

Carolina Fonte Gomes

Canabinóides e sua Ação Anticancerígena

Relatório de estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pelo Dr.º António Henrique Silva Paranhos e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



Eu, Carolina Fonte Gomes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2009009626, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

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

Coimbra, 11 de Julho de 2014

(Carolina Fonte Gomes)

Aos meus pais, Luís e Fátima,
pelo apoio, dedicação e carinho
com que me incentivam a continuar e a acreditar que o nosso futuro,
somos nós quem o cria.

À minha irmã, Luísa,
por me manter sempre “em cima do barco”,
por estar sempre lá para me apoiar e ajudar.

Aos meus amigos, em especial à Ana e à Tânia,
por estarem sempre presentes e me lembrarem daquilo de que eu sou feita,
sonhos e dedicação.

A eles que são a minha base e os meus pilares,
que são os responsáveis por aquilo em que me tornei,
Um grande e sincero Obrigada

“Se, a princípio, a ideia não é absurda,
então não há esperança para ela”

Albert Einstein

Resumo

“Canabinóides” é um termo que designa atualmente compostos de origem natural ou sintética. Os compostos de origem natural incluem tanto compostos endógenos humanos como extraídos da planta Canábis.

O estudo das suas funções e consequente descoberta do Sistema Endocanabinóide identificou a sua aplicação como promissora em diversas patologias.

Os mecanismos de ação destes compostos ainda não se encontram bem compreendidos mas envolve, de uma forma geral, mecanismos complexos de interferência em vias de sinalização e de citotoxicidade. O efeito causado depende do tipo de canabinóide e tecido alvo.

A sua aplicação em terapia anticancerígena apresenta vantagens dado o seu perfil de segurança e eficácia. Revela ser uma alternativa vantajosa em formas mais agressivas como é o caso dos Glioblastomas.

Abstract

“Cannabinoids” it’s a general term for compounds of natural or synthetic origin. The natural compounds include human endogenous and also the compounds extracted from Cannabis.

The study of their functions and consequent discovery of the endocannabinoid system identified her as a promising application in several diseases.

The mechanisms of action not yet well understood but involves, in general, a complex interference with signaling pathways and cytotoxicity. The effect depends on the type of cannabinoids and the target tissue.

Its application in anticancer therapy offers advantages in order of its safety and effectiveness profile. Turns out to be a helpful alternative to more aggressive forms of cancer as is the case of glioblastomas.

Lista de Abreviaturas

- 2-AG: 2-ariquidonoil-glicerol
- Δ -8-THC: Δ -8-tetrahydrocanabinol
- Δ -9-THC: Δ -9-Tetrahydrocanabinol
- μ M: Micromolar
- AEA: Anandamida
- CB: Canabinóide
- CBN: Canabinol
- CBD: Canabidiol
- MAPK's: Proteínas Cinases Ativadas por Mitogénio
- MMP's: Metaloproteínases da Matriz
- ROS: Espécies Reativas de Oxigénio
- TRPVI: Recetor de Potencial Transitório Vanilóide do Tipo I

ÍNDICE

1	Introdução.....	1
2	Canábis.....	2
2.1	Caracterização Botânica e Distribuição Geográfica.....	2
2.2	Uso tradicional.....	4
2.3	Constituintes.....	4
3	Canabinóides.....	6
3.1	Sistema Endocanabinóide.....	6
3.2	Fitocanabinóides.....	7
3.2.1	Farmacocinética.....	8
3.3	Canabinóides sintéticos.....	8
3.4	Endocanabinóides.....	9
4	Interesse medicinal da Canábis.....	11
4.1	Canabinóides e o tratamento do cancro.....	11
4.1.1	Mecanismo de Ação.....	11
4.2	Potencial Terapêutico em Glioblastomas.....	12
4.3	Vantagens do seu uso terapêutico.....	14
4.4	Medicamentos Canabinóides.....	14
5	Conclusão.....	16
6	Referências Bibliográficas.....	17

I INTRODUÇÃO

Os extratos da planta Canábis têm sido usados desde há muitos séculos tanto para usos medicinais como para uso recreativo.

Tanto a nível de classificação como químico, trata-se de uma planta bastante complexa.

O isolamento dos seus compostos de maior interesse, os canabinóides, permitiu a descoberta de um novo sistema neuronal, o Sistema Endocanabinóide.

Os estudos realizados posteriormente para perceber quais as suas funções biológicas, envolveram este sistema na regulação de um número crescente de funções fisiológicas mas, principalmente, a modulação da atividade deste sistema neuronal acabou por ser muito promissora em diversas patologias.

Atualmente, em alguns países já foram desenvolvidos medicamentos de origem canabinóide mas por enquanto o seu uso, ainda que limitado, restringe-se aos cuidados paliativos em doentes sujeitos a tratamento quimioterapêutico ou noutras doenças/terapias mais agressivas.

Neste trabalho, será inicialmente feito o enquadramento geral dos canabinóides na planta Canábis e no Sistema Endocanabinóide e, posteriormente, uma exposição sobre os mecanismos de ação possíveis. Ainda será referido o uso destes compostos num dos tipos mais complicados de cancro, os Glioblastomas.

