

Uso de derivados canabinoides como complemento às terapias do câncer de mama

Use of cannabinoid derivatives as a complement to breast cancer therapies

Karen Maria Ferreira Tavares¹

Lucas Monteiro Leite²

Livia Bastos Bischoff³

Rafaella de Abreu Cândido⁴

Rafaela Cristina Cardoso Godoi⁵

Mayara Lacerda da Cunha Andrade⁶

Victor César Grou Cunha de Freitas Tiago⁷

Ma. Emanuely Rolim Nogueira⁸

Ma. Macerlane de Lira Silva⁹

José Olivandro Duarte de Oliveira¹⁰

Resumo: Objetivo: Elucidar, por meio da literatura, que o uso de canabinóides pode complementar os atuais métodos de tratamento para o câncer de mama. **Método:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, entre o mês de janeiro do ano de 2024, utilizando os descritores “breast neoplasm” e “cannabinoids” através das bases de dados *National Library of Medicine* (PUBMED) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). **Resultados e Discussões:** A *Cannabis* é uma planta que possui múltiplas funcionalidades, que vão desde a fabricação de fibras têxteis para produção de papel, da utilização das suas sementes para alimentação e da extração dos seus óleos como propriedades terapêuticas. Em relação ao CB2, esse receptor se encontra expresso em diversas condições, fazendo com que esse possa realizar um papel fundamental na regulação de doenças autoimunes, transtornos psiquiátricos, distúrbios cardiovasculares e até mesmo o câncer. O câncer de mama é classificado em relação ao tipo histológico e molecular do tumor. Em relação ao tipo molecular, ele é dividido de acordo com a expressão de 3 biomarcadores de proteína. Essa divisão é importante para a condução do tratamento desses tumores, pois no caso de tumores RE-positivos, como o Luminal A e B, cerca de 50% dos respondem à terapia endócrina. O triplo-negativo é caracterizado por um pior prognóstico, já que há uma recorrência do tumor após o tratamento em até 3 anos. Nas linhagens do câncer de mama, os receptores CB2 estão expressos em altos níveis quando comparados ao CB1, e geralmente estão relacionados com a agressividade do tumor. Nos últimos anos, os canabinóides foram alvos de estudo para o tratamento do câncer, pois são atraentes drogas antitumorais capazes de promoverem a apoptose celular, inibirem a neovascularização e a quimiorresistência dos tumores. Ademais, também foi visto que o canabinóide ocasionou a fragmentação do DNA de maneira dose-dependente e a liberação de histonas, que foram detectadas por ELISA, comprovando que houve apoptose celular. Em outro estudo, quatro canabinóides, THC, CBN, CBD e CBG, foram testados combinadamente em diferentes linhagens do câncer de mama. A pesquisa mostrou que os canabinóides, em especial o THC, leva a autofagia da célula por meio da estimulação da via regular por p8, que promove o acúmulo de ceramida, e acarreta o estresse do retículo endoplasmático nas células tumorais. Visando otimizar o tratamento de câncer de mama, foi associado um canabinóide agonista do receptor de CB2 à terapia fotodinâmica, que demonstrou uma expressiva capacidade de melhorar os resultados terapêuticos. **Considerações Finais:** Os derivados canabinoides mostram que podem exercer um papel muito maior, do que apenas no controle da regulação da dor, em relação ao câncer de mama. Portanto, é necessário que mais ensaios clínicos sejam realizados com os derivados da *Cannabis* em pacientes *in vivo*, a fim de provar-se a eficácia

¹ Discente do curso de Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras - PB, e-mail: karenmariatavares@hotmail.com;

² Discente do curso de Medicina pela Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ, e-mail: lucasm.l@icloud.com;

³ Discente do curso de Medicina pela Universidade Estácio de Sá campus Presidente Vargas, Rio de Janeiro - RJ, e-mail: livia.bischoff@gmail.com;

⁴ Médica generalista formada pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras - PB, e-mail: rafaabreuc21@gmail.com;

⁵ Discente do curso de Medicina pela Universidade Estácio de Sá campus Presidente Vargas, Rio de Janeiro - RJ, e-mail: rafagodoimed@gmail.com;

⁶ Discente do curso de Medicina pela Universidade Estácio de Sá campus Presidente Vargas, Rio de Janeiro - RJ, e-mail:

mmayaralacandrade@gmail.com;

⁷ Discente do curso de Medicina pela Universidade Estácio de Sá campus Presidente Vargas, Rio de Janeiro - RJ, e-mail: victorc.tiago@gmail.com;

⁸ Mestre em Ciências da Saúde pela FCMSCSP e docente do curso de Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras - PB, e-mail: emanuelyfisio@gmail.com;

⁹ Mestre em Saúde Coletiva pela UNISANTOS, e docente do curso de Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras - PB, e-mail: marcelanelira@hotmail.com

¹⁰ Médico formado pela Universidade Federal de Campina Grande e docente do curso de Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras - PB, e-mail: olivandro_duarte@hotmail.com

das substâncias presentes nessa planta como uso adjuvante às terapias do câncer de mama, principalmente no que tange o manejo do tipo moleculares que possuem pior prognóstico, e que não respondem ao tratamento habitual.

