrbios metabólicos e conduzir à falha do tratamento antineoplásico, pois as pessoas muitas vezes não conseguem

prosseguir com o tratamento [6].

A nabilona e dronabinol são aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para náuseas e vômitos derivados da quimioterapia em doentes que não respondem aos antieméticos convencionais [10], [38]. A nabilona é mais eficaz no controlo da emese em comparação com os agentes antieméticos clássicos, como a domperidona. A terapia combinada de dronabinol e ondansetron é altamente eficaz na prevenção do início da emese induzida pela quimioterapia [11]. De forma preventiva, o dronabinol é administrado numa dose inicial recomendada de 5mg a cada 1-3h antes da quimioterapia, seguida de 5mg a cada 2-4h [6].

A ação antiemética dos canabinóides é mediada pelos recetores canabinóides do tipo I e pela 5-hidroxitriptamina [11]. Fisiologicamente, os recetores canabinóides do tipo I, atenuam o reflexo emético inibindo a libertação de transmissores excitatórios [6]. A regulação negativa de 5-hidroxitriptamina foi um grande avanço para o controlo do vômito. A incidência deste sintoma foi reduzida em 70% quando o antagonista 5-hidroxitriptamina foi usado em combinação com a dexametasona durante a quimioterapia [12]. O efeito antiemético pode variar de acordo com o agente anticancerígeno administrado. Por exemplo, o THC é eficaz na redução do vômito em doentes que recebem altas doses de metotrexato [11].

Recentemente, os antagonistas dos recetores da neurocinina-1 têm sido referidos como sendo eficazes na emese, nas várias fases, assim como na fase tardia [12].

## **Tratamento da Dor**

A dor relacionada com o cancro pode ser extremamente debilitante e difícil de tratar, sendo considerado um dos principais problemas associado ao tratamento. Num estado avançado da doença, a dor é muito comum em doentes com cancro, numa prevalência estimada em mais de 70% [39].

A utilização de cânabis raramente é a primeira linha no tratamento da dor, pois geralmente iniciam a terapêutica com anti-inflamatórios não esteróides, inibidores da ciclooxigenase e opióides [2]. Os opióides, dependendo do estado ou da genética do indivíduo, podem levar a uma infinidade de problemas graves, estando sujeitos a resistência e frequentemente associados a um grande perfil de efeitos colaterais, resultando em descontinuação regular do tratamento [3], [6]. Na prática clínica, a maioria dos doentes com cancro consegue obter um alívio adequado da dor com opióides, no entanto, uma pequena percentagem não obtém um alívio adequado da dor. Assim, existe uma necessidade emergente na obtenção de novos analgésicos e estratégias eficazes no alívio da dor [39].

A escada analgésica da Organização Mundial da Saúde defende uma abordagem gradual da analgesia para a dor oncológica. Recomenda que os opióides possam ser usados como tratamento de primeira linha na dor oncológica de moderada a grave, dado que têm sido utilizados como o único agente no tratamento da dor oncológica devido à sua eficácia na dor nociceptiva e aos efeitos parciais na dor neuropática [4], [39].

Existem três principais tipos de dor, a nociceptiva, neuropática e central. A dor nociceptiva é decorrente de dano tecidual e geralmente é descrita como latejante, dorida ou aguda [2]. A dor neuropática pode ser definida como uma dor que surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial [40]. Pode ocorrer como resultado da carga tumoral devido à invasão tumoral do plexo nervoso e do tecido nervoso, como também a eventos relacionados com o tratamento, como neuropatia periférica induzida pela quimioterapia, plexopatias pós-irradiação ou dor crônica pós-cirúrgica de ressecção tumoral [4]. Na dor neuropática, um nervo pode estar infiltrado ou comprimido por um tumor, ou estrangulado por fibrose. Uma vez que um nervo periférico é danificado, as fibras da dor tornam-se anormalmente sensíveis, desencadeando dor espontânea que é amplificada na espinhal medula, mesmo em situações de um estímulo menor, como um toque, pode desencadear dor, dor esta que pode persistir por meses ou anos após a cicatrização do tecido danificado. Em tal cenário, a dor não reflete mais uma lesão em curso, mas sim um sistema nervoso com defeito [41]. O tratamento convencional da dor neuropática passa por anticonvulsivantes, antidepressivos, inibidores da recaptação da serotonina e analgésicos [40].

