

O Uso do Cannabidiol no Tratamento de Neoplasias Malignas

Geovanna de Oliveira Araújo Silva¹; Laísia Maria de Souza¹; Thiago Camilo El Bazi¹; Maria Vitória Vieira Graciano¹; Ana Luiza Caetano de Deus¹; Vinicius Oliveira Mendonça¹; Constanza Thaise Xavier Silva².

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A utilização medicinal do Cannabis sativa, popularmente conhecido como maconha, ainda é muito questionada, sofrendo diversos tipos de perseguições e preconceitos no contexto social atual. Partindo deste pressuposto, o cannabidiol, segundo composto mais abundante do Cannabis, tem sido utilizado como medicamento para o tratamento de neoplasias por suas ações anti-neoplásicas e anti-inflamatórias. Assim, o objetivo dessa revisão é realizar um estudo acerca do uso de cannabidiol no tratamento de neoplasias malignas, levando em consideração sua ação no corpo humano e seus potenciais benefícios e malefícios. Dessa forma, este trabalho foi elaborado a partir de uma revisão de literatura do tipo integrativa nas bases de dados National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e Google Acadêmico, buscando artigos entre 2015 e 2020. Os DECS utilizados foram “cannabidiol” and “neoplasias” e seu correspondente em inglês, “neoplasms”. No total foram encontrados 500 artigos e após seleção, 20 artigos publicados entre 2015 a 2019 foram utilizados. Relacionados ao uso do cannabidiol, vários fatores se mostraram positivos, como a inibição da proliferação celular e apoptose das células cancerígenas, correlacionados a diversos mecanismos moleculares e celulares, bem como a alteração morfológica de células neoplásicas e a modulação do microambiente tumoral. Além disso, foram evidenciados benefícios clínicos, como a diminuição do tamanho de tumores. Contudo, ressalta-se que a ação de compostos de cannabis pode gerar alguns malefícios, como a apoptose de células saudáveis, uma vez que, na ação farmacológica dessas substâncias não há presença de marcadores específicos para células tumorais. Outra lado negativo apontado é a dificuldade de acesso a fármacos a base desse composto. Por fim, verificou-se que o cannabidiol pode ser empregado com êxito no tratamento de diversas neoplasias, merecendo maior reconhecimento no meio científico devido à ausência de relatos de eventos adversos significantes.

Palavras-chave: Cannabidiol. Neoplasias Malignas. Neoplasias.

INTRODUÇÃO

Cannabis sativa é o nome científico da maconha, uma planta dioica que pertence à família Cannabaceae, originária da Ásia Central e Oriental (LUKHELE; MOTADI, 2016). Antigamente, era utilizada por povos do campo para o tratamento de várias doenças, devido a sua alta capacidade psicotrópica e alucinógena, além de ser um recurso terapêutico. Essa planta não tem potencial de abuso de drogas e não causa danos quando usada para fins medicamentosos (GUIDA et al., 2019).