Palavras-Chave: Canabinóides. Gerenciamento Clínico. Neoplasias de Mama.

Abstract: Objective: To elucidate, through literature, that the use of cannabinoids can complement current treatment methods for breast cancer. **Method:** An integrative review of the literature was carried out between January 2024, using the descriptors “breast neoplasm” and “cannabinoids” through the National Library of Medicine (PUBMED) and Virtual Health Library (VHL) databases. **Results and Discussions:** Cannabis is a plant that has multiple functionalities, ranging from the manufacture of textile fibers for paper production, the use of its seeds for food and the extraction of its oils for therapeutic properties. In relation to CB2, this receptor is expressed in several conditions, meaning it can play a fundamental role in the regulation of autoimmune diseases, psychiatric disorders, cardiovascular disorders and even cancer. Breast cancer is classified according to the histological and molecular type of the tumor. Regarding the molecular type, it is divided according to the expression of 3 protein biomarkers. This division is important for the treatment of these tumors, as in the case of ER-positive tumors, such as Luminal A and B, around 50% respond to endocrine therapy. Triple-negative is characterized by a worse prognosis, as there is a recurrence of the tumor after treatment within 3 years. In breast cancer cell lines, CB2 receptors are expressed at high levels when compared to CB1, and are generally related to tumor aggressiveness. In recent years, cannabinoids have been targets of study for the treatment of cancer, as they are attractive antitumor drugs capable of promoting cell apoptosis, inhibiting neovascularization and chemoresistance of tumors. Furthermore, it was also seen that the cannabinoid caused DNA fragmentation in a dose-dependent manner and the release of histones, which were detected by ELISA, proving that cell apoptosis had occurred. In another study, four cannabinoids, THC, CBN, CBD and CBG, were tested in combination on different breast cancer lines. Research has shown that cannabinoids, especially THC, lead to cell autophagy through stimulation of the p8 regular pathway, which promotes the accumulation of ceramide, and leads to endoplasmic reticulum stress in tumor cells. Aiming to optimize the treatment of breast cancer, a CB2 receptor agonist cannabinoid was associated with photodynamic therapy, which demonstrated a significant capacity to improve therapeutic results. **Final Considerations:** Cannabinoid derivatives show that they can play a much greater role, than just controlling pain regulation, in relation to breast cancer. Therefore, it is necessary that more clinical trials be carried out with Cannabis derivatives in patients in vivo, in order to prove the effectiveness of the substances present in this plant as an adjuvant to breast cancer therapies, especially with regard to the management of molecular types that have a worse prognosis and that do not respond to usual treatment.

Keywords: Breast Neoplasms. Cannabinoids. Clinical Management.

DOI: 10.61223/coopex.v15i02.724

INTRODUÇÃO

A *Cannabis* é uma planta utilizada há mais de cinco mil anos para as mais diversas funções, seja para fabricação de medicamentos, seja para a confecção de produtos têxteis. Apesar de ser uma substância ilegal em vários países, incluindo o Brasil, pesquisadores conseguiram comprovar a sua eficácia em propriedades antieméticas, analgésicas e anticonvulsivantes (Almeida et al.,2021).

Os terpenofenólicos, ou canabinóides, são um grupo particular de compostos produzidos por essa planta, bastante estudados devido à sua gama de bioatividade. Tais canabinóides podem ser classificados como: endocanabinóides, que são fisiológicos do ser humano; canabinóides sintetizados, ou seja, produzidos pela indústria farmacêutica; e fitocanabinóides, que se referem especificamente aos canabinóides obtidos de plantas de *Cannabis* (Schoeman et al., 2020).

O sistema endocanabinóide (SEC) é formado pelos receptores CB1 e CB2, que estão expressos em inúmeros tipos de câncer, como colorretal, pulmão, mama e próstata. Na atualidade, cada vez mais

estão sendo estudados a gama de benefícios terapêuticos que a utilização da *Cannabis* promove para o tratamento dessas diversas doenças. (Nigro et al., 2021).

O câncer de mama é o câncer mais frequentemente diagnosticado em mulheres em todo o mundo. Cerca de 2,26 milhões de casos dessa condição foram diagnosticados em 2020, ultrapassando oficialmente o câncer de pulmão (Sultan *et al.*, 2018).

Mesmo com os novos adventos terapêuticos acerca do manejo dessa doença, ainda é a causa mais comum de mortalidade por câncer entre mulheres em países em desenvolvimento pois é particularmente difícil de tratar devido à sua heterogeneidade. As principais medidas de tratamento são a radioterapia e a quimioterapia, porém esses são eficazes em alguns casos, principalmente em pacientes que evoluem com resistência aos quimioterápicos (Song et al., 2023).