Existe muito interesse no papel desempenhado pelo sistema endocanabinoide nas vias sensoriais relacionadas à transmissão, modulação e percepção da dor [22]. Os agonistas dos receptores canabinóides do tipo 1 e 2 têm ações analgésicas periféricas e centrais [42]. O receptor canabinoide do tipo 1 é definido como o receptor principal com efeitos analgésicos, embora o tipo 2 também possa estar envolvido [6]. O receptor canabinoide do tipo 1 é expresso no cérebro e na espinhal medula, modulando a dor e a sua transmissão, portanto, o direcionamento terapêutico do receptor canabinoide do tipo 1 é uma estratégia potencial no tratamento da dor [12]. Acredita-se que o receptor canabinoide do tipo 2 aumenta a neurogênese, ou seja, a construção celular, o que por sua vez, pode desempenhar um importante papel no tratamento da dor neuropática [17]. A ativação do receptor canabinoide do tipo 2 inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias e a migração de células imunes incluindo neutrófilos e macrófagos, o que poderá reduzir a dor crônica [3].

Os canabinóides podem ter efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, sendo que os endocanabinóides e os fitocanabinóides produzem analgesia por múltiplas vias [17], [42]. A

redução da dor induzida pelos canabinóides é maior em doentes com dor neuropática periférica do que em doentes com dor neuropática de origem central [1].

Os efeitos analgésicos do sistema endocanabinóide estão envolvidos na inibição da libertação do neurotransmissor pré-sináptico, modificando a excitabilidade neuronal pós-sináptica, ativando as vias inibitórias descendentes e reduzindo a neuroinflamação [3].

Em doentes num estado avançado da doença, a combinação de THC e canabidiol foi considerado mais eficaz na redução da dor em comparação com o THC isoladamente [11]. Esses compostos são comumente administrados por inalação, oralmente como óleos ou cápsulas de óleo, ou através de *sprays* contendo THC isoladamente ou numa combinação de THC e canabidiol, em iguais proporções, tendo efeitos antiproliferativos mediados pelos recetores canabinóides do tipo 1 [21], [43]. O THC medeia as propriedades analgésicas através dos recetores canabinóides do tipo 1 e 2 [12]. Em doentes com dor terminal e refratária a opióides, verificou-se uma diminuição na gravidade da dor nas primeiras semanas de consumo de canabidiol em combinação com THC [44].

Os canabinóides podem atuar sinergicamente com os opióides, quando administrados tanto tópica como sistemicamente. Esta combinação demonstra resultados na melhoria da qualidade de vida, diminuindo o uso de opióides em 64% e redução dos efeitos colaterais em doentes que usam canábis para controlo da dor [12], [22].

Na Europa, o dronabinol, (cápsulas de gel de 2,5mg e 5mg contendo THC em óleo de gergelim), é usado como analgésico na dor crónica, enquanto sua eficácia na dor aguda é menos eficiente [6]. A nabilona foi considerada o tratamento mais eficaz no tratamento da dor, seguindo-se os nabiximoles em termos de eficácia [1], [31].

## **Terapia**

A maioria dos medicamentos contra o cancro clinicamente disponíveis não são seletivos e induzem toxicidade sistémica, o que limita a utilidade terapêutica de muitos medicamentos. As células cancerígenas proliferam rápida e descontroladamente e têm a capacidade de invadir outros tecidos, causando as metástases [16].

A interação entre os neurónios sensoriais (recetores da dor) e o tumor, assim como as alterações fisiológicas, morfológicas e imunológicas, sensibilizam o sistema nervoso central e periférico. No entanto, esses efeitos diferem de acordo com o tipo e a localização do tumor [12].