O Cannabis é composto por diversos compostos ativos, dos quais se destacam o tetrahidrocannabinol (THC), o composto mais abundante, e o cannabidiol (CBD), o segundo mais abundante. A ação do THC está relacionada a ligação e ativação de dois receptores específicos de canabinoides acoplados a proteína G, CB1 e CB2, sendo que a CB1 está correlacionada ao sistema nervoso central e a CB2 ao sistema nervoso periférico (LÓPEZ-VALERO et al., 2018; KENYON; LIU; DALGLEISH, 2018; APARICIO-BLANCO et al., 2019). O cannabidiol e o delta-9-tetra-hidrocanabinol (Δ 9-THC) possuem ações antineoplásicas e anti-inflamatórias, que podem colaborar para tratamentos de câncer (SULTAN; MARIE; SHEWEITA, 2018), de distúrbios neurodegenerativos e doenças auto-imunes (LUKHELE e MOTADI, 2016), visto que o CBD é capaz de induzir morte celular nas células de glioma humano U87 e U373 por meio de mecanismos como a iniciação da caspase e o envolvimento de espécies reativas de oxigênio (ZHANG et al., 2019).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, as neoplasias, atualmente, são responsáveis por uma em cada seis mortes no mundo. Dados revelam que mais de 14 milhões de pessoas desenvolvem câncer todos os anos, e a estimativa é que esse número deve subir para mais de 21 milhões de pessoas em 2030 (OMS, 2017). Nesse contexto, o número de estudos realizados com os canabinoides aumentaram nos últimos dois anos, especialmente por a comprovação de seus efeitos antineoplásicos e suas propriedades anti-inflamatórias, principalmente por meio da ativação de receptores CB2, os quais estão localizados periféricamente, com destaque nos leucócitos. A ativação de receptores CB2 pode estar relacionado com a mudança de Th1 em Th2 (MURASE et al., 2016; LÓPEZ-VALERO et al., 2018).

A combinação de THC e CBD aumenta a capacidade de combate ao câncer por meio da diminuição da viabilidade e migração celular, como observado em estudos com Glioblastoma Humano, em que essa combinação influencia na apoptose do glioblastoma e inibi a proliferação do tumor. Ademais, o CBD atenua os efeitos colaterais do THC, como convulsões, descoordenação e eventos psicóticos, e, assim, torna o tratamento menos agressivo aos medicamentos à base de cannabis. Apesar disso, a junção THC e CBD pode ser caracterizada como antagônica, devido à alta competitividade desses compostos, sendo que o THC proporcionando estágios de euforia, e o CBD como bloqueador e inibidor do senso de humor (LÓPEZ-VALERO et al., 2018).

Portanto, nessa revisão integrativa destaca-se a importância do uso e da combinação dos componentes ativos da Cannabis sativa na aplicação de tratamentos contra os diversos tipos de câncer. Ademais, tendo em vista a novidade da aprovação de fármacos a base de cannabis no Brasil, cabe orientar

profissionais de saúde em relação a esses medicamentos, com destaque para aqueles a base de cannabidiol, para que dessa forma sejam traçadas medidas promotoras de saúde capazes de estimular o tratamento ou até mesmo a cura das diversas neoplasias por terapias à base de cannabis, além de estimular o conhecimento sobre o uso adequado dessa droga em medicamentos que não é reconhecida pela população em geral. Assim, o objetivo dessa revisão é realizar um estudo acerca do uso de cannabidiol para o tratamento de neoplasias malignas, levando em consideração sua ação no corpo humano e seus potenciais benefícios e malefícios.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, um estudo descritivo que possibilita, a partir da síntese de múltiplos estudos publicados, conclusões gerais de uma área de estudo. Esse método é fundamental para a orientação dos profissionais na tomada de decisão, além de indicar lacunas do conhecimento, as quais devem ser complementadas com novos estudos. As seguintes etapas foram seguidas para a elaboração dessa revisão: definição do tema; seleção da questão norteadora; coleta de dados em bases eletrônicas de literatura, seguindo critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos para delimitar a amostra; elaboração de um instrumento de coleta de dados a serem extraídos; leitura e avaliação dos estudos selecionados; interpretação e apresentação de resultados.

A pergunta norteadora foi “Como se comporta o cannabidiol no tratamento de neoplasias malignas?”. Para respondê-la, foi realizada busca de estudos, entre os meses de março e abril de 2020, nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados na íntegra, entre 2014 e 2020; artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; artigos que apresentavam dados sobre aspectos clínicos e farmacológicos do tratamento de câncer com cannabidiol. Foram excluídos artigos não originais, disponíveis apenas em resumo e estudos não disponíveis fontes eletrônicas. Os descritores da Ciência da Saúde utilizados foram “cannabidiol” and “neoplasias” e seu correspondente em inglês, “neoplasms”. No total foram encontrados 500 estudos e 20 artigos publicados entre 2014 a 2020 foram selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta revisão pode-se verificar a existência de inúmeros fatores benéficos relacionados ao uso do cannabidiol (CBD), utilizado para o tratamento de diferentes neoplasias malignas. Os resultados foram organizados em quatro categorias: inibição da proliferação e indução da apoptose celular; alterações na morfologia celular e na expressão de receptores; modulação do microambiente tumoral e do sistema imune; e eficácia do tratamento, utilização clínica e efeitos adversos.