A *Cannabis* há anos é utilizada para o alívio dos sintomas pós-quimioterapia, porém notou-se que suas vantagens vão além disso. Estudos pré-clínicos feitos em relação aos subtipos mais comuns do câncer de mama, sugeriram que o uso de canabinóides pode ter algum benefício para o tratamento dessa doença, pois o sistema endocanabinóide está intimamente ligado à agressividade da neoplasia (Almeida et al., 2021).

Foi demonstrado que os canabinóides previnem o crescimento das células do câncer de mama, impedindo a progressão do ciclo celular, e incitam a morte das células cancerosas, a partir da indução de apoptose, autofagia ou estresse do retículo endoplasmático, bem como, por inibição da angiogênese e da metástase (Amaral et al., 2021).

O propósito deste estudo é explorar os potenciais benefícios dos canabinóides no tratamento do câncer de mama, visando oferecer novas perspectivas no manejo dessa condição de saúde desafiadora. Este trabalho busca não apenas revisar as evidências disponíveis sobre o papel dos canabinóides no combate ao câncer de mama, mas também examinar criticamente como essas substâncias podem ser integradas como uma opção terapêutica viável.

Para atingir esse objetivo, é essencial primeiro compreender os mecanismos de ação dos canabinóides no organismo humano. Isso implica em uma análise detalhada das interações bioquímicas e fisiológicas entre os canabinóides e os receptores endocanabinóides no corpo, bem como seus efeitos sobre os processos celulares relacionados ao câncer.

Também, é fundamental abordar as classificações moleculares do câncer de mama. Ao entender os diferentes subtipos moleculares dessa neoplasia e suas características distintas, podemos estabelecer conexões mais claras entre os mecanismos de ação dos canabinóides e os perfis específicos do câncer de mama. Essa compreensão mais aprofundada pode fornecer informações sobre quais subgrupos de pacientes podem se beneficiar mais do tratamento com canabinóides.

Portanto, através dessa abordagem abrangente, esperamos contribuir para o avanço do conhecimento e fornecer uma base sólida para futuras pesquisas e desenvolvimento de terapias mais eficazes para essa doença.

METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), que possibilita a síntese, a identificação e a realização de uma análise ampla na literatura acerca de uma temática específica (Souza; Silva; Carvalho, 2010). Realizada no mês de janeiro de 2024, a partir de um levantamento bibliográfico de artigos científicos publicados nos periódicos indexados nas bases de dados da *National Library of Medicine* (PUBMED) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) (Cavalcante & Oliveira, 2020).

Para realização da pesquisa os descritores foram utilizados de acordo com os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): “Cannabinoids” e “Breast Neoplasms”. O operador booleano “AND” foi usado para cruzamento entre todos os termos.

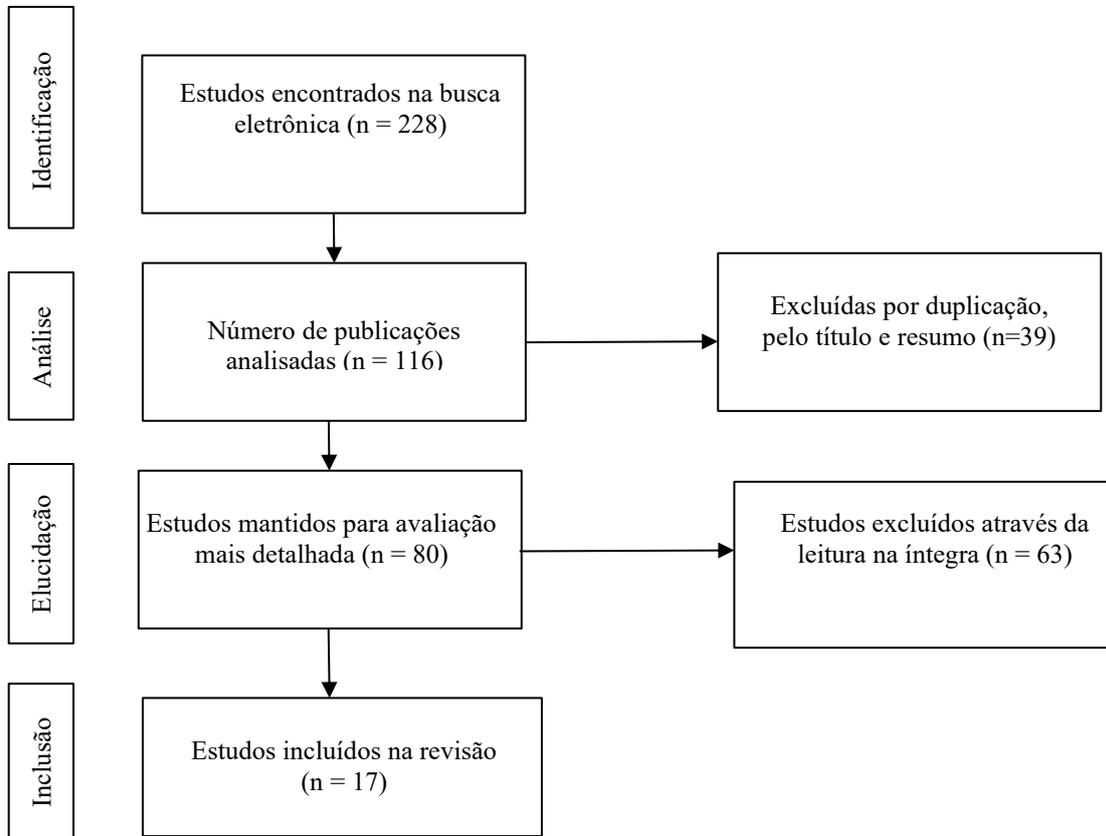
Foram considerados elegíveis artigos completos disponíveis nas bases de dados definidas. Ao total foram encontrados 147 estudos na base do PUBMED e 81 na BVS por meio da estratégia de busca. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período de 2017 a 2024, na língua portuguesa, espanhola e inglesa, estudos de coorte retrospectivos, prospectivos, transversais e comparativos, além de publicações que corroborem com o objetivo e tema central do estudo. Foram excluídas teses, monografias, relatos de caso, dissertação, cartas ao editor, textos incompletos e manuscritos que não respeitaram o objetivo do estudo.