Os mecanismos subjacentes à atividade antineoplásica encontram-se atualmente em constante investigação, no entanto, os canabinóides inibem o crescimento celular, induzem a

apoptose, modificam as moléculas de sinalização, inibem a angiogénese e reduzem a invasão e a metastização [11], [16]. Deste modo, os canabinóides são considerados potentes inibidores na progressão da doença, atuando em diferentes níveis de crescimento e na disseminação das células cancerígenas [45].

Os canabinóides ao inibirem a angiogénese, atuam bloqueando a ativação da via do fator de crescimento endotelial vascular, que por sua vez é um indutor da angiogénese [6].

O canabidiol e o THC aumentam os efeitos citotóxicos de vários agentes quimioterápicos, como os alcalóides da vinca, citarabina, doxorrubicina, mitoxantrona, carmustina, temozolomida, bortezomib, carfilzomib e cisplatina [45]. O canabidiol pode atuar sinergicamente com vários agentes quimioterápicos para aumentar a sua eficácia. Sensibiliza as células cancerígenas à cisplatina e aumenta significativamente a apoptose mediada por cisplatina, tendo assim um papel adjuvante [14].

### **Regulação do Apetite**

A perda de apetite, na maioria das vezes está associada ao tratamento, nomeadamente à quimioterapia. No entanto, muitas vezes poderá estar relacionada com obstrução intestinal, citocinas inflamatórias e função intestinal comprometida devido à invasão das células cancerígenas. Em casos de tratamento como a radioterapia, em que muitas vezes a boca é irradiada (cancro da cabeça e pescoço), vai comprometer a mucosa oral, alterando a sensação gustativa e, por conseguinte, provoca alterações no apetite e peso do doentes [12].

Muitas vezes, esta perda de peso, pode conduzir a caquexia, ou seja, desnutrição, que vai aumentar a suscetibilidade do doente a infeções, o que limita a eficácia da quimioterapia e aumenta o risco de falência de órgãos [44].

Esta redução do apetite, tem diversas implicações, pois numa fase em que os doentes estão mais vulneráveis, o facto de não estabelecerem uma alimentação adequada, pode comprometer ainda mais o sistema imunitário e desenvolver mais problemas, como anorexia. As terapias convencionais para estimular o apetite incluem corticosteróides e progestinas [12].

Assim, é fundamental contornar esta situação, onde os endocannabinóides podem ter efeitos positivos, pois modulam o apetite através de mecanismos centrais e periféricos do corpo, atuando nos sistemas hipotalâmico, límbico e intestinal [35]. O THC estimula o apetite e é eficaz na anorexia relacionada com a doença oncológica. O sistema canabinóide endógeno do corpo regula o comportamento alimentar e pode estimular a ingestão de alimentos através da atuação dos recetores canabinóides no cérebro [11].

A canábis estimula o apetite através da atividade dos recetores canabinóides do tipo I



[25]. Entre os canabinóides sintéticos, o dronabinol e a nabilona mostraram um efeito significativo na melhoria do apetite e na percepção quimiossensorial [11].

### **Mucosite Oral**

A mucosite oral pode ser um efeito colateral comum da radioterapia da região de cabeça e pescoço (30-70% dos doentes) e da quimioterapia (40-80% dos doentes), caracterizada por úlceras na cavidade oral e consequente dificuldade na alimentação, perda de peso e desnutrição, e suscetibilidade a infecções e má qualidade de vida. O canabidiol tem potencial para proteger contra o desenvolvimento de mucosite oral devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e analgésicas [14].

### **Atividade ansiolítica e insónia**

A ansiedade e a depressão são muito comuns e coexistem em doentes com cancro. A prevalência de depressão aumenta com a gravidade da doença e sintomas como a dor e a fadiga. Algumas evidências sugerem que em situações de depressão crónica, pode estar associado um risco aumentado de cancro e que a depressão prevê progressão e mortalidade por cancro [14].

Os canabinóides demonstraram eficácia no humor e na redução da ansiedade, dando uma sensação de bem-estar e redução do cansaço [11].

Em doentes recém-diagnosticados ou tratados recentemente, a prevalência de distúrbios do sono varia entre 20% e 75%, sendo que a insónia pode manter-se após o tratamento por bastante tempo. Assim, é muito importante abordar esta situação com os doentes, uma vez que pode provocar outros problemas como fadiga, distúrbios de humor, depressão, supressão imunológica, que afeta a qualidade de vida e o curso da doença [14].

