

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Sandy Coppola Carvalho

**UTILIZAÇÃO DE CANABINOIDES NO TRATAMENTO DE
LEUCEMIAS, COM FOCO EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

São Paulo
2023

Sandy Coppola Carvalho
RA: 017825

Utilização de canabinoides no tratamento de Leucemias, com foco em
Leucemia Linfoblástica Aguda

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. MSc. Patricia Aparecida Ferreira de Oliveira, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo
2023

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Carvalho, Sandy Coppola

Utilização de canabinoides no tratamento de Leucemias, com foco em Leucemia Linfoblástica Aguda / Sandy Coppola Carvalho. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.

33 p.

Orientação de Patricia Aparecida Ferreira de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação),
Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Canabinoides 2. Leucemia aguda bifenotípica 3. Maconha medicinal I. Oliveira, Patricia Aparecida Ferreira de II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.994

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVO.....	12
3. METODOLOGIA.....	13
4. DESENVOLVIMENTO.....	14
4.1. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).....	14
4.2. Tratamento de LLA.....	16
4.3. <i>Cannabis</i> e Sistema endocanabinoide.....	17
4.4. Diminuição de efeitos colaterais da quimioterapia.....	19
4.5. Canabinoides na redução de células leucêmicas.....	20
4.6. Regulamentação da utilização de <i>Cannabis</i> medicinal no Brasil.....	21
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS.....	26

DEDICATÓRIA

Eu dedico este trabalho aos meus pais, Patricia de Paula Coppola e José Aparecido de Carvalho por sempre se dedicarem tanto por mim e pelos meus estudos.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Perfil imunofenotípico de um caso de LLA-B.....	15
FIGURA 2: Cromossomo Filadélfia.....	16
FIGURA 3: : Interação dos canabinoides com receptores CB1 e CB2.....	19
FIGURA 4: Ação sensibilizante de citarabina ou vincristina em associação com baixas doses de canabinoides.....	22
FIGURA 5: Efeito da sequência de administração da droga no ciclo celular.....	23
FIGURA 6: Modelo de Receituário.....	26

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Produtos derivados de <i>Cannabis</i> e seus fabricantes.....	24
---	----

LISTA DE ABREVIATURA

2-AG	2-Araquidonilglicerol
5-HT	Serotonina
AME+ME	Associação Brasileira de Pacientes de <i>Cannabis</i> Medicinal
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APEPI	Apoio à Pesquisa e Pacientes de Cannabis Medicinal
CANN	Fitocanabinoides
CB 1	Receptor Canabinoide tipo 1
CB 2	Receptor Canabinoide tipo 2
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido Canabidiólico
CBR	Receptor Canabinoide
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRM	Doença Residual Mínima
GC B	Glicocorticoide B
IL-10	Interleucina 10
INCA	Instituto Nacional de Câncer
ITQs	Inibidores da Tirosina Quinase
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LLA-B	Leucemia Linfoblástica Aguda Tipo B
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
NMP	Neoplasias Mieloproliferativas
NVIQ	Náuseas e Vômitos Relacionados Induzidos por Quimioterapia
OMS	Organização Mundial da Saúde
Ph	Cromossomo Filadélfia
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SG	Sobrevida Global
SMD	Neoplasias Mielodisplásicas
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
THC	Tetrahydrocannabinol
THCA	Ácido Tetra-Hidrocanabinólico
TLR7	Receptor Semelhante a Toll 7
TRPV	Receptor de Potencial Transitório Vaniloide

RESUMO

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é caracterizada pela proliferação e diferenciação anormais de precursores linfóides. A leucemogênese é resultante de translocações cromossômicas e mutações somáticas, sendo o cromossomo Filadélfia a anormalidade cromossômica mais comum. Citogenética e perfil molecular são importantes para estratificação de risco. Tratamentos atuais têm introduzido novos agentes imunoterápicos que demonstraram resultados importantes na remissão completa e sobrevida global, mas ainda são associados à terapia convencional com quimioterápicos. Reações adversas demonstram enjoos, perda de apetite, êmese, entre outros. O número de pesquisas e utilização de terapias alternativas complementares ao tratamento quimioterápico tradicional têm aumentado, buscando melhor qualidade de vida e prognóstico para o paciente. Neste cenário, a *Cannabis* medicinal tem ganhado importante relevância. O objetivo desse trabalho foi analisar e sintetizar as informações mais recentes sobre os benefícios do uso de canabinoides no tratamento da LLA. Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica a partir de artigos publicados em português, espanhol e em inglês, entre 2000 e 2023, encontrados nas bases de dados Pubmed, Scielo, UpToDate e Google Scholar. Existem mais de 60 constituintes da *Cannabis*, os mais conhecidos são o Canabidiol (CBD), principal ingrediente não psicoativo e o Delta-9-tetraidrocanabinol (THC), um dos psicoativos da *Cannabis* mais estudado. O THC ativa os receptores canabinoide tipo 1 e canabinoide tipo 2 que evoluem com uma cascata de eventos resultando em inibição da transmissão de sinais. CBD possui menor afinidade aos receptores canabinoides e seus efeitos terapêuticos estão relacionados, principalmente, à capacidade de modulação da transmissão serotoninérgica, além de também ser clinicamente importante na atenuação dos efeitos psicotrópicos causados pelo THC, o que estimula a pesquisa pelos benefícios da utilização conjunta desses compostos. Existem novos estudos sobre a utilização de canabinoides na redução de células leucêmicas pela potencialização da atividade antileucêmica de fármacos como citarabina e vincristina e, também, no aumento da apoptose das células cancerígenas observado em alguns modelos *in vitro*. Porém, ainda não há dados suficientes que permitam sua utilização clínica, sendo necessária a realização de novos estudos, principalmente *in vivo*. Atualmente existem 30 produtos derivados da *Cannabis* regulamentados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para uso clínico mediante esgotamento de terapias convencionais utilizadas no tratamento de determinada doença.