Após aplicação dos critérios de elegibilidade, a análise dos resultados foi feita, inicialmente, por meio da leitura e avaliação dos títulos e resumos dos artigos selecionados nas bases de dados, em conformidade com os critérios de inclusão/exclusão já definidos anteriormente. Aqueles selecionados foram, então, submetidos à leitura completa. A partir dessa busca, foram encontrados em cada base de dados: PubMed (n=77) e BVS (n=39), totalizando 116 manuscritos. Após isso, os artigos foram analisados (n=116), depois excluídos os manuscritos duplicados pelo título e resumo (n=39).

Em seguida, foram mantidos para avaliação mais detalhada (n=80), e excluídos (n=63) após a leitura na íntegra. Ao final da avaliação, foram selecionados 17 estudos para elaboração da presente RIL. Não houve divergências entre os revisores sobre a inclusão dos manuscritos. Para sistematizar o processo de seleção dos artigos, foi utilizada a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic*

and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher *et al.*, 2009). A seguir estão representadas as etapas que caracterizam o processo de seleção dos artigos na forma de um fluxograma (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma PRISMA de seleção dos artigos que constituíram a amostra.



Fonte: Autoria própria.

RESULTADOS

No Quadro 1, são destacados os estudos primordiais utilizados nesta revisão, oferecendo informações cruciais sobre os autores, títulos e objetivos das pesquisas selecionadas. Esta estrutura foi

concebida para simplificar a compreensão e a organização dos trabalhos pertinentes ao tema em discussão. Ao apresentar os dados de forma tabular, o Quadro 1 proporciona uma visão panorâmica das fontes de pesquisa fundamentais, tornando mais acessível a identificação e a avaliação dos estudos relevantes para a abordagem do assunto em pauta.

Após a apresentação dos dados, a discussão dos resultados assume um papel central, possibilitando uma análise mais aprofundada da problemática em foco. Nesse contexto, a reflexão crítica sobre os resultados obtidos nos estudos compilados permite não apenas uma interpretação contextualizada dos achados, mas também uma contribuição substancial para o avanço do conhecimento sobre o tema em questão.

Quadro 1: Publicações incluídas na pesquisa segundo o autor, título e objetivo principal.

Autor	Título	Objetivo
Almeida <i>et al.</i> (2021)	Cannabinoids in Breast Cancer: Differential Susceptibility According to Subtype.	Ajudar a esclarecer o potencial clínico dos canabinóides para cada subtipo de cancro da mama.
Amaral <i>et al.</i> (2021)	Unveiling the mechanism of action behind the anti-cancer properties of cannabinoids in ER+ breast cancer cells: Impact on aromatase and steroid receptors.	Contribuir para a crescente massa de evidências de canabinóides e medicamentos à base de canabinóides como potenciais medicamentos anticancerígenos.
Alsherbiny <i>et al.</i> (2021)	Synergistic Interactions of Cannabidiol with Chemotherapeutic Drugs in MCF7 Cells: Mode of Interaction and Proteomics Analysis of Mechanisms.	Explorar as potenciais interações do CBD com docetaxel (DOC), doxorubicina (DOX), paclitaxel (PTX), vinorelbina (VIN) e 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN-38) em células de adenocarcinoma de mama MCF7 usando diferentes modelos de quantificação de sinergia.
Fraguas-Sánchez <i>et al.</i> (2020)	CBD loaded microparticles as a potential formulation to improve paclitaxel and doxorubicin-based chemotherapy in breast cancer.	Avaliar o potencial uso do canabidiol em solução (CBD sol) e encapsulado em micropartículas poliméricas quando combinado com paclitaxel (PTX) e doxorubicina (DOX) no tratamento do câncer de mama.
Greish <i>et al.</i> (2018)	Synthetic cannabinoids nanomicelles for the management of triple negative breast cancer.	Relatar o uso de um derivado canabinóide, WIN55,212-2 (WIN) no crescimento de TNBC em um modelo de camundongo singênico 4T1.