Inibição da proliferação e indução apoptose celular

Quando relacionado a inibição da proliferação de células neoplásicas, o CBD tem se mostrado altamente benéfico (ELBAZ et al., 2015; MUKHOPADHYAY et al., 2015; NABISSI et al., 2015; DENG et al., 2017; SULTAN, MARIE e SHEWEITA, 2018; ZHANG et al., 2019; MILIAN, 2020). Uma forma de inibir essa proliferação é interferindo no ciclo celular por meio da alteração em suas proteínas reguladoras, como o aumento da p53, proteína de extrema importância no ciclo e na supressão tumoral (LUKHELE; MOTADI, 2016; JEONG, et al., 2019).

Além disso, relata-se que o cannabidiol pode causar o estacionamento do ciclo celular em Go/G1 (SHARMA et al., 2014; NABISSI et al., 2015; ZHANG et al., 2019). Tal estacionamento reduz a formação do complexo CDK/ciclina E, capaz de acelerar a fase S do ciclo celular, causando danos ao DNA e conservando a célula na fase Go/G1 (ZHANG et al., 2019).

É consenso na literatura que uma forma de suprimir o efeito tumoral é induzindo a apoptose celular, processo que pode ocorrer por meio de diversos mecanismos (ARMSTRONG et al., 2015; ELBAZ et al., 2015; NABISSI et al., 2015; LUKHELE; MOTADI, 2016; SULTAN; MARIE; SHEWEITA, 2018; JEONG et al., 2019; KIM et al., 2019; ZHANG et al., 2019). Um exemplo de mecanismo envolve a serina-treonina-quinase, mais conhecida como mTOR, uma proteína vinculada à coordenação da proliferação e da sobrevivência celular (NABISSI et al., 2015; SULTAN; MARIE; SHEWEITA, 2018). Nabissi et al. (2015) afirma que essa apoptose celular está relacionada ao bloqueio da via AKT/mTOR, na qual o cannabidiol ativa essa via de apoptose em retroalimentação com o complexo eIF4F. Outra via relacionada ao mTOR, relatada no câncer de mama, é que, por meio da inibição da fosforilação dessa proteína induzida por CBD, ocorre diminuição da ciclina D1, uma proteína relacionada ao ciclo celular, cuja redução do tempo de sobrevivência desencadeia a morte celular (SULTAN; MARIE; SHEWEITA, 2018).

Outro mecanismo está relacionado a proteína Noxa. A literatura sugere que, em câncer colorretal, a elevação do nível intracelular dessa proteína é consequência do estresse do retículo endoplasmático e do aumento de espécies reativas de oxigênio, as quais incluem peróxido de hidrogênio, radical hidroxila e radical superóxido. Nesse sentido, a Noxa é deslocada para as mitocôndrias, onde provoca disfunção por meio de alterações na cadeia de transporte de elétrons, e, assim, retroalimenta positivamente a produção de espécies reativas de oxigênio, levando a apoptose (JEONG et al., 2019).

Outra forma de apoptose induzida por cannabidiol e mediada por espécies reativas de oxigênio está relacionada aos receptores da membrana do plasmoplasma, como os receptores específicos de proteína G, que estimulam a produção dessas espécies reativas e, conseqüentemente, a apoptose e autofagia (MUKHOPADHYAY et al., 2015; DENG et al., 2017). A produção de espécies reativas de oxigênio leva

ao aumento das proteínas de choque térmico (HSPs), as quais atuam na proteção, no reparo e na sobrevivência celular dos tumores. O uso de inibidores de HSPs potencializou o efeito citotóxico do cannabidiol em células de glioma humano (SCOTT et al., 2015).