Palavras-chaves: canabinoides; leucemia linfoblástica aguda; *cannabis* medicinal

ABSTRACT

Leukemia is characterized by abnormal proliferation and differentiation of lymphoid precursors. Leukemogenesis is the result of chromosomal translocations and somatic mutations, with the Philadelphia chromosome being the most common chromosomal abnormality. Cytogenetics and molecular profiling play a crucial role in risk stratification. Current treatments have introduced new immunotherapeutic agents that have shown significant results in complete remission and overall survival, but they are still associated with conventional chemotherapy. Adverse reactions include nausea, loss of appetite, and vomiting, among others. The number of research studies and the use of alternative therapies alongside traditional chemotherapy have increased, aiming for better quality of life and prognosis for the patient. In this context, medicinal cannabis has gained significant relevance. The aim of this work was to analyze and synthesize the most recent information on the benefits of using cannabinoids in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL). For the development of this work, a literature review was conducted based on articles published in Portuguese, Spanish, and English between 2000 and 2023, found in the databases PubMed, Scielo, UpToDate, and Google Scholar. There are more than 60 constituents of cannabis, with the most well-known being Cannabidiol (CBD), the main non-psychoactive ingredient, and Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), one of the most studied psychoactive compounds. THC activates cannabinoid receptors type 1 and type 2, resulting in a cascade of events leading to signal transmission inhibition. CBD has lower affinity for cannabinoid receptors, and its therapeutic effects are mainly related to the modulation of serotonin transmission, as well as its clinical importance in attenuating the psychotropic effects caused by THC, encouraging research into the benefits of the combined use of these compounds. New studies are emerging on the use of cannabinoids in reducing leukemia cells by enhancing the antileukemic activity of drugs such as cytarabine and vincristine, as well as in increasing apoptosis of cancer cells observed in some in vitro models. However, there is still not enough data to permit clinical use, and further studies, especially in vivo, are needed. Currently, there are 30 cannabis-derived products regulated by ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) for clinical use after the exhaustion of conventional therapies in the treatment of a specific disease.

Keywords: cannabinoids; acute lymphoblastic leukemia; medicinal cannabis.

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o número de novos casos de leucemia esperados entre 2020 e 2022 era de aproximadamente 10.800 por ano para ambos os sexos, com maior risco estimado para homens. Além disso, as leucemias, apesar de serem mais frequentes em indivíduos acima de 50 anos de idade, é o tipo de câncer mais comum em adolescentes e jovens adultos (INCA, 2019).

As leucemias são neoplasias hematológicas caracterizadas pela multiplicação anormal de leucócitos da linhagem mieloide ou linfoide na medula óssea, atingindo posteriormente o sangue periférico. São divididas em aguda, quando essa multiplicação refere-se a células imaturas e indiferenciadas, e crônica, referindo-se ao aumento de uma ou mais células maduras (INCA, 2022).

A classificação mais atual da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicada em 2022, divide as doenças oncohematológicas em Neoplasias Mieloproliferativas (NMP), caracterizadas por proliferação anormal de células da linhagem mieloide; Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/NMP), caracterizadas por proliferação anormal e displasia de células morfológicamente indefinidas; Neoplasias Mielodisplásicas (SMD), que são displasias com citopenias periféricas; Leucemias Mieloides Agudas (LMA); Neoplasias Mieloides Secundárias; Neoplasias agudas de fenótipo misto/linhagem ambígua; e enfim um grande grupo de Linfoproliferações e linfomas caracterizadas por proliferação anormal de linfócitos B, T ou NK em diferentes estágios de diferenciação, em que a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é incluída, além também das Neoplasias de células B maduras (OMS, 2022).

A LLA-B é caracterizada pela proliferação e diferenciação anormais de determinada população de células linfoides, principalmente de precursores da linhagem de células B (Terwilliger, 2017). A leucemogênese é resultante de translocações cromossômicas e mutações somáticas (DeAngelo, 2020), sendo o cromossomo Filadélfia (Ph) a anormalidade cromossômica mais comum, com incidência aumentada com a idade (Abou, 2019). A determinação citogenética e molecular do tipo de LLA é importante para identificar os fatores de risco e designar a terapia mais adequada para cada paciente individualmente (Abou, 2019).

Os tratamentos, principalmente com o uso de quimioterápicos, evoluem com reações adversas como enjoos, perda de apetite, êmese, entre outros. Assim sendo, o número de pesquisas e utilização de terapias alternativas complementares ao tratamento quimioterápico tradicional têm aumentado, buscando melhor qualidade de

vida e prognóstico para o paciente. Neste cenário, a *cannabis* medicinal tem ganhado importante relevância pelos seus benefícios (Bonfá, 2008).

Os fitocanabinoides (CANN) mais comuns são o Canabidiol (CBD) e o Delta-9-tetrahydrocanabidiol (THC), este possuindo propriedades psicoativas que limitam o seu uso na clínica em relação ao CBD, que é melhor tolerado pelo organismo. Ambos são estudados por seus potenciais de redução de efeitos colaterais advindos dos tratamentos quimioterápicos e possíveis coadjuvantes no tratamento do câncer (Green, 2022)

O CBD em associação com o THC tem como principal indicação o manejo da dor e quando utilizado reduz o uso de opioides para esse fim, uma alternativa visto que os opioides possuem seus próprios efeitos colaterais e em pacientes com câncer, estatisticamente, não são muito efetivos no controle da dor, apesar de ainda serem a principal indicação para esse sintoma (Green, 2022).

Existem estudos que comprovam o potencial antileucêmico de alguns canabinoides e seus benefícios quando utilizados em associação na tentativa de reduzir a proliferação de células neoplásicas e induzir a apoptose dessas células ao se conectarem aos receptores canabinoides endógenos (CBR), principalmente CBR1 e 2 que são distribuídos no organismo, em locais como o cérebro e até mesmo em linfócitos, disparando uma sinalização por intermédio da proteína G (Scott, 2017).

O canabidiol tem potencial de reduzir células leucêmicas por meio da atuação em mecanismos moleculares e bioquímicos, conforme demonstrado em estudos recentes, porém necessita-se de mais estudos *in vivo* para comprovar a viabilidade e segurança da sua utilização na clínica, bem como melhores associações, posologia e vias de administração (Kalenderoglou, 2017).

Atualmente existem trinta produtos de *Cannabis* aprovados pela ANVISA para utilização medicinal no Brasil, sendo onze derivados do extrato de *Cannabis sativa* e quatorze de canabidiol de ambos os princípios ativos. A via de administração mais comum é a oral em forma de solução e todos os produtos devem ser prescritos apenas em casos que não houverem outra opção terapêutica (ANVISA, 2022).

2. OBJETIVO

Analisar e sintetizar as informações mais recentes sobre os benefícios do uso de canabinoides no tratamento contra Leucemia Linfoblástica Aguda.

2.1 OBJETIVO ESPECÍFICO

Apresentar informações atuais e relevantes quanto ao uso de fitocannabinoides como tratamento complementar à quimioterapia convencional para Leucemias, evidenciando seus benefícios, avanços e desafios na expansão e consolidação de sua ampla utilização na medicina.

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa a partir de artigos publicados em português, espanhol e em inglês, entre 2000 e 2023, encontrados nas bases de dados Pubmed, Scielo, UpToDate e Google Scholar, utilizando-se as seguintes palavras-chave: canabinoides, medicinal, leucemia linfóide, tratamento de leucemia, terapia alternativa, doenças oncohematológicas, quimioterapia. Além de livros acadêmicos sobre neoplasias hematológicas, fitoterapia e tratamentos antineoplásicos e *sites* de organizações governamentais.