Na regulação do ritmo circadiano, os endocannabinóides podem estar envolvidos, especialmente na manutenção e promoção do sono, deste modo, os canábis fornecem uma terapia potencial para auxiliar os sintomas debilitantes de sono e fadiga associada em doentes com a doença em estado avançado. Eles também são propostos para melhorar o sono através de efeitos ansiolíticos [33].

### **FÁRMACOS NO MERCADO**

Os canábis devido às suas propriedades, são cada vez mais utilizados na terapêutica farmacológica, no entanto, persistem visões contrastantes sobre os impactos de longo e curto

prazo na saúde do doente [46]. Na tabela II encontram-se os fármacos disponíveis no mercado, tendo por base os canabinóides.

**Tabela II –** Formulações à base de canabinóides, adaptado [9]

<b>Nome de marca</b>	<b>Componente canabinóide</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Indicações Terapêuticas</b>
<b>Sativex®</b>	Nabiximol (extratos de <i>Cannabis sativa L.</i> incluindo principalmente THC e CBD na proporção de 1:1)	Oral/Inalatória	<i>Spray</i>	Dor, em doentes num estado avançado.
<b>Cesamet®</b>	Nabilona (análogo de THC)	Oral	Cápsulas	Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia.
<b>Canemes®</b>	Nabilona (análogo de THC)	Oral	Cápsulas	Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia.
<b>Marinol®</b>	Dronabinol	Oral	Cápsulas	Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia.
<b>Syndros®</b>	Dronabinol	Oral	Solução	Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia.
<b>Epidiolex®</b>	CBD puro derivado de plantas	Oral	Solução	---

(**Abreviaturas:** CBD – canabidiol)

O Sativex® é um *spray* bucal à base de canábis e THC que atua como agonista parcial do recetor canabinóide do tipo I com o canabidiol, atuando como modulador do sistema canabinóide. Foi aprovado na Europa, em 2010, para o tratamento da espasticidade. Apresenta um conjunto de efeitos secundários, como tonturas, fadiga, visão turva, vertigens, constipação,

diminuição ou aumento do apetite e depressão. Efeitos colaterais raros, mas graves, incluem palpitações, alterações na pressão arterial e alucinações [1], [2], [47].

O Cesamet<sup>®</sup> possui propriedades do recetor canabinóide do tipo I semelhantes às do THC, possuindo psicoatividade. Os efeitos colaterais relatados com mais frequência são relativamente menores e incluem hipotensão ortostática, boca seca, sonolência, vertigem, euforia, dispneia e cefaleia. Efeitos colaterais raros, mas graves, incluem psicose [1].

Marinol<sup>®</sup> é um THC, administrado por via oral e produzido sinteticamente, em que os efeitos colaterais mais frequentes incluem palpitações cardíacas, astenia, dor abdominal e amnésia. Um efeito colateral raro, mas grave, é a despersonalização [1].

Epidiolex<sup>®</sup> é uma solução oral de canabidiol a 98% derivada de plantas. Recebeu aprovação da FDA em 2018 e também é aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Como uma preparação altamente purificada de canabidiol, este medicamento pode ser o análogo mais próximo do óleo canabidiol. Os efeitos colaterais incluem toxicidade hepatocelular, diminuição do apetite, diarreia, sonolência e fadiga [1].

Rimonabant, que possui o nome comercial Acomplia<sup>®</sup>, é um potente antagonista sintético do recetor canabinóide do tipo I que foi comercializado na Europa entre 2006 a 2009 para o controlo de peso, dislipidemia e diabetes tipo II. No entanto, devido a efeitos colaterais graves, como depressão maior, ideias suicidas, náuseas e infeções do trato respiratório superior, este medicamento foi retirado do mercado pela EMA em 2009 [1].

## **Cancro do pulmão**

O cancro de pulmão tem a maior incidência nos países em desenvolvimento, onde o tabagismo é mais prevalente e é a principal causa de mortalidade por cancro em todo o mundo [48].