Outro mecanismo de apoptose induzido por cannabidiol relatado na literatura está relacionado às caspases, um grupo de proteases capazes de clivar outras proteínas (ARMSTRONG et al., 2015; ELBAZ et al., 2015; JEONG et al., 2019; ZHANG et al., 2019). O cannabidiol é responsável pela regulação positiva da caspase-3 (executora) e da caspase-9 (efetora), cujo aumento de seus níveis clivados é um importante marcador celular de apoptose. Além disso, indica-se que a caspase-8 também participa desse mecanismo (ELBAZ et al., 2015).

Apesar destes mecanismos apoptóticos serem importantes no combate a células neoplásicas, a morte celular provoca, concomitantemente, a apoptose de células saudáveis (ARMSTRONG et al., 2015; KIM et al., 2019). Nesse sentido, Kim (2019) correlaciona a apoptose ao ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF (TRAIL), um dos poucos agentes seletivos de tumor, que afeta apenas células cancerígenas. O cannabidiol causa estresse das células de câncer colorretal, levando à morte celular por meio do aumento do receptor de morte 5 (DR5), ao qual o TRAIL se liga. Dessa forma, há a ativação das células da imunidade inata não tóxicas para células não doentes.

Alterações na morfologia celular e na expressão de receptores

Uma característica representativa da morte celular induzida pelo Cannabidiol são alterações morfológicas (LUKHELE; MOTADI, 2016; SULTAN; MARIE; SHEWEITA, 2018; KIM et al., 2019). Em câncer de colo de útero, Lukhele e Motadi (2016) relatam mudanças em células cervicais, como um núcleo azul redondo após coloração com DAPI, além de perda de forma, fragmentação do núcleo, redução no tamanho celular e sangramento na membrana celular. Outros achados são a diminuição da capacidade de formar colônias, em células de câncer colorretal tratadas com CBD e TRAIL (KIM et al., 2019), o remodelamento da actina F em câncer de mama e em câncer de pulmão de células não pequenas (SULTAN; MARIE; SHEWEITA, 2018; MILIAN et al., 2020), podendo formar fibras actínicas de estresse na presença de TGF- β (MILIAN et al., 2020), e a inibição da capacidade de formação de células esferoides em células de câncer de próstata (SHARMA et al., 2014).

Destaca-se também alterações na expressão de diferentes receptores. No câncer de próstata, o cannabidiol modula a expressão dos receptores androgênicos, os quais medeiam o desenvolvimento e progressão desse tumor, por meio da diminuição de seu mRNA (SHARMA et al., 2014). Ademais, em câncer de pulmão, o CBD induz a expressão do receptor ICAM-1, o que aumenta a suscetibilidade de células tumorais a citólise mediada por células assassinas ativadas por linfocina (células LAK), além de diminuir a ação metastática dessa neoplasia (HAUSTEIN et al., 2014).

Outra forma descrita é trazida no estudo de MURASE et al. (2016), que relata a expressão da proteína ID1, gene humano que medeia a metástase, associada a proliferação e permanência do câncer pulmonar. Quando tratado com cannabidiol, com efeito dependente da dose, este gene sofreu redução significativa de sua expressão, diminuindo o número de focos metastáticos nos pulmões, contribuindo grandemente para o tratamento deste tipo cancerígeno humano.