Foram levantados cerca de 40 artigos e 2 livros acadêmicos para pesquisa e elaboração da escrita. Os critérios de inclusão dos artigos consideraram, principalmente, o tratamento de LLA, fisiologia do sistema endocanabinoide e as evidências mais atuais da utilização medicinal da *Cannabis* em cânceres. Os critérios de exclusão foram artigos relacionados ao uso recreativo da *Cannabis* e sobre diagnóstico e tratamento específicos de neoplasias não sanguíneas.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

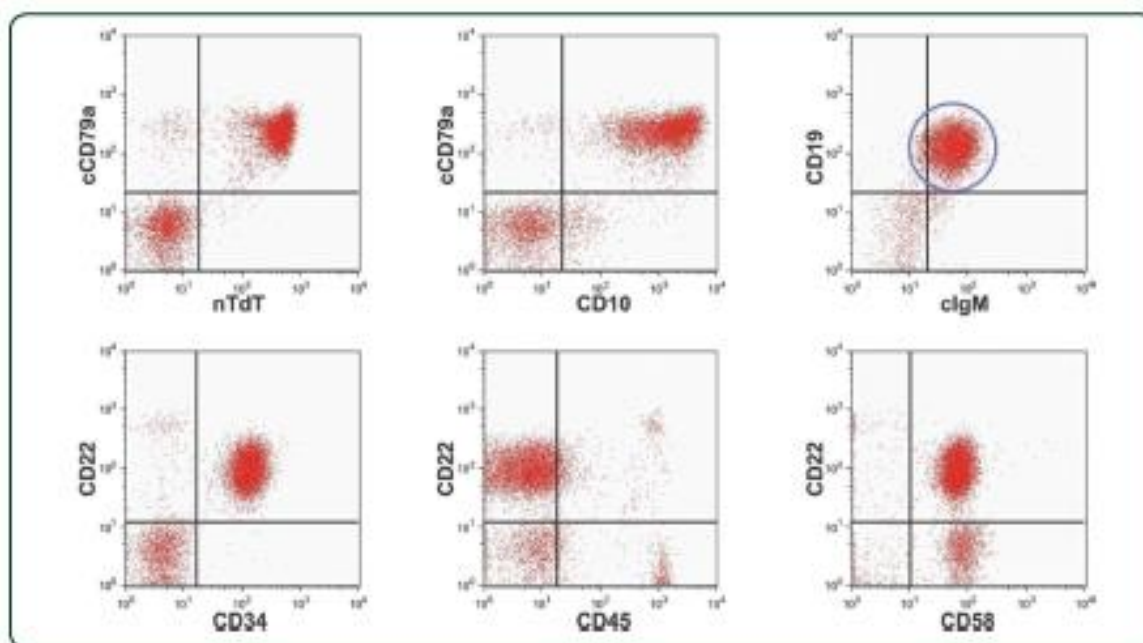
A incidência das leucemias, excluindo o câncer de pele não melanoma, é significativa no Brasil, ocupando a décima posição entre os tipos de câncer mais comuns. Estima-se que entre 2023 e 2025 ocorram cerca de 11.540 novos casos anualmente. O risco é calculado em 5,90 casos a cada 100 mil homens e 4,78 a cada 100 mil mulheres (INCA, 2023).

De acordo com a atual classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) publicada em 2022 os tumores hematolinfoides são divididos em três grandes grupos (1) Proliferações linfoides de células B e linfomas, (2) Proliferações linfoides de células T e NK e linfomas e (3) Neoplasias derivadas de estromas de tecidos linfoides, sendo que existem distintas categorias dentro de cada grupo (WHO, 2022).

A LLA é caracterizada pela proliferação e diferenciação anormais de determinada população de células linfoides, com a ocorrência de maior número de casos sendo de precursores da linhagem de células B (Terwilliger, 2017). A leucemogênese é resultante de translocações cromossômicas e mutações somáticas (DeAngelo, 2020).

O diagnóstico depende do imunofenótipo dos blastos da medula óssea, sangue periférico ou de linfonodos, determinado por citometria de fluxo, que apresenta expressão de antígenos de células B, indicado pela positividade dos marcadores CD19, CD79a citoplasmático (CD79ac) e CD22 citoplasmático (CD22c) combinados, como pode ser observado na figura abaixo (figura 1) ou isolados em alta intensidade de fluorescência e ausência de antígenos de célula T. Além da análise citogenética por bandeamento cromossômico ou outras técnicas para detectar a expressão de oncogenes característicos como BCR::ABL1 (Farias, 2004).

Figura 1: Perfil imunofenotípico de um caso de LLA-B. Expressão de CD19, CD79a, CD22c.