Desta forma, pretendo focar o interesse destes compostos como terapias complementares ou alternativas, em oncologia, face às terapêuticas convencionais.

Mais ainda, tenho como primeiro objetivo contribuir para um maior conhecimento desta planta e dos seus poderes terapêuticos com especial enfoque no tratamento do cancro onde, qualquer perspetiva de minorar os efeitos secundários dos tratamentos convencionais, justifica todas as pesquisas e estudos neste sentido,

Acima de tudo, gostaria de contribuir para demonstrar as vantagens de investir no desenvolvimento destes compostos dado o seu potencial e perfil de segurança.

2 CANÁBIS

2.1 CARACTERIZAÇÃO BOTÂNICA E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A planta Canábis, também conhecida como *Marijuana*, é originária da Ásia Central, mas atualmente, possui uma distribuição geograficamente ampla (1).

De acordo com os constituintes químicos psicoativos, fitocanabinóides, é classificada como Narcótica.

Em termos taxonômicos, esta planta não se encontra ainda muito bem definida. Os taxonomistas modernos designam o gênero como monotípico pois seguem a linha de Carl Linnaeus, *Cannabis sativa* L., incluindo nesta designação a forma cultivada para obtenção de fibra e sementes e a forma cultivada para uso narcótico/medicinal. A definição de espécie refere-se a um espécime capaz de se reproduzir e gerar um ser fértil, aplica-se a todo o gênero *Cannabis* não havendo, no entanto, evidências biológicas claras que permitam a separação em espécies. No entanto, referem-se várias subespécies dentro da *Cannabis sativa* L (1).

Uma minoria destes taxonomistas prefere classificar espécies de acordo com características morfológicas e tipológicas. Deste modo, descreve três possíveis espécies: *Cannabis sativa* (forma para uso narcótico/medicinal), *Cannabis indica* (forma para obtenção de sementes e fibras) e *Cannabis ruderalis*, sendo as duas primeiras de maior interesse(1).

A Canábis é uma planta anual, dióica (planta feminina/planta masculina em separado) e angiospérmica, sendo que o gênero *C.sativa* surge tendencialmente como monóica, ou seja, hermafrodita (1).

Apresentam folhas semelhantes a uma mão aberta, normalmente têm sete ou mais lóbulos e um último par voltado para baixo como esporas. Esta morfologia é a mais comum mas varia entre *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*.



FIGURA 1 Folhas: *Cannabis Sativa*, *Cannabis Indica*, *Cannabis Ruderalis*

Nas plântulas, as folhas formam pares simétricos em lados opostos da haste e podem apresentar até treze folhas e, dependendo do grau de desenvolvimento podem apresentar desde apenas um lóbulo (1).



FIGURA 2 Inflorescências

Quando madura, as sépalas da planta masculina abrem expondo as anteras que libertam o pólen. Durante a fase recetiva, a flor feminina exhibe estigmas brancos em elevado número. Após libertação do pólen a planta masculina morre. O período recetivo na feminina mantém-se até que a polinização ocorra e a maturação da planta feminina continua de forma extensa. Em casos onde a polinização não acontece, a planta feminina inicia um processo de autopolinização, ou seja, ocorre um desenvolvimento hermafrodita (desenvolvimento de anteras e pólen só com o cromossoma X). Este processo de autopolinização é utilizado em produção comercial - Indução Química (1).

De acordo com a classificação minoritária, as plantas de Canábis apresentam diferenças entre as espécies. As estirpes dominantes de *Cannabis sativa* são plantas grandes de folhas verde-pálido contêm uma maior quantidade de constituintes psicoativos, já as de *Cannabis indica* são plantas mais pequenas com folhas verde-escura. A *Cannabis ruderalis* é uma planta pequena sem ramos que surge preferencialmente na beira das estradas e com baixo conteúdo em constituintes químicos (1).

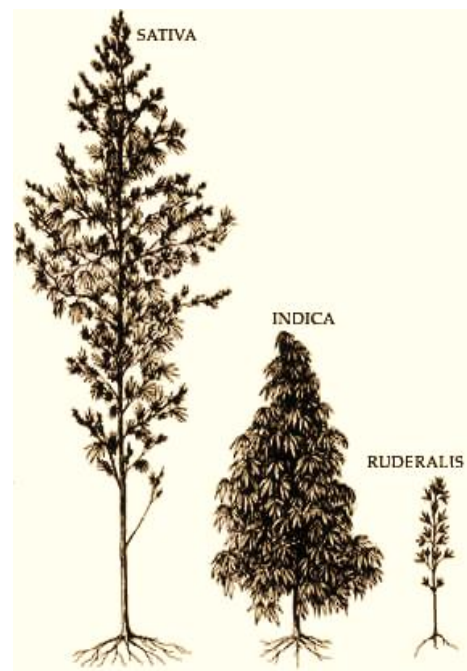


FIGURA 3 Diferença Inter-espécies (Classificação Minoritária)

2.2 USO TRADICIONAL

Achados arqueológicos indicam que o uso da cannabis se iniciou possivelmente na China, cerca de 6.000 anos atrás. Há ainda indicações de que o Imperador chinês Shen-nung impôs a produção da espécie pelas suas fibras versáteis para a produção de têxteis e papel (1).