Os canabinóides e seus agonistas têm sido propostos como agentes farmacológicos complementares no tratamento do cancro do pulmão devido às suas propriedades antineoplásicas, apoptóticas e antimetásticas [49].

Embora os canábis possam estar relacionados com a hiperplasia do epitélio pulmonar e desorganização celular, alguns compostos canabinóides possuem propriedades anticancerígenas. No pulmão, os recetores canabinóides do tipo I e 2 foram expressos em células estruturais e na maioria dos leucócitos [7]. O canabidiol atua regulando os níveis dos recetores ativados por proliferadores dos peroxissomas, direta e indiretamente, aumentando os níveis de prostaglandina, o que leva a uma acumulação destes recetores a nível nuclear e consequentemente induz a apoptose [7].

O efeito pró-apoptótico dependente de ceramida, é desencadeado pela anandamida e canabidiol, sendo mediado por uma regulação positiva da expressão da ciclooxygenase 2 e pelo aumento da síntese da prostaglandina E-2 pró-apoptótica [7].

Estudos *in vitro* evidenciaram que o canabidiol e o THC inibem a viabilidade e a invasividade das células. O mecanismo molecular de ação do THC passou pela supressão da reorganização do citoesqueleto e diminuição da montagem da adesão focal, ambos os processos profundamente envolvidos na carcinogênese e metastização [49].

## **Cancro da mama**

O cancro da mama é um dos cancros com maior prevalência em todo mundo nas mulheres, verificando-se uma tendência crescente de diversos subtipos agressivos, particularmente em mulheres mais jovens [23]. As opções convencionais de tratamento são frequentemente limitadas pela toxicidade ou resistência adquirida, existindo uma necessidade emergente de novos agentes terapêuticos [50].

O canabidiol exerce os seus efeitos antiproliferativos nas células através de uma variedade de mecanismos, incluindo apoptose, autofagia e bloqueio do ciclo celular [30].

A expressão do recetor canabinóide do tipo 2 está correlacionada com a agressividade dos tumores [23]. Ambos os canabinóides são conhecidos por inibir a via dos recetores do fator de crescimento epidérmico, modulando a proliferação de células tumorais [51].

Nas células de cancro da mama, o canabidiol pode modular a função e a morfologia mitocondrial dependendo da dose, induzindo *stress* oxidativo em concentrações mais altas [35].

O canabidiol induz a morte celular programada em células do cancro da mama, através de apoptose e autofagia, independentemente dos recetores canabinóides e vanilóides [14].

## **Cancro do pâncreas**

O cancro do pâncreas é a quarta maior causa de morte por cancro e provavelmente tornar-se-á a segunda maior causa de morte até 2030, existindo uma necessidade urgente de melhorar os resultados do tratamento [52].

A ativação de recetores canabinóides, particularmente o recetor canabinóide do tipo 2, induz a apoptose de células sem afetar as células normais do pâncreas. Os recetores canabinóides parecem ser altamente expressos no cancro do pâncreas em comparação com o tecido pancreático normal. O canabidiol e o THC possuem efeitos antiproliferativos e pro-apoptóticos [52]. Os canabinóides sintéticos, suprimem o metabolismo mitocondrial e iniciam

a autofagia em células cancerígenas, diminuindo o metabolismo [12], [37].

A estimulação da autofagia mediada por espécies reativas de oxigénio por meio do tratamento combinado de canabinóides e gencitabina regula diretamente a morte de células cancerígenas pancreáticas. A inibição do recetor órfão ligado a uma proteína G pelo canabidiol diminuiu a proliferação de células cancerígenas e aumentou a eficácia da gencitabina através da regulação negativa da sinalização de proteínas quinases ativadas por mitógenos [37]. Os efeitos dos canabinóides usados em combinação com a terapia padrão no cancro, conduz a um aumento da sensibilidade das linhas celulares à gencitabina. Existe um efeito sinérgico do canabidiol e gencitabina e neutralização dos mecanismos envolvidos na ação da gencitabina [12].