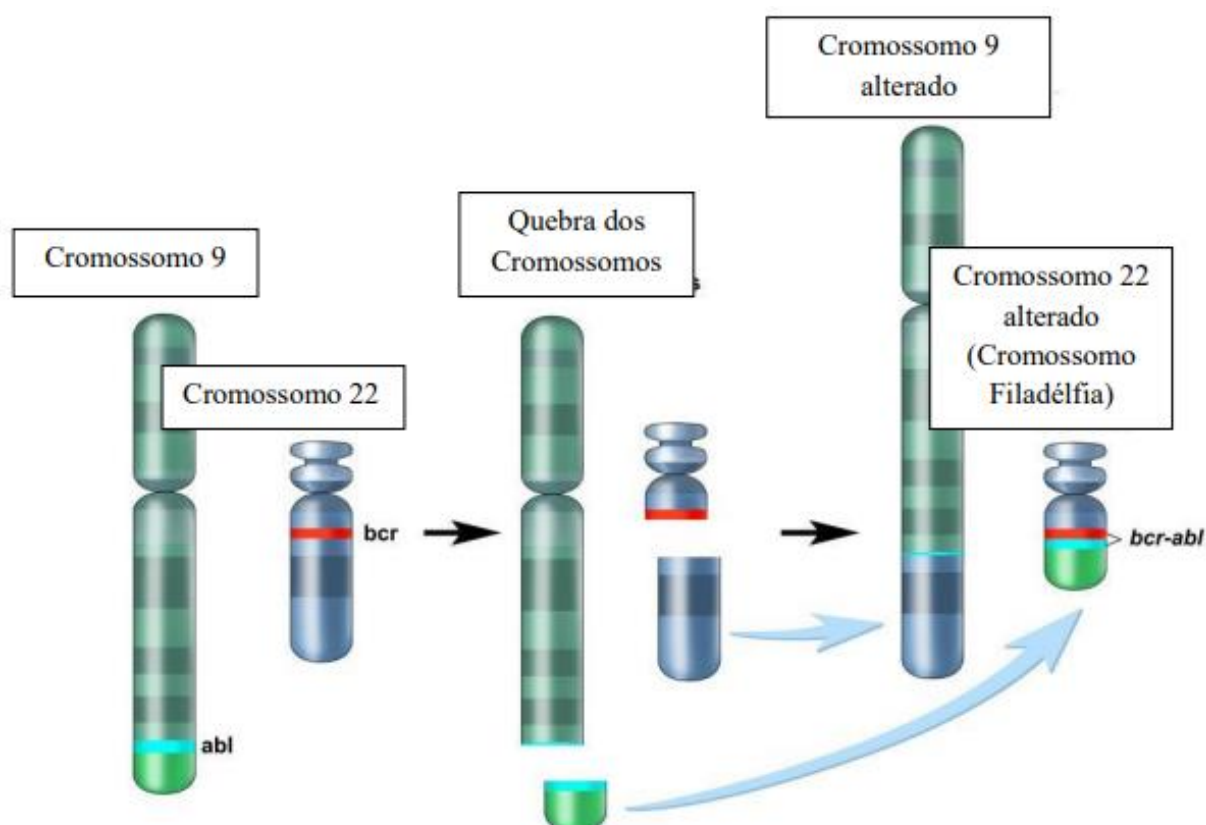


Fonte: Citometria de Fluxo: aplicações no laboratório clínico e de pesquisa. Sales, Maria Mirtes; Vasconcelos, Dewton de Moraes. São Paulo; Atheneu; 2013.

O subtipo de LLA mais comum dentre adultos e crianças é a Leucemia/linfoma linfoblástico B com fusão BCR::ABL1, também conhecido como Leucemia linfoblástica aguda positiva para cromossomo Filadélfia (Ph+), nome dado ao cromossomo formado da fusão BCR::ABL1, que pode ser observado na figura 2 (Khoury, 2022).

O tratamento mais adequado depende primordialmente da identificação da alteração cromossômica responsável pela doença, mas também, da estratificação de risco, um processo muito complexo decorrente dos avanços na compreensão citogenética da LLA feitos nos últimos anos, que de forma resumida avalia o estado da medula óssea; velocidade da resposta precoce e estado de doença residual mínima (DRM) (Chang, 2021).

Fig.2: Cromossomo Filadelfia



Fonte: SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO. Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde, p.43

4.2 Tratamento da LLA

O tratamento de linha de frente para a leucemia linfoblástica B com fusão BCR::ABL1 possui duas fases (1) Terapia de indução de remissão e (2) Gerenciamento pós remissão. A terapia de indução de remissão consiste em associar quimioterapia citotóxica convencional e inibidores de tirosina quinase (ITQs), como imatinibe e desatinibe e sua escolha deve considerar as características individuais de cada paciente. Já o gerenciamento pós remissão consiste em uma terapia de manutenção por aproximadamente 2 anos após a terapia de indução de remissão a fim de acompanhar a Doença Residual Mínima (DRM) e evolução do paciente (Larson, 2022). A associação entre quimioterapia citotóxica e imatinibe, um ITQ de primeira geração, elevou a 57% a taxa de sobrevivência global (SG) de 2 anos e a 43% a SG de 5 anos e é a combinação mais utilizada clinicamente (Hind, 2019).

A quimioterapia citotóxica convencional para pacientes com LLA pode englobar diferentes combinações de fármacos, mas geralmente inclui Vincristina, Dexametasona e alguma Antraciclina (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021).

A vincristina é um alcaloide que se liga às tubulinas impedindo a formação dos

microtúbulos, proteínas intracelulares constituintes do citoesqueleto de células eucarióticas, que se agrupam formando o fuso mitótico durante a mitose permitindo a replicação dos cromossomos nas células filhas (Triarico, 2021).

A dexametasona é um glicocorticoide (GC) que desempenha um efeito imunomodulador de células B por meio da regulação positiva de uma citocina antiinflamatória, a interleucina-10 (IL-10) e da regulação negativa de um receptor pró-inflamatório, o receptor 7 semelhante a *Toll* (TLR7), sendo utilizada para otimizar o tratamento de diversos tipos de câncer (Madamsetty, 2022).

O grupo de antraciclinas engloba diversos fármacos citotóxicos que interagem com o DNA gerando estresse oxidativo que leva a morte celular e, conseqüentemente, efeito anticancerígeno, como por exemplo, a doxorubicina, possível indicação no tratamento de LLA, que tem como principal mecanismo de ação a inibição da topoisomerase II, importante enzima envolvida na replicação do DNA (Peter, 2022).

A combinação de fármacos utilizada no tratamento quimioterápico resulta em diversos efeitos colaterais, dentre eles, os mais comuns são náusea e vômito, afetando cerca de 40% dos pacientes com câncer, o que diminui a qualidade de vida do paciente, adesão ao tratamento e contribui com o aumento da fragilidade psicológica e emocional (Gupta, 2021).

4.3 *Cannabis* e Sistema Endocanabinoide

Os canabinoides são substâncias moleculares naturais ou sintéticas divididas em três categorias: endocanabinoides (produzidos fisiologicamente pelo corpo humano), fitocanabinoides (derivados de plantas do gênero *Cannabis*) e sintéticos.

Os endocanabinoides isolados até o momento são a anandamida, encontrado no cérebro e a [2-araquidonoilglicerol (2-AG)], encontrado em tecidos periféricos. As principais diferenças em relação a outros neurotransmissores é que os endocanabinoides não são armazenados em vesículas e sim sintetizados nos locais e momentos necessários, além de possuírem ação pré-sináptica, agindo como mensageiros sinápticos retrógrados rápidos (Mechoulam, 2013).

Existem mais de 60 constituintes da *Cannabis*, dentre eles os mais conhecidos são Canabidiol (CBD), principal ingrediente não psicoativo e Delta-9-tetraidrocanabinol (THC), um dos psicoativos da *Cannabis* mais estudado e o único constituinte importante com capacidade de alterar o humor (Mechoulam, 2013).

O THC ativa os receptores canabinoide tipo 1 (CB1) e canabinoide tipo 2 (CB2),

que podem ser observados na figura 3, acoplados à proteína G, principalmente da classe inibitória, que inibem a enzima adenilatociclase, levando a uma cascata de eventos como abertura de canais de potássio dependentes de voltagem, fechamento de canais de cálcio dependentes de voltagem que inibirão a transmissão de sinais (Lu, 2020).

Quando administrado via oral, o THC é metabolizado no fígado gerando o metabólito psicoativo 11-OH-THC; já quando administrado por inalação produz menos desse metabólito por atingir um pico de concentração mais elevado, porém, com efeito menos duradouro (Hu, 2023). Os efeitos psicoativos do THC são bifásicos, dependendo principalmente do nível da dose, bem como via de administração e até mesmo da personalidade do usuário (Mechoulam, 2013).