Adicionalmente, as sementes são altamente nutritivas e eram usadas na extração de óleo para uso culinário e combustível (candeeiros a óleo) (1).

As flores e folhas superiores eram já utilizadas para fins medicinais, para uso recreativo e em rituais sagrados (presença do Δ -9-THC, único na Canábis) (1).

Devido aos seus diversos usos, a planta entrou então nas rotas comerciais difundindo-se por todo o mundo. Através da mão do Homem, as espécies Canábis adaptaram-se a diversos habitats e condições de crescimento divergentes (1).



FIGURA 4 Sementes

2.3 CONSTITUINTES

A complexidade química desta planta traduz-se nos mais de 400 compostos, dos quais mais de 60 são reconhecidos como canabinóides. Os quatro compostos mais importantes são o Δ -9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC), Δ -8-tetrahydrocannabinol (Δ -8-THC), canabidiol (CBD) e o canabinol (CBN) (2)(3).



FIGURA 5 Tricoma Capitado

A sua distribuição não é uniforme em toda a planta e deve-se, essencialmente à distribuição dos tricomas glandulares. São encontradas três formas de tricomas nas femininas sendo o tricoma capitado o mais importante e o que surge em maior extensão. A síntese e armazenamento dos canabinóides ocorre nestas pequenas estruturas que estão presentes apenas nas flores e no tecido imediatamente subjacente (1).

Assim sendo, as raízes e sementes são destituídas de canabinóides assim como as hastes e a folhagem (amostras contendo toda a folhagem apresentam apenas 1-2% de teor em Δ -9-THC). Uma vez analisando amostras contendo material floral não polinizado, apesar de variável, o teor em Δ -9-THC pode chegar aos 20%. Em material polinizado este valor desce dado que a maturação destas estruturas é parada mais precocemente. As células secretoras são igualmente responsáveis pela síntese de uma mistura de monoterpenos voláteis e sesquiterpenos amargos que têm como função proteger da planta dos insetos (1).



FIGURA 6 Tricomas - Parte de uma Inflorescência Feminina

3 CANABINÓIDES

“Canabinóides” foi o termo inicialmente usado para definir um conjunto de compostos hidrocarbonetos aromáticos C₂₁ contendo oxigênio presentes naturalmente na planta *Cannabis sativa* (3).

Atualmente, este termo é usado para designar tanto os compostos derivados das plantas como os obtidos por síntese capazes de mimetizar os seus efeitos. Inclui os compostos bioativos da canábis (tetrahydrocannabinol, canabidiol), compostos endógenos humanos (anandamida e 2-araquidonoil-glicerol) e análogos sintéticos (WIN55,212-2; metanandamida, JWH-015, HU-210, HU-331) (3)(4).

Consequentemente foram adotados novos termos de forma a distinguir a origem dos compostos. Assim, os compostos da *C. sativa* são designados por *Fitocannabinóides* e os compostos endógenos por *Endocannabinóides*.

3.1 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

O Sistema Endocannabinóide é um sistema neuronal cujas funções ainda não estão completamente determinadas e entendidas. Distribui-se no sistema nervoso central e periférico e marcadamente em glândulas e órgãos (5).

Há evidências de que desempenha um papel importante na regulação do sistema imune, neuronal, vascular, metabólico e reprodutor. Por conseguinte, o seu papel regulador sobre outros sistemas neuronais afeta funções como a cognição, memória, motricidade e percepção da dor (5).

Até ao momento foram identificados dois tipos de recetores canabinóides: CB₁ e CB₂ cuja distribuição varia. Os primeiros estão principalmente presentes no cérebro e nervos periféricos, enquanto os segundos estão presentes em macrófagos e outras células imunes. A similaridade em aminoácidos é de 44% e o local de ligação é distinto mas ainda assim similar, podendo o CB₂ ser considerado um subtipo de recetor (5).

A descoberta destes recetores conduziu à descoberta de ligandos endógenos: derivados do ácido araquidónico, semelhantes às prostaglandinas (quimicamente diferentes dos fitocannabinóides) – Anandamida (de *ananda* – prazer em Sanskrit). Assemelha-se ao Δ -9-THC em termos de ações e apresenta alta afinidade para os recetores CB₁ (5).

As anandamidas e os recetores residem no interior de membranas lipídicas e atuam como neuromoduladores através de proteínas G controlando a formação de AMPc (adenosina monofosfato cíclico) e o transporte iónico de Ca^{2+} (cálcio) e K^+ (Potássio).

Apesar de a maioria dos efeitos dos canabinóides se dever à sua interação com os recetores CB_1 e CB_2 , o Recetor de Potencial Transitório Vanilóide do Tipo I (TRPVI) é descrito como potencial alvo destes compostos, assim como, canais iónicos, recetores em canais iónicos e recetores nucleares (4).