Modulação do microambiente tumoral e do sistema imune

Outro mecanismo de ação do cannabidiol é a modulação do microambiente tumoral. O CBD é responsável pela inibição do recrutamento de macrófagos associados ao tumor (MAT), os quais facilitam a quebra de matriz extracelular, modulam a angiogênese tumoral, assim como a proliferação e invasão de células cancerígenas. Essa inibição é feita por meio da alteração da produção de citocinas que inibem o recrutamento de MAT e de macrófagos M2 para sítios primários e secundários de tumor. Dessa forma, o cannabidiol auxilia na inibição da metástase e da progressão tumoral no câncer de mama (ELBAZ, et al., 2015).

É relatado também a regulação positiva de células T reguladoras, além da inativação de células T efectoras, de células dendríticas e de células NK, em carcinoma hepatocelular. Isso ocorre devido a depleção de triptofano no microambiente tumoral, a qual ocorre devido a produção de Indoleamina-2,3- dioxigenase (IDO) pelos hepatócitos (MUKHOPADHYAY et al., 2015). Contrastando esse achado, o cannabidiol também tem potencial de aumentar a susceptibilidade de células neoplásicas a citólise mediada por células NK em câncer de pulmão. (SHARMA et al., 2014).

Outra ação desse composto é a diminuição da expressão da citocina pró-inflamatória IL-6 e da quimiocina IL-8 em fibroblastos dérmicos, que são importantes fatores inflamatórios na progressão do câncer de próstata (SHARMA et al., 2014).

Eficácia do tratamento, utilização clínica e efeitos adversos

Quanto a eficácia do tratamento com cannabidiol, há indícios de que o tempo de exposição e a concentração de cannabidiol estão diretamente relacionados a seu efeito inibitório e seu resultado terapêutico, ou seja, obtêm-se melhores resultados com maior tempo e maior concentração do fármaco (SULTAN; MARIE; SHEWEITA, 2018; ZHANG et al., 2019). Além disso, relata-se que o CBD apresenta melhores resultados potenciais quando comparados a outros agentes quimioterápicos, porém esse fator está condicionado ao tipo celular tratado (DENG et al., 2017). Ainda Deng et al. (2017) também apontam que células de glioblastomas em camundongos são geralmente mais sensíveis do que mesmas linhas celulares em humanos, logo os efeitos obtidos em estudos laboratoriais podem não representar os efeitos em pacientes humanos. Outras fontes sugerem que o cannabidiol pode não apresentar ação citotóxica sozinho, mas é capaz de potencializar a ação de quimioterápicos, como a carmustina (GUIDA et al., 2019).

O tratamento de neoplasias malignas com cannabidiol também pode estar associado ao uso de Tetrahydrocannabinol (THC), outro composto do Cannabis sativa. Segundo Milian et al. (2020), tanto CBD quanto THC são eficazes na diminuição da proliferação celular de câncer de pulmão de não pequenas células e a combinação desses canabinoides possui efeito aditivos. Esse mesmo estudo revela que apenas a combinação desses compostos diminui significativamente a expressão de receptor do fator de crescimento epidérmico nesse tipo de neoplasia. Outros achados apontam que o uso apenas de THC não interfere na produção de proteínas de choque térmico no tratamento de células de glioma (SCOTT et al., 2015) e não é tão eficaz quanto a terapia com os dois compostos no tratamento de melanoma (ARMSTRONG et al., 2015).

Os melhores resultados obtidos por meio da combinação de CBD e THC podem estar relacionados ao fato de que essas substâncias agem por meio de mecanismos moleculares diferentes (ARMSTRONG et al., 2015). Ainda relacionado o uso de CBD juntamente com THC, os estudos de López-Valero, et al. (2018a; 2018b) incorporam a utilização de temozolomida (TMZ) para o tratamento de glioblastoma multiforme (GBM), mostrando excelentes resultados, repercutindo em uma redução tumoral e uma maior sobrevida da população, quando testado em animais.

No que concerne a diferentes combinações, o estudo de Aparicio-Blanco et al. (2019) avalia a administração de cannabidiol associado a nanocápsulas lipídicas monodispersas (LNC). Isso se deve ao fato de aquele composto ter uma elevada lipofilicidade, o que resulta no retardamento parcial de seu potencial terapêutico. Assim, quando combinados, CBD e LNC possuem maior tempo de absorção pelas células tumorais, demonstrando viabilidade e eficácia desta junção.