Os receptores CB1 encontram-se principalmente no Sistema Nervoso Central (SNC), e estão entre os receptores acoplados à proteína G mais abundantes no cérebro, presentes principalmente em neurônios GABAérgicos, mas também são encontrados em órgãos como fígado, pele e tecido adiposo (Lu, 2020). Este receptor está presente e ativo em diversas fases do desenvolvimento humano, desde o embrião, e alguns estudos *in vivo* demonstraram que sua expressão aumenta entre a adolescência e a idade adulta, padrão não observado em outros neurorreceptores (Mechoulam, 2013).

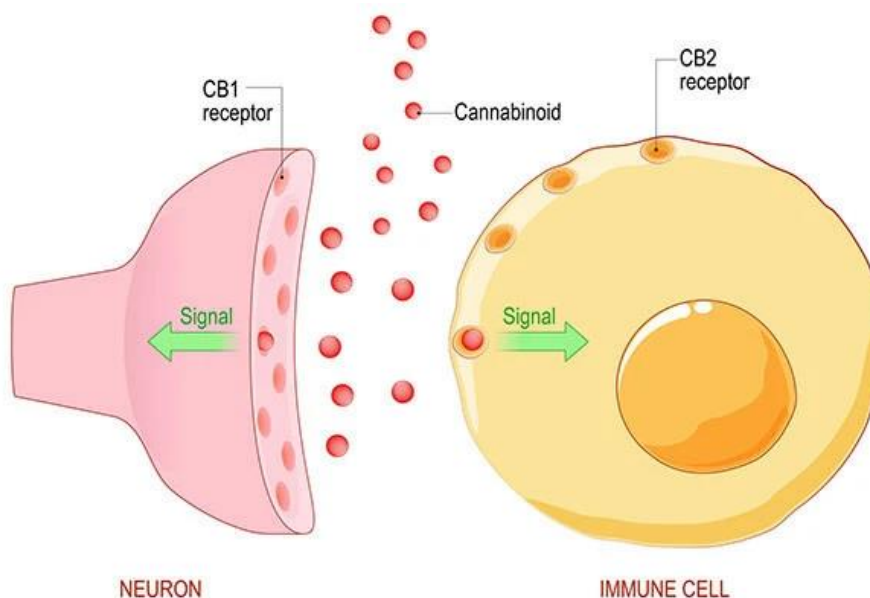
Já os receptores CB2 são expressos principalmente em células do sistema imune, mas também estão presentes no SNC, em particular nas células da micróglia (Lu, 2020).

O CBD possui menor afinidade aos receptores canabinoides e, provavelmente, por isso não apresenta caráter psicotrópico. Seus efeitos terapêuticos estão relacionados, principalmente, à capacidade de modulação da transmissão serotoninérgica, por meio da ação agonista de receptores 5HT1A e ativação de receptores vaniloides do tipo 1, 2 e 3 (TRVP), além de também ser clinicamente importante na atenuação dos efeitos psicotrópicos causados pelo THC, o que estimula a pesquisa pelos benefícios da utilização conjunta de ambos os compostos (Salustiano, Bortoli, 2022).

O CBD é altamente lipofílico, o que garante sua rápida distribuição no cérebro, tecido adiposo e outros órgãos, porém, é pouco solúvel em água, então sua absorção pelo sistema gastrointestinal é incerta. A metabolização desse composto ocorre no fígado pelas enzimas do citocromo P450 que o hidroxilam em 7-OH-CBD e os

metabólitos resultantes de sua metabolização no fígado são excretados principalmente nas fezes (Devinsky, 2014).

Fig. 3: Interação dos canabinoides com receptores CB1 e CB2



Fonte: MD, Peter Grinspoon. "The Endocannabinoid System: Essential and Mysterious". Harvard Health, 2021.

4.4 Diminuição de Efeitos Colaterais da Quimioterapia

Pacientes com câncer, incluindo as leucemias, geralmente apresentam algumas manifestações clínicas como, dor neuropática, distúrbios do sono, náuseas, vômitos e alguns transtornos mentais tais quais ansiedade e depressão, relacionados à própria neoplasia ou aos efeitos colaterais advindos da quimioterapia (Green, 2022).

Os canabinoides são estudados como possíveis fármacos terapêuticos com potencial de diminuir esses sintomas e desconfortos relatados por grande parte dos pacientes com câncer e até o momento a indicação clínica mais bem estudada para o uso do THC e CBD no câncer é justamente no controle da dor e, conseqüentemente, redução do uso de opioides. Um dos mecanismos utilizados é a ação de canabinoides sobre os receptores de mastócitos que reduzem a liberação de agentes inflamatórios (histamina e serotonina) e nos queratinócitos aumentando a liberação de opioides analgésicos endógenos (Su, 2023).

Diversos estudos foram publicados, alguns demonstraram que o efeito analgésico do CBD pode estar relacionado aos efeitos benéficos no humor e ansiedade que influenciam a percepção da dor, outros validaram melhorias na intensidade da dor e qualidade de vida de participantes submetidos a tratamentos com

THC e CBD que reduziram a administração de opioides para esse fim em comparação a pacientes que não utilizaram essa terapia (Morais, 2023).

Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) carecem de terapias alternativas para seu controle, já que podem levar à interrupção do tratamento e para este fim o THC e a combinação de THC e CBD também são explorados e existem evidências substanciais de que os canabinoides orais são antieméticos, potencialmente devido a redução da liberação de serotonina (5-HT) por meio da ativação indireta de 5-HT_{1A} e, além disso, estudos em animais indicam que os ácidos canabinoides CBDA e THCA podem ser mais potentes que o próprio CBD contra a náusea antecipatória e aguda (O'Brien, 2022).

A indução do apetite é outro efeito clinicamente considerável dos canabinoides, devido a significativa quantidade de pacientes com anorexia durante o tratamento contra o câncer e a relação entre o sistema endocanabinoide e a regulação do comportamento alimentar. Além disso, até o momento a *cannabis* é o único antiemético que possui ação orexígena, o que pode não reverter a caquexia em todos os casos mas pode ser um interessante tópico de pesquisa (Su, 2023).

Os canabinoides apresentam um perfil de segurança favorável dentre as drogas estudadas, já que *overdoses* letais devido à supressão respiratória não ocorrem, devido a ausência de receptores nas áreas do tronco cerebral que controlam a respiração. Além disso, seu potencial viciante é consideravelmente menor do que de outras substâncias de abuso ou fármacos prescritos e os sintomas de abstinência geralmente são leves e desaparecem rapidamente se comparados com alguns outros fármacos com as mesmas indicações clínicas, isso porque são armazenados no tecido adiposo e excretados lentamente evitando a precipitação de sintomas de abstinência (Su, 2023).

É válido notar que, apesar dos potenciais benefícios terapêuticos associados aos canabinoides, é importante estar ciente dos efeitos adversos significativos que podem surgir. Os efeitos estimulantes e depressores que afetam o SNC podem desencadear uma variedade de reações esperadas como sedação, sonolência e euforia. Além disso, podem surgir reações secundárias, tais como tonturas, disforia, depressão, alucinações, paranoia e hipotensão (Tramer, 2001).