A interação com os seus recetores é conseguida por níveis baixos de concentrações na ordem dos micromolar (μM). Concentrações mais elevadas podem levar a efeitos "off-target" atuando por sua vez noutros pontos do organismo que não os recetores endocanabinóides (4). Conjuntamente há a possibilidade de interagirem de modo importante com os Sistemas GABAérgico, Opióide e das Monoaminas (Adrenérgico e Dopaminérgico). Em particular, o Δ -9-THC tem especial capacidade de aumentar a libertação de Dopamina no Nucleus accumbens e Cortex pré-frontal, efeito revertido pela Naloxona (antagonista opióide) sugerindo ligação/interação com o Sistema Opióide (5).

3.2 FITOCANABINÓIDES

Δ -9-THC e CBD são os principais compostos da Canábis e os mais utilizados em estudos (5).

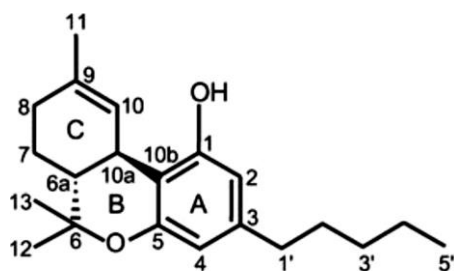


FIGURA 8 Δ -9-Tetrahydrocannabinol

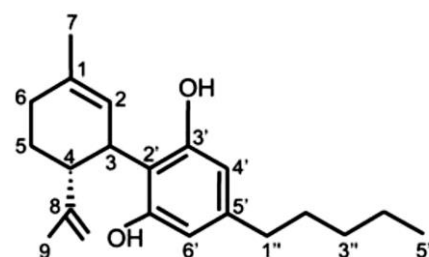


FIGURA 7 Canabidiol

Inicialmente pensou-se que o CBD seria um produto de metabolismo do Δ -9-THC, mas posteriormente demonstrou-se que a síntese ocorria segundo um *razão geneticamente determinada*, isto é, para além de a sua biossíntese ocorrer separadamente, é ainda determinada pelas características genéticas da espécie cannabis em questão (5).

O Δ -9-THC é responsável pelas ações psicoativas causando, dose-dependente, hipoatividade, hipotermia, desorientação e comprometimento verbal temporário enquanto o CBD não possui qualquer tipo de ação nestes domínios (5).

De facto, alguns estudos revelam a capacidade do CBD bloquear ou ainda prevenir alguns dos efeitos do Δ -9-THC, como por exemplo a ansiedade e alterações comportamentais, visuais e de discurso, uma vez que atua em zonas distintas do cérebro (5).

3.2.1 FARMACOCINÉTICA

O consumo de Canábis é feito preferencialmente fumando partes secas da planta. Está demonstrado que 50% do conteúdo de Δ -9-THC de um cigarro é inalado e que toda essa parte é absorvida nos pulmões e em poucos minutos atinge o cérebro. A biodisponibilidade, quando ingerido por via oral, decresce significativamente devido principalmente ao efeito de primeira passagem. No entanto, a duração dos efeitos é aumentada devido à absorção lenta no intestino (2).

Uma vez absorvidos, são prontamente distribuídos a um ritmo dependente do fluxo sanguíneo. Trata-se de compostos altamente lipídicos que sofrem acumulação no tecido gordo e atingem o pico ao final de cerca de quatro dias. Posteriormente, são lentamente libertados novamente para a corrente sanguínea atingindo outros compartimentos, incluindo o cérebro. Em consequência desta capacidade de armazenamento, a semivida de apenas uma dose é de cerca de 7 dias e a total eliminação do organismo pode acontecer até 30 dias após ingestão (2).

A metabolização ocorre no fígado por hidroxilação (principal metabolito é o 11-hidroxi-Tetrahydrocannabinol), possivelmente mais potente que o próprio Δ -9-THC e responsável por alguns dos efeitos da canábis. A sua eliminação ocorre parcialmente por via renal (25%), mas são principalmente eliminados através do intestino, onde sofre reabsorção prolongando os efeitos (2).

3.3 CANABINÓIDES SINTÉTICOS

Os canabinóides sintéticos (também designados de Canabimiméticos) foram desenvolvidos pelos cientistas no sentido de atingir seletividade entre os recetores CBI e CB2. O objetivo era desenvolver compostos com elevada atividade terapêutica eliminando os efeitos adversos (6).

Desde 1960, diversos análogos sintéticos do Δ -9-THC foram desenvolvidos e incluem: HU-210, nabilona e dronabinol (7).

Nos anos 1980, o laboratório Pfizer®, na tentativa de desenvolver novos analgésicos, criou a série ciclo-hexilfenol a partir do canabinóide sintético (-)-9-nor-9 β -hidroxi-hexa-hidrocanabinol. Esta série de derivados inclui o CP-59,540 e CP-47,497 e seus homólogos n-alquil. Estes compostos nunca chegaram a ser comercializados, mas são frequentemente utilizados para o estudo do sistema endocanabinóide.

Em 1994, foi criada uma série de compostos indólicos, designados como JWH em homenagem ao investigador que os desenvolvem - J. W. Huffman. Os mais conhecidos são: JWH-018, JWH-015 (homólogo n-pentil do JWH-018), JWH-073 (homólogo alquil do JWH-018) e JWH-250.