Hirao-Suzuki <i>et al.</i> (2020)	Cannabidiolic acid dampens the expression of cyclooxygenase-2 in MDA-MB-231 breast cancer cells: Possible implication of the peroxisome proliferator-activated receptor β/δ abrogation.	Relatar que o CBDA pode anular a expressão da ciclooxygenase-2 (COX-2) e sua atividade enzimática.
Khunluck <i>et al.</i> (2022)	Activation of cannabinoid receptors in breast cancer cells improves osteoblast viability in cancer-bone interaction model while reducing breast cancer cell survival and migration.	Mostrar que os meios condicionados derivados de células de câncer de mama (MDA-MB-231) diminuiriam acentuadamente a viabilidade das células UMR-106 semelhantes a osteoblastos.
Kis <i>et al.</i> (2019)	Cannabidiol-from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer.	Fornecer uma atualização sobre os efeitos multi-alvo do CBD em diferentes tipos de cancro.
Kisková <i>et al.</i> (2019)	Future Aspects for Cannabinoids in Breast Cancer Therapy.	Descrever a fisiopatologia dos derivados canabinoides e sua atuação no tratamento do câncer de mama.
Lal <i>et al.</i> (2021)	Cannabis and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities.	Destacar os principais aspectos que requerem investigação adicional antes que a cannabis possa ser prescrita como modalidade de tratamento para pacientes.
Mokoena <i>et al.</i> (2019)	Enhancing Breast Cancer Treatment Using a Combination of Cannabidiol and Gold Nanoparticles for Photodynamic Therapy.	Deliberar sobre o papel da TFD mediada por nanopartículas de ouro combinada com o tratamento com CBD nas células do câncer de mama.
Mokoena <i>et al.</i> (2024)	Cannabidiol Combination Enhances Photodynamic Therapy Effects on MCF-7 Breast Cancer Cells.	Propor que uma terapia combinada de CBD e PDT é eficaz na morte de células de câncer de mama MCF-7 in vitro por indução de apoptose.
Nigro <i>et al.</i> (2021)	Cancer Initiation, Progression and Resistance: Are Phytocannabinoids from <i>Cannabis sativa</i> L. Promising Compounds?	Relatar o conhecimento atual sobre a ação dos fitocanabinóides da <i>Cannabis sativa</i> L. contra o início e a progressão do câncer, com foco específico no câncer cerebral, de mama, colorretal e de pulmão, bem como seu possível uso nas terapias.
Schoeman <i>et al.</i> (2020)	Cannabinoid Combination Induces Cytoplasmic Vacuolation in MCF-7 Breast Cancer Cells.	Avaliar o potencial anticancerígeno sinérgico de combinações de canabinóides nas linhas celulares de câncer de mama humano MDA-MB-231 e MCF-7.

Song <i>et al.</i> (2023)	Overexpression of cannabinoid receptor 2 is associated with human breast cancer proliferation, apoptosis, chemosensitivity and prognosis via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway.	Relatar a análise de sequenciamento de RNA para investigar perfis de expressão de mRNA e utilizar a análise imunohistoquímica da expressão da proteína <i>CB2</i> em tecidos BC.
Sultan <i>et al.</i> (2018)	Novel mechanism of cannabidiol-induced apoptosis in breast cancer cell lines.	Examinar o efeito do CBD em duas linhas celulares diferentes de câncer de mama humano: as células ER-positivas, bem diferenciadas, T-47D e as células triplo negativas, pouco diferenciadas, MDA-MB-231.
Zhang <i>et al.</i> (2018)	Combined CB2 receptor agonist and photodynamic therapy synergistically inhibit tumor growth in triple negative breast cancer.	Fornecer novas evidências sobre o potencial terapêutico dos agonistas do CB 2 R para o câncer.

Fonte: Autoria própria.

DISCUSSÕES

A *Cannabis* é uma planta que possui múltiplas funcionalidades, que vão desde a fabricação de fibras têxteis para produção de papel, da utilização das suas sementes para alimentação e da extração dos seus óleos como propriedades terapêuticas (Kis et al., 2019).

Existem dois tipos de receptores que estão acoplados à proteína G da membrana do sistema endocanabinóide (SEC) no corpo humano, o tipo 1 (CB1) mais presente no cérebro, e o tipo 2 (CB2) mais relacionado ao sistema imunológico. Os canabinóides endógenos, como a anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), os fitocanabinóides, como tetra-hidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD), e os canabinóides sintéticos, se ligam a esses receptores em um sistema chave-fechadura (Khunluck et al., 2022).