Em relação a utilização clínica do cannabidiol para o tratamento de neoplasias malignas, a literatura relata alta percepção de benefício e resposta antitumoral (KENYON; LIU; DALGLEISH, 2018; GUIDA et al., 2019). No estudo de Guida et al. (2019), predominaram os resultados clínicos com diminuição das células tumorais circulantes e a diminuição do tamanho do tumor. O estudo de Elbaz et al. (2015) colabora com esses achados, uma vez que sugeriu a redução de volume e peso de tumores in vivo. Outro aspecto clínico relatado foi melhores resultados apresentados pelo uso descontínuo desse canabinoide quando comparada ao uso contínuo (GUIDA et al., 2019).

Destaca-se também a ausência de relatos de eventos adversos graves (KENYON; LIU; DALGLEISH, 2018; GUIDA et al., 2019), fator importante para a continuidade do tratamento. Contudo, em alguns países o acesso ao cannabidiol ainda é muito limitado e as dificuldades logísticas de obtenção e econômicas apresentam-se como obstáculo à continuidade da terapia (KENYON; LIU; DALGLEISH, 2018). Essas dificuldades somadas à atual estigmatização do Cannabis, a níveis sociais e legais, restringem o acesso de diversos pacientes aos diversos benefícios terapêuticos proporcionados pelo cannabidiol no tratamento de neoplasias malignas.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, verificamos que o cannabidiol pode ser empregado com êxito no tratamento de neoplasias malignas, atuando através de diferentes mecanismos no corpo humano, e que se apresenta como uma alternativa que merece mais atenção no meio científico. O cannabidiol se comporta, principalmente, inibindo a proliferação das células malignas, bem como induzindo sua apoptose e a autofagia. Também é possível concluir que sua eficácia na resposta antitumoral é diretamente proporcional ao tempo de uso e à concentração do cannabidiol utilizada. Além disso, a ausência de relatos de eventos adversos graves faz dessa alternativa um caminho ainda mais promissor.

Contudo, é importante que se leve em consideração a acessibilidade e a logística de disponibilização do cannabidiol e dos medicamentos que o contém em diferentes países, o que pode ser um problema, levando em conta diferentes culturas e legislações sobre a substância. Ainda, a revisão destaca a importância de se investir nos estudos acerca da utilização do cannabidiol no tratamento das neoplasias malignas e de se promover a difusão desse conhecimento entre os profissionais da área da saúde. Por fim, é essencial que as barreiras que impedem o avanço dessa alternativa sejam superadas da melhor maneira possível e que os efeitos adversos e as complicações que envolvem a utilização do cannabidiol nesse tratamento sejam investigadas e melhor entendidas.

REFERÊNCIAS

APARICIO-BLANCO, J. et al. Lipid nanocapsules decorated and loaded with cannabidiol as targeted prolonged release carriers for glioma therapy: In vitro screening of critical parameters. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 134, n. 1, p. 126-137, 2019.

ARMSTRONG, J. et al. Exploiting Cannabinoid-Induced Cytotoxic Autophagy to Drive Melanoma Cell Death. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 135, n. 6, p. 1629-1637, 2015.

DENG, L. et al. Quantitative analyses of synergistic responses between cannabidiol and DNA-damaging agents on the proliferation and viability of glioblastoma and neural progenitor cells in culture. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 360, n. 1, p. 215-224, 2017.

ELBAZ, M. et al. Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: novel anti-tumor mechanisms of Cannabidiol in breast cancer. *Molecular Oncology*, v. 9, n. 4, p. 906-919, 2015.

GUIDA, J. et al. Cannabis medicinal como recurso terapéutico: estudio preliminar. *Revista Médica del Uruguay*, v. 35, n. 4, p. 1-12, 2019.