De uma forma geral, os canabinóides sintéticos possuem maior afinidade aos recetores CB. O canabinóide HU-210 é um forte agonista de receptores canabinóides, com potência entre 60 e 100 vezes maior que o Δ -9-THC, sendo o canabinóide mais potente descrito até ao momento (7).

Dado o perfil de elevada potencia e elevada eficácia como agonistas dos recetores CB, alguns destes compostos começam a fazer parte do mercado ilegal (6).

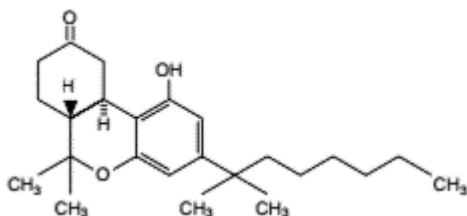


FIGURA 10 Nabilona

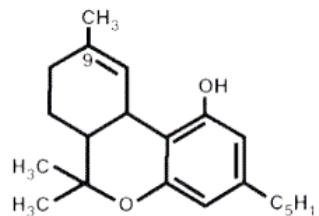


FIGURA 9 Dronabinol

3.4 ENDOCANABINÓIDES

Os dois principais ligandos do Sistema Endocanabinóide são a Anandamida (AEA) e o 2-ariquidonoil-glicerol (2-AG). Tratam-se de dois derivados do ácido araquidónico, produzidos por ação de fosfolipases específicas sobre fosfolípidos.

Apesar de serem dois derivados araquidónicos, não partilham a mesma via de biossíntese nem metabólica.

AEA tem como precursor o N-araquidonoilfosfatidiletanolamina, fosfodiasterase seletiva do N-acil-fosfatidiletanolamina; 2-AG depende principalmente da síntese do adiacilglicerol pela fosfolipase C posteriormente convertido pela lípase do diacilglicerol.

Em termos de metabolismo, após o recaptação neuronal, a AEA é hidrolisada pela hidrólase amida dos ácidos gordos (FAAH), originando ácido araquidónico e etanolamina, enquanto 2-AG é principalmente metabolizada pela lípase do monoacilglicerol, formando-se ácido araquidónico e glicerol.

A produção e libertação destes endocanabinóides ocorre caso haja estímulo fisiológico ou patológico. Esse estímulo comanda a síntese por clivagem dos fosfolípidos precursores e, subseqüentemente, a ativação dos recetores (8).

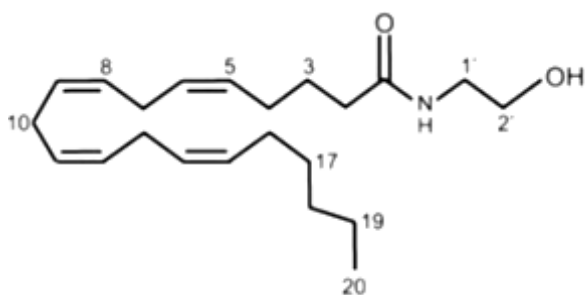


FIGURA 12 Anandamida

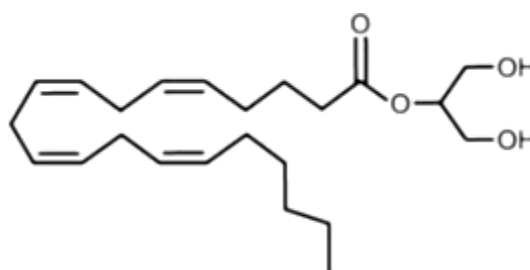


FIGURA 11 2-Araquidonoil-Glicerol

4 INTERESSE MEDICINAL DA CANÁBIS

4.1 CANABINÓIDES E O TRATAMENTO DO CANCRO

O cancro é uma doença caracterizada pela divisão descontrolada de células e pela sua capacidade de disseminação. A doença causada por danos no DNA, originando mutações e defeitos no ciclo celular e na maquinaria apoptótica (9).

O tratamento efetivo e o controlo da doença são críticos para o doente. O desenvolvimento de tratamentos mais seguros e efetivos que melhorem a terapia contínua sem conseguir cumprir com algumas das necessidades (qualidade de vida do doente durante o tratamento) (10).

Os Canabinóides e outros moduladores do Sistema Endocanabinóide revelaram propriedades importantes antitumorogénicas (redução da inflamação, proliferação e sobrevivência celular) em diferentes modelos de cancro (10).

Apesar da sua ação anticancerígena ser conhecida desde muito cedo, o interesse renovou-se pela descoberta do Sistema Endocanabinóide (11). O seu uso no tratamento de cancros sofreu um avanço significativo com a descoberta da sua utilidade em atingir e matar de forma controlada as células tumorais (9).

Presentemente, os canabinóides são utilizados de forma muito limitada em doentes oncológicos essencialmente pelos seus efeitos antieméticos e analgésicos.

4.1.1 MECANISMO DE AÇÃO

Os canabinóides são em geral compostos altamente lipídicos e, por isso a ação anticancerígena era atribuída à provável capacidade de perturbação das membranas lipídicas celulares assim como de outras estruturas lipídicas. Este facto resultaria em alterações da fluidez da membrana e, conseqüentemente, no aumento do sódio intracelular e interrupção da síntese proteica (10)(12).