## CONCLUSÃO

O cancro é uma doença de elevada prevalência, associada a grandes taxas de mortalidade e diminuição da qualidade de vida. Esta patologia carece cada vez mais de atenção em todo mundo, a nível de investigação, dado que cada vez mais os doentes procuram terapias alternativas ao invés dos tratamentos convencionais. Esta procura vem da esperança de bons resultados ou da cura da doença, pois muitas vezes os sintomas tornam-se incapacitantes e têm um grande impacto na qualidade de vida e bem-estar do doente.

A dor neuropática é um desafio médico e um sintoma incapacitante, mesmo após a cura doença. Devido ao seu grave impacto na vida dos doentes, os canabinóides podem representar uma oportunidade no cenário clínico. Portanto, mais estudos são necessários para definir melhor o papel terapêutico da canábis e das suas preparações.

Destaca-se que muitas vezes, as barreiras para a incorporação de terapias fora da medicina tradicional são simplesmente a falta de conhecimento por parte dos profissionais de saúde, nomeadamente, dos médicos e farmacêuticos. A comunidade médica continua a não estar de acordo com a implementação destas terapias, pois o uso de canábis não é completamente isento de riscos, e os resultados sobre a eficácia clínica ainda são controversos.

É imperativo continuar a explorar a canábis e os derivados de canabinóides como uma opção analgésica, havendo uma constante necessidade de melhorar as estratégias de intervenção terapêutica na área oncológica, principalmente para aqueles sem tratamento terapêutico eficiente.

Concluindo, é necessária uma maior exploração e compreensão dos potenciais riscos e benefícios dos medicamentos à base de canabinóides por meio de ensaios clínicos em larga escala para avaliar seu potencial terapêutico. Pois, o grande objetivo é encontrar alternativas terapêuticas que não sejam tão invasivas e não provoquem tantos efeitos secundários, e melhorem a qualidade de vida doente, durante e após a doença.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Legare, C.A., Raup-Konsavage, W.V., Vrana, K.E., 2022. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*. 107, 131–149.
- [2] Pantoja-Ruiz, C., Restrepo-Jimenez, P., Castañeda-Cardona, C., Ferreirós, A., Rosselli, D., 2022. Cannabis and pain: a scoping review. *Brazilian J. Anesthesiol.* 72, 142–151.
- [3] Chung, M., Kim, H.K., Abdi, S., 2020. Update on cannabis and cannabinoids for cancer pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 33, 825–831.
- [4] Meng, H., Dai, T., Hanlon, J.G., Downar, J., Alibhai, S.M.H., Clarke, H., 2020. Cannabis and cannabinoids in cancer pain management. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care.* 14, 87–93.
- [5] Sawtelle, L., Holle, L.M., 2021. Use of Cannabis and Cannabinoids in Patients With Cancer. *Ann. Pharmacother.* 55, 870–890.
- [6] Pagano, C., Navarra, G., Coppola, L., Avilia, G., Bifulco, M., Laezza, C., 2022. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 1–20.
- [7] Laezza, C., Pagano, C., Navarra, G., Pastorino, O., Proto, M.C., Fiore, D., Piscopo, C., Gazzero, P., Bifulco, M., 2020. The endocannabinoid system: A target for cancer treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 21.
- [8] Falasca, M., Maccarrone, M., 2021. Cannabinoids and cancer. *Cancers (Basel)*.13.
- [9] Fraguas-Sánchez, A.I., Torres-Suárez, A.I., 2018. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs*. 78, 1665–1703.
- [10] Jett, J., Stone, E., Warren, G., Cummings, K.M., 2018. Cannabis Use, Lung Cancer, and Related Issues. *J. Thorac. Oncol.*13, 480–487.
- [11] Lal, S., Shekher, A., Puneet, Narula, A.S., Abrahamse, H., Gupta, S.C., 2021. Cannabis and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities. *Pharmacol. Res.*163.
- [12] Malhotra, P., Casari, I., Falasca, M., 2021. Therapeutic potential of cannabinoids in combination cancer therapy. *Adv. Biol. Regul.* 79.
- [13] Guindon, J., Hohmann, A.G., 2011. The endocannabinoid system and cancer: Therapeutic implication. *Br. J. Pharmacol.* 163, 1447–1463.
- [14] O'Brien K., 2022. Cannabidiol (CBD) in Cancer Management. *Cancers (Basel)*.