HAUSTEIN, M. et al. Cannabinoids increase lung cancer cell lysis by lymphokine-activated killer cells via upregulation of ICAM-1. *Biochemical Pharmacology*, n. 14, p. 1-31, 2014.

JEONG, S. et al. Cannabidiol-induced apoptosis is mediated by activation of Noxa in human colorectal cancer cells. *Cancer Letters*, v. 10, n. 447, p. 12-23, 2019.

- KENYON, J.; LIU, W.; DALGLEISH, A. Report of objective clinical responses of cancer patients to pharmaceutical-grade synthetic cannabidiol. *Anticancer Research*, v. 38 n. 10, p. 5831-5835, 2018.
- KIM, J. et al. Cannabidiol enhances the therapeutic effects of trail by upregulating DR5 in colorectal cancer. *Cancers*, v. 11, n. 5, p. 642-659, 2019.
- LÓPEZ-VALERO, I. et al. Optimization of a preclinical therapy of cannabinoids in combination with temozolomide against glioma. *Biochemical Pharmacology*, n. 157, p. 275-284, 2018a.
- LÓPEZ-VALERO, I. et al. Targeting glioma initiating cells with a combined therapy of cannabinoids and temozolomide. *Biochemical Pharmacology*, n. 157, p. 266-274, 2018b.
- LUKHELE, S.; MOTADI, L. Cannabidiol rather than Cannabis sativa extracts inhibit cell growth and induce apoptosis in cervical cancer cells. *BMC Complement Altern Med*, v. 16, n. 1, p. 335-351, 2016.
- MILIAN, L. et al. Cannabinoid receptor expression in non-small cell lung cancer. Effectiveness of tetrahydrocannabinol and cannabidiol inhibiting cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in vitro. *Plos one*, v. 15, n. 2, p. 1-17, 2020.
- MUKHOPADHYAY, B. et al. Cannabinoid receptor 1 promotes hepatocellular carcinoma initiation and progression via multiple mechanisms. *Hepatology*, v. 61, n. 5, p. 1615-1626, 2015.
- MURASE, R. et al. Suppression of invasion and metastasis in aggressive salivary cancer cells through targeted inhibition of ID1 gene expression. *Cancer Lett*, v. 377, n. 1, p. 11-16, 2016.
- NABISSI, M. et al. Cannabidiol stimulates Aml-1a-dependent glial differentiation and inhibits glioma stem-like cells proliferation by inducing autophagy in a TRPV2-dependent manner. *International Journal of Cancer*, v. 137, n. 8, p. 1855-6
- OMS. Organização das Nações Unidas. OMS: câncer mata 8,8 milhões de pessoas anualmente no mundo. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/oms-cancer-mata-88-milhoes-de-pessoas-anualmente-no-mundo/>. Acesso em: 14 abr. 2020.
- PÉREZ-GOMÉZ, E. et al. Role of cannabinoid receptor CB2 in HER2 pro-oncogenic signaling in breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 107, n. 6, p. 1-12, 2015.
- SCOTT, K. et al. Inhibiting heat shock proteins can potentiate the cytotoxic effect of cannabidiol in human glioma cells. *Anticancer Research*, v. 35, n. 11, p. 5827-5837, 2015.
- SHARMA, M. et al. In vitro anticancer activity of plant-derived cannabidiol on prostate cancer cell lines. *Pharmacology & Pharmacy*, n. 5, p. 806-820, 2014.
- SULTAN, A.; MARIE, M.; SHEWEITA, S. Novel mechanism of cannabidiol-induced apoptosis in breast cancer cell lines. *The Breast*, n. 41, p. 34-41, 2018.
- ZHANG, X. et al. Cannabidiol induces cell cycle arrest and cell apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells. *Biomolecules*, v. 9, n. 8, p. 302-318, 2019.