Após esta primeira teoria, e com a descoberta do Sistema Endocanabinóide, outras se seguiram baseadas na interação com os recetores CB₁ e CB₂. No decurso destas teorias, surgiram então estudos com vista a tentar classificar o envolvimento destes recetores nas propriedades anticancerígenas englobando um amplo conjunto de cancros (pele, gliomas, tireoide, linfomas). Apesar de se tratarem de estudos independentes, todos demonstraram a regressão tumoral (10)(12).

Ainda que confirmada a sua ação pro-apoptótica e antiproliferativa, o mecanismo pelo qual atingem esse efeito continua muito pouco desvendado e parece variar consoante o

tipo de cancro. O mecanismo depende do tipo de recetor a que se ligam ou da via de sinalização ativada (10)(12).

Além da aptidão de induzirem a morte de células tumorais, os canabinóides parecem conseguir limitar alguns dos passos cruciais à capacidade proliferativa e invasora dos tumores tais como a Migração, Invasão, Adesão, Angiogénese Mestastização. Ainda existem poucos estudos sobre estas ações, no entanto, os resultados disponíveis revelam que a modulação de alguns componentes de Vias Sinalização Celular críticas ao crescimento e sobrevivência celular, assim como a interferência na expressão e atividade enzimática de algumas proteínas, por parte dos canabinóides, pode afetar a capacidade de mobilidade e disseminação das células cancerígenas (11)(13).

De uma forma geral, os mecanismos propostos são complexos e envolvem efeitos citotóxicos ou citostáticos, indução da apoptose e efeitos antimetásticos acompanhados de inibição da neo-angiogénese e migração de células tumorais.

O efeito causado depende do tipo de canabinóide e tecido alvo. Pode ser CB ou TRPV1 dependente ou, por vezes, independente de recetores (jangadas lipídicas, cicloxigenases...).(14) Um outro mecanismo apontado como possível é a autofagia, sendo este mediado pelas moléculas envolvidas nos mecanismos de apoptose (12).

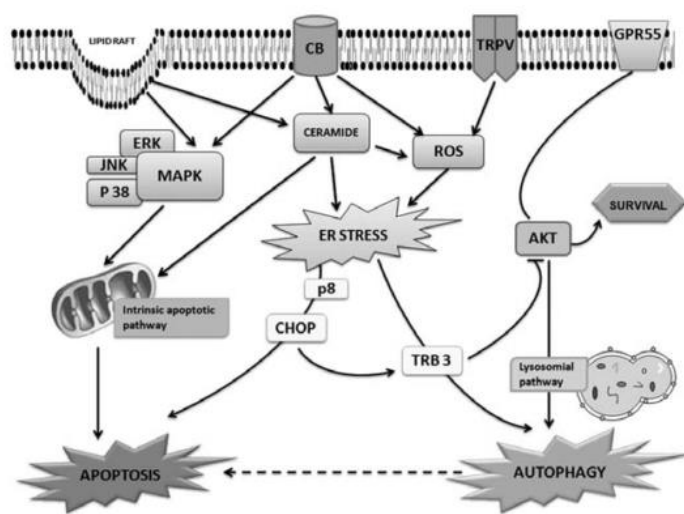


FIGURA 13 Vias de Morte Celular Induzidas pelos Canabinóides

independente de recetores (jangadas lipídicas, cicloxigenases...).(14) Um outro mecanismo apontado como possível é a autofagia, sendo este mediado pelas moléculas envolvidas nos mecanismos de apoptose (12).

4.2 POTENCIAL TERAPÊUTICO EM GLIOBLASTOMAS

Uma das formas mais arrasadoras de cancro é o Glioblastoma Multiforme que se encontra entre os tumores de crescimento mais rápido e com prognóstico desfavorável (15)(16).

Este tipo de neoplasma é caracterizado pela heterogeneidade morfológica e genética e mostra-se insensível à quimioterapia e radioterapia (8). Não sendo uma forma tumoral metastizante, a invasão agressiva dos tecidos peritumorais torna a cirurgia virtualmente impossível (15).

Apesar dos anos de investigação sobre estratégias terapêuticas antitumorais e tratamentos agressivos incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia, este tipo de tumor reaparece sistematicamente e normalmente causa a morte do doente em menos de um ano (15). A estratégia clínica de utilização de células dendríticas e imunoterapia baseada em péptidos, não revelou grande vantagem sobre as pré-existentes (até ao momento) (16).

Por conseguinte, revela-se importante o estudo e desenvolvimento de novas estratégias de modulação dos gliomas de forma a obter resultados clínicos significativos.

De entre os sinais normalmente envolvidos na saída de células da massa tumoral e, por isso, associados à capacidade invasiva dos gliomas, destacam-se as metaloproteínases da matriz (MMP's), família de enzimas que promovem a quebra de tecido e remodelação através da degradação da matriz extracelular, assim como a expressão de outras proteínases. Também é sugerido que proteínas cinases ativadas por mitogénio (MAPK's) estejam envolvidas na tumorigénese e invasão associada ao crescimento aberrante. Mais, estes tumores criam áreas de hipoxia que tornam a progressão maligna por ativação de vias adaptativas que promovem a sobrevivência celular, a capacidade invasiva e a seleção de células tumorais resistentes nestas novas condições (15).