- [15] Tomko, A.M., Whynot, E.G., Ellis, L.D., Dupré, D.J., 2020. Anti-Cancer Potential of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids Present in Cannabis. *Cancers (Basel)*. 12.
- [16] Braile, M., Marcella, S., Marone, G., Galdiero, M.R., Varricchi, G., Loffredo, S., 2021. The interplay between the immune and the endocannabinoid systems in cancer. *Cells*. 10, 1–25.
- [17] Byars, T., Theisen, E., Bolton, D.L., 2019. Using Cannabis to Treat Cancer-Related Pain. *Semin. Oncol. Nurs.* 35, 300–309.
- [18] Singh, K., Nassar, N., Bachari, A., Schanknecht, E., Telukutla, S., Zomer, R., Piva T.J., Mantri, N., 2021. The pathophysiology and the therapeutic potential of cannabinoids in prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 13, 1–18,
- [19] Kis, B., Ifrim, F.C., Buda, V., Avram S., Pavel, I.Z., Antal, D., Paunescu, V., Dehelean, C.A., Ardelean, F., Diaconeasa, Z., Soica, C., Danciu, C., 2019. Cannabidiol—from plant to human body: A promising bioactive molecule with multi-target effects in cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 20.
- [20] Tateo, S., 2017. State of the evidence: Cannabinoids and cancer pain—A systematic review. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* 29, 94–103.
- [21] Tegeder, I., 2016. Endocannabinoids as guardians of metastasis. *Int. J. Mol. Sci.* 17.
- [22] Brown, M.R.D, Farquhar-Smith, W.P., 2018. Cannabinoids and cancer pain: A new hope or a false dawn?. *Eur. J. Intern. Med.* 49, 30–36.
- [23] Kisková, T., Mungenast, F., Suváková, M., Jäger, W., Thalhammer, T., 2019. Future aspects for cannabinoids in breast cancer therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 20.
- [24] Hardy, J., Haywood, A., Gogna, G., Martin J., Yates, P., Greer R., Good, P., 2020. Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: A double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of 1:1 delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). *Trials*. 21, 1–7.
- [25] Śledziński, P., Nowak-Terpiłowska, A., Zeyland, J., 2021. Cannabinoids in medicine: Cancer, immunity, and microbial diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 1–22.
- [26] Likar, R., Köstenberger, M., Nahler, G., 2020. Cannabidiol in cancer treatment. *Schmerz*. 34, 17–122.



- [27] Pellati, F., Borgonetti, V., Brighenti, V., Biagi, M., Benvenuti, S., Corsi, L., 2018. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *Biomed Res. Int.*
- [28] Ramer, R., Hinz, B., 2016. Antitumorigenic targets of cannabinoids – current status and implications. *Expert Opin. Ther Targets.* 20, 1219–1235.
- [29] Kovalchuk, O., Kovalchuk, I., 2020. Cannabinoids as anticancer therapeutic agents. *Cell Cycle.* 19, 961–989.
- [30] Seltzer, E.S., Watters A.K., Mackenzie, D., Granat, L.M., Zhang, D., 2020. Cannabidiol (Cbd) as a promising anti-cancer drug,” *Cancers (Basel).*12, 1–26.
- [31] Dariš, B., Tancer Verboten, M., Knez, Ž., Ferk, P., 2019. Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 19, 14–23.
- [32] Pyszniak, M., Tabarkiewicz, J., Łuszczki, J., 2016. Endocannabinoid system as a regulator of tumor cell malignancy – Biological pathways and clinical significance. *Onco Targets Ther.* 9, 4323–4336.
- [33] Lord, S., Hardy, J., Good, P., 2022. Does Cannabidiol Have a Benefit as a Supportive Care Drug in Cancer?. *Curr. Treat. Options Oncol.* 23, 514–525.
- [34] Zaami, S., Di Luca, A., Di Luca, N.M., Montanari Vergallo, G., 2018. Medical use of cannabis: Italian and European legislation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 22, 1161–1167.
- [35] Irrera, N., Bitto, A., Sant’antonio, E., Lauro, R., Musolino, C., Allegra, A., 20121. Pros and cons of the cannabinoid system in cancer: Focus on hematological malignancies. *Molecules.* 26,1–24.
- [36] Śledziński, P., Zeyland, J., Słomski, R., Nowak, A., 2018. The current state and future perspectives of cannabinoids in cancer biology. *Cancer Med.* 7, 765–775.
- [37] Lee, X.C., Werner, E., Falasca, M., 2021. Molecular mechanism of autophagy and its regulation by cannabinoids in cancer. *Cancers (Basel).*, 13, 1–26.
- [38] Gamage, T.F., Lichtman, A.H., 2012. The Endocannabinoid System: Role in Energy Regulation. *Pediatr. Blood Cancer.* 58, 144–148.
- [39] Häuser, W., Welsch, P., Klose, P., Radbruch, L., Fitzcharles, M.A., 2019. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain: A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Schmerz.* 33, 424–436.