4.5. Canabinoides na redução de células leucêmicas

A utilização de canabinoides como anticancerígenos tem sido explorada em

estudos pré-clínicos *in vitro*, já que é de grande interesse científico minuciar os potenciais terapêuticos de fitocanabinoides para posteriormente atribuí-los à prática clínica (Scott, 2017).

Um estudo de 2017 demonstrou a utilização de CBD na redução de células Jurkat T, envolvidas em uma categoria de LLA de células T, em um modelo *in vitro* cultivadas em meios distintos para simular diferentes condições *in vivo*. Foi sugerido que o CBD é mais eficaz em inviabilizar células cancerígenas em condições pobres em nutrientes e essa redução na viabilidade celular ocorreu em função tanto da diminuição do número total de células quanto na respiração mitocondrial das mesmas (Kalenderoglou, 2017).

Porém, ainda é incerto dizer que ocorre a morte celular dessa população de células após a exposição ao CBD, isso porque elas podem apenas se tornarem resistentes ao sinal apoptótico ao reduzirem seu tamanho, então faz-se necessário o desenvolvimento de mais modelos *in vitro* para comprovar qualquer potencial antileucêmico do CBD (Kalenderoglou, 2017).

Outro estudo do mesmo ano da Universidade de Londres investigou os efeitos anticancerígenos de alguns canabinoides em modelos de linhagem celular e em seguida utilizou os mais eficazes em associação à citarabina e vincristina, quimioterápicos comuns, em modelos *in vitro* o que resultou em maior atividade antileucêmica geral, conforme observado na figura 4, principalmente quando os canabinoides foram administrados após a quimioterapia e não antes, demonstrando uma possível relação entre a sequência de utilização desses canabinoides e a morte celular observada, que pode ser visto na figura 5 (Scott, 2017).

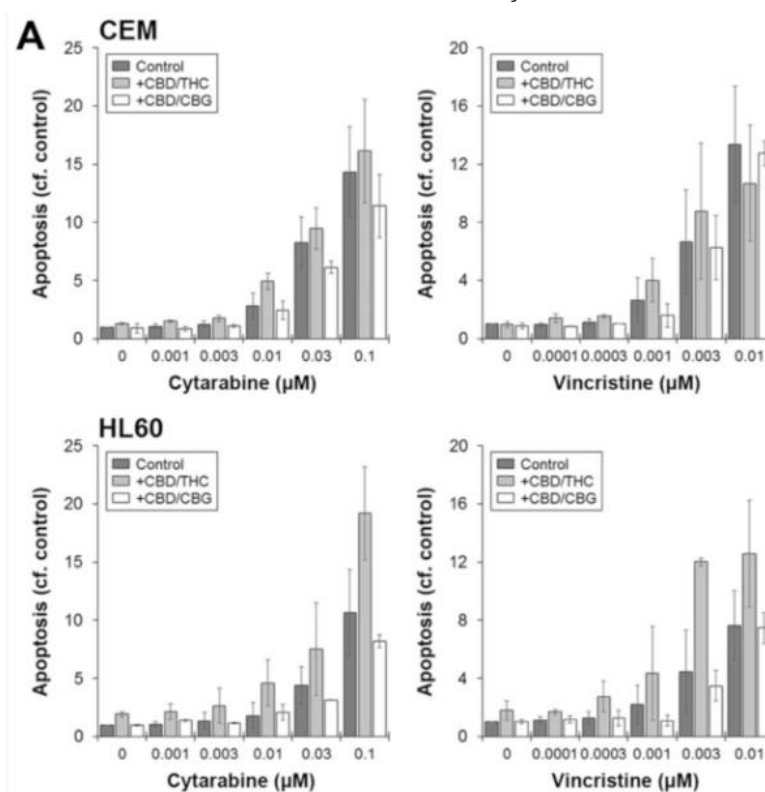
Além desses dados também foi observado que a combinação de canabinoides, em especial quando um dos constituintes é o CBD, resultou em maior morte celular do que quando utilizados isoladamente, ressaltando que os componentes individuais não necessariamente induzem um efeito citotóxico direto, mas podem acentuar o efeito do seu par correspondente, denominado de efeito *entourage* (Scott, 2017).

Os efeitos terapêuticos dos canabinoides quando utilizados no tratamento de leucemias possivelmente não se limitam ao seu uso isolado com objetivo de aumentar a morte celular, mas também como potencializador dos efeitos das drogas antileucêmicas usadas na quimioterapia, assim reduzindo as doses administradas e, conseqüentemente, os efeitos colaterais (Scott, 2017).

Alguns estudos de carcinoma hepatocelular, carcinoma pulmonar e células de câncer de mama sustentam a ideia de que o efeito antineoplásico dos canabinoides está relacionado à indução da autofagia e apoptose desencadeados pela ativação da resposta ao estresse do retículo endoplasmático, demonstrando que os receptores CB1 e CB2 podem ser potenciais alvos de apoptose (Cherkasova, 2022).

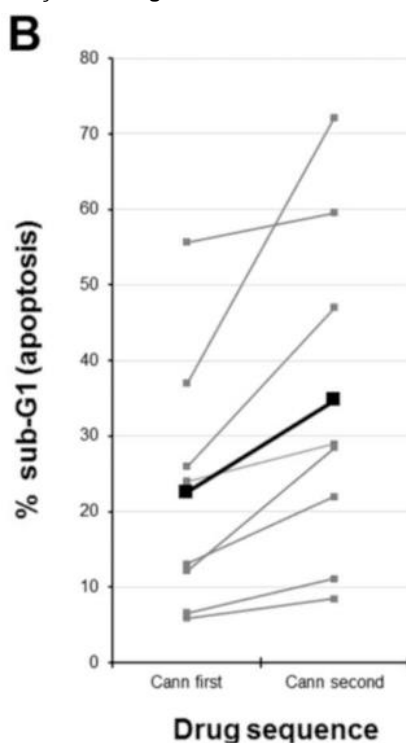
Em um estudo de caso envolvendo um paciente de 14 anos com uma forma agressiva de LLA, a remissão foi alcançada após o consumo de óleo de cânhamo, revogando opções anteriores, como transplante de medula óssea, quimioterapia agressiva e radioterapia. No entanto, apesar da robusta evidência pré-clínica sobre as propriedades antineoplásicas dos canabinoides, há uma escassez de ensaios clínicos em humanos que corroborem essa eficácia (Cherkasova, 2022).

Figura 4: Ação sensibilizantes de citarabina ou vincristina em associação com baixas doses de canabinoides



Fonte: SCOTT, Katherine A., et al. Anticancer Effects of Phyto cannabinoids Used with Chemotherapy in Leukemia Cells Can Be Improved by Altering the Sequence of Their Administration. *International Journal of Oncology*, vol. 51, n° 1, 2017, p. 369–77 (ADAPTADO).