Tendo em conta os mecanismos anticancerígenos dos canabinóides (fitocannabinóides, endocannabinóides e derivados sintéticos), estes têm vindo a ser testados como alternativa promissora limitando o desenvolvimento e invasão dos tumores (15). Em particular, devido aos efeitos psicoativos não desejados do Δ -9-THC e agonistas sintéticos, o interesse no fitocannabinóide não-psycoativo CBD aumentou substancialmente. Curiosamente, este composto possui baixa afinidade para os recetores CB, mas ainda assim potente e seletivo para células tumorais (8).

Este fitocannabinóide, em estudos *in vitro*, inibiu a invasão e proliferação tumoral. A capacidade de diminuir o poder de invasão do glioma não está dependente da dose, talvez porque a ação deste composto é mormente independente dos recetores CB. No entanto, o CBD foi capaz de causar a diminuição generalizada de proteínas envolvidas na malignidade, mobilidade, invasão e angiogénese e modulação marcada de vias de sinalização celular implicadas na sobrevivência e proliferação tumoral (15).

O efeito anti-tumorigénico do CBD envolve a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), depleção intracelular de glutatona e aumento notório da atividade enzimática do glutatião. Esta capacidade de interferir na viabilidade celular parece não atingir células normais. Aliás, alguns autores referem que além de não interferirem com astrócitos, oligodendrócitos e neurónios, os canabinóides em geral podem fruir de capacidade protetora (16).

O CBD revela-se efetivamente mais vantajoso que o Δ -9-THC podendo uma terapia combinada ter efeito sinérgico, permitindo a diminuição do composto psicoativo (8). De facto, segundo o primeiro estudo em humanos (16), em que foi utilizado o Δ -9-THC, evidencia que este não é o melhor agonista a utilizar devido à sua elevada hidrofobia, relativamente baixa potência agonista e à sua capacidade de induzir efeitos psicoativos.

O estudo foi realizado em doentes terminais. Nestas circunstâncias, os resultados terem sido afetados e ressaltando a ideia de que estudos adicionais com pacientes recém-diagnosticados serão vantajosos.

4.3 VANTAGENS DO SEU USO TERAPÊUTICO

Além do potencial clínico dos canabinóides, a aplicação em terapias oncológicas deve ser ponderada tendo em conta o perfil não tóxico destes compostos, particularmente o CBD, sendo um bom ponto de partida estudos onde foi administrado por seis semanas não se verificando nenhum indício de toxicidade, revelando a sua aparente segurança em tratamentos prolongados (8).

Adicionalmente, alguns estudos revelam que a combinação com o Δ -9-THC pode ser mais efetiva na redução da proliferação celular. Estes resultados podem ser explicados pela capacidade de potenciação do Δ -9-THC pelo CBD quando o primeiro é administrado em concentração proporcional (8).

Por fim, o uso de canabinóides em combinação com os agentes clássicos de quimioterapia traz vantagens dado o efeito sinérgico e permitir a diminuição de doses e, conseqüentemente, reduzir a toxicidade em favor da eficácia (8).

4.4 MEDICAMENTOS CANABINÓIDES

Como referido anteriormente, atualmente os canabinóides são aplicados em cuidados paliativos. Esta aplicação não se limita aos tratamentos oncológicos mas também a outras terapias e/ou doenças mais agressivas.

Cesamet®: Medicamento sujeito a prescrição médica usado no alívio das náuseas e crises eméticas causadas por tratamentos quimioterápicos.



FIGURA 14 Cesamet®

Cesamet® é um medicamento utilizado quando os medicamentos tradicionais não causam o alívio necessário. Este antiemético é um medicamento de origem canabinóide cujo princípio ativo é a Nabilona - derivado sintético do Δ -9-THC. A utilização deste medicamento permite evitar anorexia associada ao tratamento oncológico, pois vomitam menos, sentem menos náuseas e conseguem comer em maior quantidade (17).

Marinol®: Medicamento sujeito a prescrição utilizado em doentes com perda de apetite e



FIGURA 15 Marinol®

consequente perda de peso associado ao SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida). Este estimulante do apetite é um medicamento de origem canabinóide cujo princípio ativo é o Dronabinol –derivado sintético do Δ -9-THC (18).

Sativex®: Medicamento sujeito a prescrição utilizado em Esclerose Múltipla (EM) para diminuição de espasmos. Trata-se de um spray bucal



FIGURA 16 Sativex®

utilizado para diminuir os espasmo associados a estados moderados a severos da EM. Este medicamento é de origem canabinóide e combina o Δ -9-THC e o CBD extraídos de *Cannabis sativa L.* produzida de forma controlada (19).

Apesar do seu perfil de segurança e de a sua utilização em países como o Reino Unido, sem historial de abuso ou intoxicação, a sua utilização noutros países continua a ser limitada.