O receptor CB1 está intrinsecamente relacionado aos efeitos psicotrópicos da *Cannabis* devido ao THC. Esse fitocanabinoide é o tipo mais abundante nas cepas da planta, e apesar de ser um agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, possui uma relação dez vezes maior com o CB1, quando comparado ao CB2. Os efeitos esperados do CB1 são: estado de euforia, relaxamento, estímulo da criatividade e redução da sensibilidade à dor. Em relação ao CB2, esse receptor se encontra expresso em diversas condições, fazendo com que esse possa realizar um papel fundamental na regulação de doenças

autoimunes, transtornos psiquiátricos, distúrbios cardiovasculares e até mesmo o câncer (Zhang et al., 2018).

O canabidiol (CBD) é o segundo fitocanabinóide mais comum presente nas cepas da *Cannabis*. Esse composto não apresenta efeitos psicoativos, ou seja, não afeta o estado mental de quem o consome. Também tem baixa toxicidade, o que conseqüentemente o faz produzir mínimos efeitos colaterais, além de não haver até o momento, relatos de dependência física desse composto, assegurando sua utilização como droga medicamentosa (Kis et al., 2019).

Além disso, o THC e o CBD compartilham de um precursor bioquímico em comum, o ácido olivetólico. Esse ácido vai sintetizar o ácido carbigerólico (CBGA), que formará o Canabigerol (CBG), um composto normalmente presente em baixas concentrações, mas que com o advento dos trabalhos de cultivo, pode estar presente em 100% das cepas da planta. Além disso, é um agonista parcial de CB1 e CB2, e trata-se do canabinóide mais eficaz no combate ao câncer de mama (Lal et al., 2021).

Os resultados obtidos até o momento indicam que, em geral, os canabinóides são compostos bem tolerados, sem efeitos colaterais significativos e com alto potencial de modulação da dor e dos efeitos colaterais relacionados à quimioterapia, como alívio das dores, redução da náusea, estimulação do apetite e promoção da atividade antitumoral (Almeida et al., 2021).

O câncer de mama é classificado em relação ao tipo histológico e molecular do tumor. Em relação ao tipo molecular, ele é dividido de acordo com a expressão de 3 biomarcadores de proteína, como o receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor de membrana (HER2). Esses biomarcadores são responsáveis por classificar o câncer de mama, em Luminal A, Luminal B, HER2 superexpresso e o triplo-negativo (TNBC) (Greish et al., 2018).

Essa divisão é importante para a condução do tratamento desses tumores, pois no caso de tumores RE-positivos, como o Luminal A e B, cerca de 50% dos respondem à terapia endócrina. Diferente dos TNBC, que não expressam receptor de estrogênio, de progesterona, e de membrana, a quimioterapia é a opção mais viável. O triplo-negativo é caracterizado por um pior prognóstico, já que há uma recorrência do tumor após o tratamento em até 3 anos, fazendo com que haja uma necessidade de intervenções terapêuticas inovadoras (Sultan et al., 2018).

Nas linhagens do câncer de mama, os receptores CB2 estão expressos em altos níveis quando comparados ao CB1, e geralmente estão relacionados com a agressividade do tumor. A partir da técnica de microarray, onde é possível analisar a expressão gênica de milhares de genes presentes em uma amostra, foi encontrada imunorreatividade do CB1 em 28%, enquanto do CB2 esse número chegou a 72%. Além disso, outro receptor canabinóide foi encontrado em altos níveis no câncer de mama, o GPR55 e também estava relacionado a piores prognósticos (Kisková et al., 2019).

Atualmente, o tratamento do câncer de mama inclui cirurgia, quimioterapia, imunoterapia, radioterapia e terapia hormonal. A utilização de novos agentes terapêuticos é fundamental, uma vez que os tratamentos convencionais são limitados devido a sua alta toxicidade. Nos últimos anos, os canabinóides foram alvos de estudo para o tratamento do câncer, pois são atraentes drogas antitumorais capazes de promoverem a apoptose celular, inibirem a neovascularização e a quimiorresistência dos tumores (Fraguas-Sánchez et al., 2020).

Para atestar alguns mecanismos antitumorais dos canabinóides, Sultan *et al.*, 2018 utilizou o CBD para o tratamento das linhagens celulares cultivadas de câncer de mama humano T-47D (receptor de estrogênio positivo) e MDA-MB-231 (receptor de estrogênio negativo). Os ensaios com CBD demonstraram que houve alterações morfológicas da monocamada celular, dado que essas células diminuíram de tamanho, ficaram arredondadas e perderam o contato com as células vizinhas. Ademais, também foi visto que o canabinóide ocasionou a fragmentação do DNA de maneira dose-dependente e a liberação de histonas, que foram detectadas por ELISA, comprovando que houve apoptose celular.