- [40] Shkodra, M., Caraceni, A., 2022. Treatment of Neuropathic Pain Directly Due to Cancer: An Update. *Cancers (Basel)*. 8, 1–13.
- [41] Yoon S.Y., Oh, J., 2018. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J. Intern. Med.* 33, 1058–1069.
- [42] Abrams, D.I., 2022. Cannabis, Cannabinoids and Cannabis-Based Medicines in Cancer Care. *Integr. Cancer Ther.* 21.
- [43] Blake A., Wan, B.A., Malek, L., DeAngelis, C., Diaz, P., Lao, N., Chow, E., O'Hearn S., 2017. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Ann. Palliat. Med.* 6, 215–222.
- [44] Olivas-Aguirre, M., Torres-López, L., Villatoro-Gómez, K., Perez-Tapia, S.M., Pottosin, I., Dobrovinskaya, O., 2022. Cannabidiol on the Path from the Lab to the Cancer Patient: Opportunities and Challenges. *Pharmaceuticals (Basel)*. 15, 366.
- [45] Hinz B., Ramer, R., 2019. Anti-tumour actions of cannabinoids. *Br. J. Pharmacol.* 176, 1384–1394.
- [46] Afrin, F., Chi, M., Eamens, A.L., Duchatel, R.J., Douglas, A.M., Schneider, J., Gedye, C., Woldu A.S., Dun, M.D., 2020. Can hemp help? Low-THC cannabis and non-THC cannabinoids for the treatment of cancer. *Cancers (Basel)*. 12, 1–27.
- [47] Urits, I., Borchart, M., Hasegawa, M., Kochanski, J., Orhurhu, V., Viswanath, O., 2019. An Update of Current Cannabis-Based Pharmaceuticals in Pain Medicine. *Pain Ther.* 8, 41–51.
- [48] Thandra, K. C., Barsouk, A., Saginala, K., Aluru, J.S., Barsouk, A., 2021. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 25, 1–15.
- [49] Nigro, E., Formato, M., Crescente, G., Daniele, A., 2021. Cancer initiation, progression and resistance: are phytocannabinoids from cannabis sativa I. Promising compounds?. *Molecules*. 26.
- [50] Shrivastava, A., Kuzontkoski, P.M., Groopman, J.E., Prasad, A., 2011. Cannabidiol induces programmed cell death in breast cancer cells by coordinating the cross-talk between apoptosis and autophagy. *Mol. Cancer Ther.* 10, 1161–1172.
- [51] Milian, L., Mata, M., Alcacer, J., Oliver, M., Sancho-Tello, M., Martín de Llano, J.J., Camps, C., Galbis, J., Carretero, J., Carda, C., 2020. 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*. 15, 1–17.

[52] Sharafi, G., He, H., Nikfarjam, M., 2019. Potential Use of Cannabinoids for the Treatment of Pancreatic Cancer. *J. Pancreat. Cancer.* 5, 1–7.