5 CONCLUSÃO

Na prática clínica oncológica, assiste-se ainda, em grande número de doentes, a uma deficiente adequação entre as terapias praticadas e a qualidade de vida que delas resulta. A descoberta de novos agentes terapêuticos e a articulação com os já existentes, reveste-se de elevada importância na busca de menor sofrimento e mais, conseguir de uma forma eficaz, eliminar tumores e evitar semanas de terapia arrasadoras.

Esta monografia pretende despertar sobre os canabinóides (naturais e sintéticos) a curiosidade e a vontade de os estudar mais intensivamente de modo a descobrir concretamente os mecanismos de ação e indicá-los como alvo credível de desenvolvimento farmacêutico no presente e futuramente.

De acordo com a literatura disponível até ao momento, os estudos realizados com estes compostos ainda se encontram em fase muito precoce e pouco ambiciosa visto que existem unicamente estudos em animais ou em linhas celulares.

A falta de desenvolvimento tecnológico, melhor, a falta de desenvolvimento de formas farmacêuticas que permitam a administração segura destes fármacos, tem vindo a limitar o avanço do seu estudo e aplicação em humanos.

A capacidade de um agente anticancerígeno em inibir a invasão celular é, para além de induzir a morte celular ou interferir no seu crescimento, fundamental. Nesse aspeto, os canabinóides evidenciam potencial de aplicação e são uma alternativa vantajosa aos tradicionais agentes anticancerígenos.

Apesar do uso dos canabinóides se manter limitado pelo seu bem conhecido efeito psicotrópico, em geral, a comunidade científica reconhece o seu justo perfil de segurança e que os seus potenciais efeitos adversos se encontram dentro dos limites aceitáveis, principalmente para medicamentos de terapia oncológica.

Embora o puzzle continue certamente incompleto, o que se sabe até ao momento justifica plenamente um rápido investimento no seu estudo e manipulação clínica.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Cannabis production and markets in Europe.** Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2012. ISBN 78-92-9168-502-8
2. ASHTON, C.H. - **Pharmacology and effects of cannabis: a brief review.** Br.J.Psychiatry. (2001) 101-106
3. WALSH, D., NELSON, K., MAHMOUD, F.A. - **Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology.** Support Care Cancer. (2003) 137-143.
4. **Handbook of Experimental Pharmacology.** Germany: Springer, 2004 ISBN 3-540-22565-X
5. ATAKAN, Z. - **Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals.** Ther.Adv.Psychopharmacol. (2012) 241-54.
6. ELSOHLY, M., GUL, W., WANAS, A.S., RADWAN, M.M. - **Synthetic cannabinoids: analysis and metabolites.** Life Sci. Elsevier B.V. (2014) 78-90.
7. ALVES, A.O., SPANIOL, B., LINDEN, R. - **Canabinóides sintéticos: drogas de abuso emergentes.** Rev.Psiq.Clín. (2012) 142-148.
8. MASSI, P., SOLINAS, M., CINQUINA, V., PAROLARO, D. - **Cannabidiol as potential anticancer drug.** Br.J.Clin.Pharmacol. (2013) 303-312.
9. SARFARAZ, S., ADHAMI, V.M., SYED, D.N., AFAQ, F., MUKHTAR, H. - **Cannabinoids for cancer treatment: progress and promise.** Cancer Res. (2008) 339-342.
10. GUINDON, J., HOHMANN, A.G. - **The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication.** Br.J.Pharmacol. (2011) 1447-1463.
11. FREIMUTH, N., RAMER, R., HINZ, B. - **Antitumorigenic effects of cannabinoids beyond apoptosis.** J.Pharmacol.Exp.Ther. (2010) 336-344.

12. CALVARUSO, G., PELLERITO, O., NOTARO, A., GIULIANO, M. - **Cannabinoid-associated cell death mechanisms in tumor models (Review)**. Int.J.Oncol. (2012) 407-413.
13. ALEXANDER, A., SMITH, P.F., ROSENGREN, R.J. - **Cannabinoids in the treatment of cancer**. Cancer Lett. Elsevier Ireland Ltd (2009) 6-12.
14. PISANTI, S., BIFULCO, M. - **Endocannabinoid system modulation in cancer biology and therapy**. Pharmacol.Res. (2009): 107-116.
15. SOLINAS, M., MASSI, P., CINQUINA, V., VALENTI, M., BOLOGNINI, D., GARIBOLDI, M., et al. - **Cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid compound, inhibits proliferation and invasion in U87-MG and T98G glioma cells through a multitarget effect**. PLoSOne. (2013): e76918.
16. GUZMÁN, M., DUARTE, M.J., BLÁZQUEZ, C., RAVINA, J., ROSA, M.C., GALVE-ROPERH, I., et al. **A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme**. Br.J.Cancer. (2006):197-203.
17. Cesamet® (Nabilone) capsules 1mg. "A different path" Página consultada a 3 de Julho de 2014 <<http://www.cesamet.com>>
18. Marinol® (Dronabinol). Página consultada a 3 de Julho de 2014 <<http://www.marinol.com>>
19. Sativex® (THC|CBD). Página consultada a 3 de Julho de 2014 <<http://www.gwpharm.com/Sativex.aspx>>