Em um estudo feito por Schoeman *et al.* (2020), quatro canabinóides, tetra-hidrocanabinol (THC), canabinol (CBN), canabidiol (CBD) e canabigerol (CBG), foram testados combinadamente em diferentes linhagens do câncer de mama. A pesquisa mostrou que os canabinóides, em especial o THC, leva a autofagia da célula por meio da estimulação da via regular por p8, que promove o acúmulo de ceramida, e acarreta o estresse do retículo endoplasmático nas células tumorais. Em contrapartida, na linhagem MCF-10A os compostos não induziram citotoxicidade, mesmo em altas doses, demonstrando que as ações antiproliferativas dos canabinóides não são restringidas por efeitos limitantes da dose.

No estudo de Zhang *et al.* (2018), a partir da necessidade de estudar mais o potencial terapêutico dos receptores agonistas de CB2, os pesquisadores desenvolveram um método combinando esse último à terapia fotodinâmica (PDT). Nesse estudo laboratorial *in vitro* e *in vivo*, houve evidência que no tipo de tumor TNBC há uma expressão maior de uma proteína translocadora de 18kDa (TSPO). Essa proteína foi usada como alvo terapêutico do fotossensibilizador (PS) IR700DX-6T e apontou uma importante inibição do crescimento das células tumorais. Com isso, visando otimizar o tratamento desse tipo de câncer de mama, foi associado um canabinóide agonista do receptor de CB2 à terapia fotodinâmica, que demonstrou uma expressiva capacidade de melhorar os resultados terapêuticos.

Corroborando com o estudo anterior, Mokoena *et al.* (2019) e seus colegas também utilizaram a terapia fotodinâmica e o canabidiol (CBD), porém com o uso de nanopartículas de ouro (AuNPs) conjugadas ao PS. Tendo em vista que muitos PSs são hidrofóbicos e possuem dificuldade em se movimentar através das membranas, os pesquisadores optaram por unir a terapêutica ao AuNPs. Essa nanopartícula possui um maior potencial para atravessar as membranas do tumor, conseqüentemente,

faz com que o PS consiga ser internalizado nas células cancerígenas e produza uma quantidade satisfatória de espécies reativas de oxigênio (ROS), levando a apoptose celular no câncer de mama.

Diferente dos demais estudos, Hirao-Suzuki *et al.* (2020) aprofundou sua pesquisa sobre o mecanismo de ação do ácido canabidiólico (CBDA), precursor do CBD. Notou-se que esse composto possui um importante efeito anti-inflamatório por inibir a ação da COX-2. Além disso, foi evidenciado que nas células cancerígenas do câncer de mama há expressão de COX-2, que está relacionada ao crescimento celular anormal, e associado a linhagem tumoral molecular triplo-negativo, MDA-MB-231 (receptor de estrogênio negativo). Dessa forma, o CBDA quando mediada pela proteína ativadora-1 em células MDA-MB-231, demonstrou uma diminuição da atividade transcricional, o que gerou redução da COX-2.

Também foi observado a interação sinérgica dos canabinóides, principalmente em relação ao CBD, com drogas quimioterápicas utilizadas para o tratamento do tipo celular MCF-7 (receptores de estrogênio positivo) do câncer de mama. No presente estudo, o CBD demonstrou potencializar a atividade antiproliferativa da terapia quimioterápica. Além disso, o canabinóide também atestou uma boa tolerabilidade do seu uso e promoveu mínimos efeitos colaterais (Alsherbiny *et al.*, 2021).

Em concordância ao estudo anterior, Mokoena *et al.* (2024) examinou os efeitos anticancerígenos do CBD no câncer de mama do tipo MCF-7, utilizando a terapia fotodinâmica e concentrações do canabinóide que variavam de 5 a 20 µg/mL. Em 12 horas de exposição, as células tumorais se apresentavam com um aspecto alterado, e após 24 horas, havia indícios de morte celular. Tais observações sugerem a influência quimiotóxica de pequenas quantidades do CBD nas células do câncer de mama MCF-7.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa sobre os derivados canabinóides sugere que essas substâncias podem desempenhar um papel mais amplo do que apenas no controle da regulação da dor, especialmente no contexto do câncer de mama. Embora muitos estudos ainda estejam em curso e apresentem resultados inconclusivos sobre a eficácia real dessas substâncias no combate às células cancerígenas, existem evidências que apontam para resultados promissores no tratamento adjuvante com canabidiol.

Essas descobertas destacam a crescente compreensão dos possíveis efeitos terapêuticos dos canabinóides além do controle da dor. Embora a eficácia direta no combate às células cancerígenas ainda necessite de investigações mais aprofundadas e conclusivas, os resultados positivos observados

com o uso do canabidiol como tratamento adjuvante sugerem um potencial significativo no manejo complementar dessa doença.