Figura 5: Efeito da sequência de administração da droga no ciclo celular



Fonte: SCOTT, Katherine A., et al. Anticancer Effects of Phyto cannabinoids Used with Chemotherapy in Leukemia Cells Can Be Improved by Altering the Sequence of Their Administration. *International Journal of Oncology*, vol. 51, n° 1, 2017, p. 369–77 (ADAPTADO).

4.6 Regulamentação da utilização de *Cannabis* medicinal no Brasil

O debate sobre a utilização de *Cannabis* medicinal no Brasil ganhou força a partir de 2011 com a liberação pelo Superior Tribunal Federal da “Marcha da Maconha”, movimento social que defende a legalização da maconha no Brasil, promovida anualmente até o presente ano e que trouxe maior visibilidade para o tema (AME+ME, 2023).

Em 2014 houve a primeira discussão entre o corpo técnico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e médicos-cientistas sobre a regulamentação da utilização da *Cannabis sativa L.* no Brasil após algumas histórias de sucesso da utilização de derivados da *Cannabis* em pacientes com diversas doenças como esclerose múltipla, dores neuropáticas e quadros de epilepsia tornarem-se públicas. Após isso, inúmeros movimentos e associações ganharam força e no mesmo ano foi fundada a Associação Brasileira de Pacientes de *Cannabis* Medicinal (AME+ME) (AME+ME, 2023).

Ainda em 2014 a Apepi – Apoio à Pesquisa e Pacientes de *Cannabis* Medicinal foi fundada por um casal que descobriu o potencial terapêutico anticonvulsante da *cannabis* que poderia ser utilizado no tratamento contra epilepsia de sua filha e, assim,

passaram a lutar contra a desmistificação dessa planta a fim de democratizar o acesso ao seu uso medicinal e difundir pesquisas científicas expandindo cada vez mais o conhecimento sobre seus benefícios clínicos (APEPI, 2023).

No ano seguinte foi proferida a sentença que libera a importação de fármacos derivados de THC e CBD pela ANVISA e em 2016 entrou em vigor a lei que garante a distribuição gratuita desses fármacos, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) (AME+ME, 2023). Em 2022 foi proferida a sentença que garantiu o direito à Apepi a plantar, pesquisar, manipular, transportar e fornecer extrato de *Cannabis* aos seus mais de 3.000 Associados (APEPI, 2023).

Atualmente existem 30 produtos derivados da *Cannabis* regulamentados pela ANVISA para utilização no Brasil, todos para uso exclusivamente clínico e não recreativo, como pode ser visto no quadro a seguir (quadro 1), que devem ser prescritos por profissionais da saúde habilitados e comercializados mediante receituário médico do tipo B em locais autorizados (figura 6). A utilização de produtos derivados de *Cannabis* no Brasil para fins medicinais depende do esgotamento de terapias convencionais utilizadas no tratamento de tal doença ou condição médica (ANVISA, 2022).

QUADRO 1: Produtos Derivados de *Cannabis* e seus fabricantes

Nome do Produto	Detentor da Autorização Sanitária – CNPJ	Nome do Produto	Detentor da Autorização Sanitária – CNPJ
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA CANNABR	CANNABR DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA - 36.148.696/0001-45	CANABIDIOL MANTECORP FARMASA 23,75 MG/ML	COSMED INDÚSTRIA DE COSMÉTICOS E MEDICAMENTOS S.A. 61.082.426/0002-07
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA CANNTEN 200 MG/ML	CANNTEN LTDA. – 46.371.578/0001-55	CANABIDIOL NUNATURE 17,18 MG/ML	NUNATURE DISTRIBUIÇÃO DO BRASIL LTDA 09.266.890/0001-52
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA GREENCARE 160,32 MG/ML	GREENCARE PHARMA COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E COSMETICOS LTDA. - 36.940.761/0001-70	CANABIDIOL NUNATURE 34,36 MG/ML	NUNATURE DISTRIBUIÇÃO DO BRASIL LTDA 09.266.890/0001-52
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA GREENCARE 79,14 MG/ML	GREENCARE PHARMA COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E COSMETICOS LTDA. - 36.940.761/0001-70	CANABIDIOL PRATI-DONADUZZI	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA - 73.856.593/0001-66
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA MANTECORP FARMASA 160,32 MG/ML	COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. - 61.082.426/0002-07	CANABIDIOL PROMEDIOL	PROMEDIOL DO BRASIL LTDA - 36.984.046/0001-30
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA PROMEDIOL	PROMEDIOL DO BRASIL LTDA - 36.984.046/0001-30	CANABIDIOL VERDEMED	VERDEMED FARMACEUTICA LTDA - 27.218.747/0001-77
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA ZION MEDPHARMA 200 MG/ML	ZION MEDPHARMA IMPORTAÇÃO, EXPORTAÇÃO, COMÉRCIO E SERVIÇOS LTDA – 36.234.436/0001-92	CANABIDIOL VERDEMED 100 MG/ML	VERDEMED FARMACEUTICA LTDA - 27.218.747/0001-77
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA EASE LABS 79,14 MG/ML	EASELABS LABORATORIO FARMACEUTICO LTDA. - 17.299.140/0001-05	CANABIDIOL VERDEMED 20 MG/ML	VERDEMED FARMACEUTICA LTDA - 27.218.747/0001-77

EXTRATO DE CANNABIS SATIVA HERBARIUM 43 MG/ML	HERBARIUM LABORATORIO BOTANICO LTDA – 78.950.011/0001-20	CANABIDIOL VERDEMED 200 MG/ML	VERDEMED FARMACEUTICA LTDA - 27.218.747/0001-77
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA L. AURA PHARMA	AURA PHARMA LTDA - 22.564.552/0001-65	CANABIDIOL VERDEMED 23,75 MG/ML	VERDEMED FARMACEUTICA LTDA - 27.218.747/0001-77
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA MANTECORP FARMASA 79,14 MG/ML	COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. - 61.082.426/0002-07	CANABIDIOL VERDEMED 50 MG/ML	VERDEMED FARMACEUTICA LTDA - 27.218.747/0001-77
CANABIDIOL ACTIVE PHARMACEUTICA 20 MG/ML	ACTIVE PHARMACEUTICA LTDA ME - 09.026.759/0001-18		
CANABIDIOL AURA PHARMA	AURA PHARMA LTDA - 22.564.552/0001-65		
CANABIDIOL BELCHER	BELCHER FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA ME – 14.146.456/0001-79		
CANABIDIOL COLLECT	COLLECT IMPORTAÇÃO E COMÉRCIO LTDA – 53.452.157/0001-14		
CANABIDIOL EASE LABS	EASELABS LABORATORIO FARMACEUTICO LTDA. - 17.299.140/0001-05		
CANABIDIOL FARMANGUINHOS	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - 33.781.055/0001-35		
CANABIDIOL GREENCARE 23,75 MG/ML	GREENCARE PHARMA COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E COSMETICOS LTDA. - 36.940.761/0001-70		
CANABIDIOL HERBARIUM	HERBARIUM LABORATORIO BOTANICO LTDA – 78.950.011/0001-20		