Para avançar na compreensão dos potenciais benefícios terapêuticos dos derivados da *Cannabis* no contexto do tratamento do câncer de mama, é imperativo realizar uma quantidade substancial de ensaios clínicos. Esses estudos devem ser conduzidos com pacientes vivos, a fim de investigar minuciosamente a eficácia das diversas substâncias presentes na planta quando utilizadas como adjuvantes às terapias convencionais para o câncer de mama.

É crucial direcionar essa pesquisa para os subtipos moleculares da doença que apresentam um prognóstico mais sombrio e são resistentes aos tratamentos usuais. Estes subtipos representam um desafio significativo no campo da oncologia devido à sua propensão para não responder adequadamente aos medicamentos padrão, o que ressalta a necessidade de explorar terapias alternativas e complementares.

Além dos potenciais benefícios diretos para os pacientes, é importante reconhecer o impacto mais amplo que essa pesquisa pode ter. O câncer de mama não apenas afeta a saúde individual, mas também tem ramificações sociais e ambientais significativas. Ao encontrar novas abordagens terapêuticas que possam melhorar os resultados de tratamento e qualidade de vida dos pacientes, também podemos reduzir a carga emocional, econômica e ambiental associada à doença.

Em última análise, o presente trabalho não visa apenas a otimização da terapêutica clínica da utilização dos derivados canabinóides, mas também busca promover uma abordagem mais abrangente e holística para o manejo dessa doença devastadora, com potenciais benefícios para a sociedade como um todo.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C. F., et al. Cannabinoids in Breast Cancer: Differential Susceptibility According to Subtype. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(1), 156, 2021.

AMARAL, C. et al. Unveiling the mechanism of action behind the anti-cancer properties of cannabinoids in ER+ breast cancer cells: Impact on aromatase and steroid receptors. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 210, 105876, 2021.

ALSHERBINY, M. A. et al. Synergistic Interactions of Cannabidiol with Chemotherapeutic Drugs in MCF7 Cells: Mode of Interaction and Proteomics Analysis of Mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 22(18), 10103, 2021.

CAVALCANTE, L. T. C.; OLIVEIRA, A. A. S. Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicologia em Revista*, 26(1), 83-102, 2020.

FRAGUAS-SÁNCHEZ, A. I. et al.. CBD loaded microparticles as a potential formulation to improve paclitaxel and doxorubicin-based chemotherapy in breast cancer. *International journal of pharmaceutics*, 574, 118916, 2020.

GREISH, K. et al. Synthetic cannabinoids nano-micelles for the management of triple negative breast cancer. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 291, 184–195, 2018.

HIRAO-SUZUKI, M. et al.. Cannabidiolic acid dampens the expression of cyclooxygenase-2 in MDA-MB-231 breast cancer cells: Possible implication of the peroxisome proliferator-activated receptor β/δ abrogation. *The Journal of toxicological sciences*, 45(4), 227–236, 2020.

KHUNLUCK, T. et al. Activation of cannabinoid receptors in breast cancer cells improves osteoblast viability in cancer-bone interaction model while reducing breast cancer cell survival and migration. *Scientific reports*, 12(1), 7398, 2022.

KIS, B. et al. Cannabidiol-from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer. *International journal of molecular sciences*, 20(23), 5905, 2019.

KISKOVÁ, T. et al. Future Aspects for Cannabinoids in Breast Cancer Therapy. *International journal of molecular sciences*, 20(7), 1673, 2019.

LAL, S. et al. Cannabis and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities. *Pharmacological research*, 163, 105302, 2021.

MOKOENA, D.R.; GEORGE, B.P.; ABRAHAMSE, H. Enhancing Breast Cancer Treatment Using a Combination of Cannabidiol and Gold Nanoparticles for Photodynamic Therapy. *International journal of molecular sciences*, 20(19), 4771, 2019.

MOKOENA, D., GEORGE, B. P., & ABRAHAMSE, H. Cannabidiol Combination Enhances Photodynamic Therapy Effects on MCF-7 Breast Cancer Cells. *Cells*, 13(2), 187, 2024.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), 1–6, 2009.

NIGRO, E. et al. Cancer Initiation, Progression and Resistance: Are Phytocannabinoids from *Cannabis sativa* L. Promising Compounds?. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(9), 2668, 2021.

SCHOEMAN, R.; BEUKES, N.; FROST, C. Cannabinoid Combination Induces Cytoplasmic Vacuolation in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(20), 4682, 2020.

SONG, Q. et al. Overexpression of cannabinoid receptor 2 is associated with human breast cancer proliferation, apoptosis, chemosensitivity and prognosis via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Cancer medicine*, 12(12), 13538–13550, 2023.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R.D. Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (São Paulo, Brazil)*, 8(1), 102–106, 2010.

SULTAN, A. S.; MARIE, M. A.; SHEWEITA, S. A. Novel mechanism of cannabidiol-induced apoptosis in breast cancer cell lines. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 41, 34–41, 2018.

ZHANG, J. et al. Combined CB2 receptor agonist and photodynamic therapy synergistically inhibit tumor growth in triple negative breast cancer. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 24, 185–191, 2018.