Fonte: Adaptado de ANVISA (2023)

Alguns dos produtos regulamentados são fabricados nacionalmente, mas a maioria é importada de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) vigente. No momento existem algumas Resoluções e Portarias em vigor sobre o tema, dentre elas a RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019 (RDC 327, 2019) que dispõe sobre os procedimentos para concessão da Autorização Sanitária para manejo de produtos de *Cannabis* para fins medicinais e a RDC nº 660, de 30 de março de 2022 que dispõe sobre a importação por pessoa física (RDC 660, 2022).

A Resolução CFBM Nº 365, de 22 de junho de 2023 assente a biomédicos habilitados em Medicina Tradicional Chinesa - Acupuntura a permissão de prescrever fitoterápicos à base de canabidiol, visto que suas propriedades são descritas na literatura de apoio dessa habilitação, o Shennong Bem Jing ou Livro do Imperador Vermelho datado de 210 d.c, um avanço na área de saúde já que será possível averiguar a utilização desse fitocanabinoide em terapias diversificadas (CFBM, 2023).

Fig.3: Modelo de Receituário tipo B1

Notificação de Receita tipo "B1" – Cor Azul

Para medicamentos relacionados nas listas B1 (Psicotrópicas)
 Validade após prescrição: 30 dias. Válida somente no estado emissor.
 Quantidade Máxima / Receita: 60 dias de tratamento.
 Limitado a 5 ampolas por medicamento injetável.

DIMENSÕES
 formato do bloco com canhoto: 28x 10 cm
 formato da receita: 20 x 10 cm
ACABAMENTO
 blocos de 50 vias com canhoto
 impresso em papel color plus azul 75g/m²
 numeração, serrilha, grampo e capa.

NOTIFICAÇÃO DE RECEITA B UF: NÚMERO SP 01 000.001 <small>numeração : de 01.000.001 à 01.000.500</small>		NOTIFICAÇÃO DE RECEITA UF: NÚMERO SP <input type="text"/> B SÉRIE ZZ _____ de _____ de _____		IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE _____ _____ _____		Medicamento ou Substância _____ Quantidade e Forma Farmacéutica _____ Dose por Unidade Posológica _____ Posologia _____	
DATA ____/____/____ PACIENTE _____ _____ MEDICAMENTO _____		Assinatura do Emissor _____ IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR Nome: _____ Endereço: _____ Telefone: _____ Identidade Nº: _____ Órgão Emissor: _____		CARIMBO DO FORNECEDOR _____ Nome do Vendedor _____ Data ____/____/____ <small>Numeração desta Impressão: de 01.000.001 à 01.000.500</small>			

DAIOS DA GRÁFICA - ENDEREÇO, TEL., C/PL., INSC. ESTADUAL

Fonte: SAUDE.SP.GOV.BR

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho reflete o crescente interesse por terapias que não apenas aprimorem a qualidade de vida, mas também minimizem os efeitos colaterais associados aos tratamentos convencionais da Leucemia Linfoblástica Aguda. A pesquisa dedicada à utilização da *Cannabis* medicinal com esse propósito tem adquirido uma importância notável.

Contudo, é crucial reconhecer que as evidências científicas atuais são limitadas e sujeitas a controvérsias. Portanto, é imperativo investir em mais estudos científicos, ensaios clínicos e observacionais, abrangendo o manejo das prescrições, os resultados dos pacientes e os possíveis efeitos colaterais.

Essa abordagem contribuirá para o desenvolvimento de uma base de evidências sólida. Além disso, é fundamental que o debate político inclua considerações sobre o acesso público à *Cannabis*. Isso envolve a criação de legislações abrangentes que regulamentem os meios de produção, comercialização e importação (Schlag, 2020).

REFERÊNCIAS

ABOU DALLE, Iman *et al.* **“Treatment of Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia”**. Current treatment options in oncology, vol. 20, no 1, janeiro de 2019, p. 4. PubMed Central. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0603-z>. Acesso em: 02 out. 2023.

ABUHASIRA, Ran *et al.* **Medical Use of Cannabis and Cannabinoids Containing Products – Regulations in Europe and North America**. European Journal of Internal Medicine, vol. 49, março de 2018, p. 2–6. ScienceDirect,. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.001>.

ALAGGIO, Rita *et al.* **“The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms”**. Leukemia, vol. 36, nº 7, julho de 2022, p. 1720–48. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>. Acesso em: 27 jun. 2023.

AMA+ME, **Conheça a História da Cannabis Medicinal**. Disponível em: <https://amame.org.br/historia-da-cannabis-medicinal/>. Acesso em: 12 jul 2023.

AMA+ME. **Linfomas e leucemias**. Disponível em: <https://amame.org.br/cannabis/linfomas-e-leucemias/>. Acesso em: 15 de mar de 2022.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Typical Treatment of Acute Lymphocytic Leukemia, (ALL)**. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-lymphocytic-leukemia/treating/typical-treatment.html>. Acesso em: 05 jul 2023.

AMIN, Md Ruhul; DECLAN W. Ali. “Pharmacology of Medical Cannabis”. **Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology**, organizado por Anna N. Bukiya, vol. 1162, Springer International Publishing, 2019, p. 151–65. DOI.org (Crossref), https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova mais três produtos de Cannabis para uso medicinal**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-mais-tres-produtos-de-cannabis-para-uso-medicinal>. Acesso em: 12 dez 2022.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova oitavo produto medicinal à base de Cannabis”**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-oitavo-produto-medicinal-a-base-de-cannabis>. Acesso em: 12 dez 2022.

BLOECHL-DAUM, Brigitte *et al.* **Delayed Nausea and Vomiting Continue to Reduce Patients’ Quality of Life after Highly and Moderately Emetogenic Chemotherapy despite Antiemetic Treatment**. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, vol. 24, nº 27, set 2006, p. 4472–78. PubMed. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.6382>. Acesso em: 20 set 2023.

BONFÁ, Laura *et al.* **Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos**. Revista Brasileira de Anestesiologia, vol. 58, junho de 2008, p. 267–79. SciELO. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-70942008000300010>. Acesso em: 23 set 2023.

BRITCH, Stevie C. *et al.* **“Cannabidiol: Pharmacology and Therapeutic Targets”**. **Psychopharmacology**, vol. 238, no 1, janeiro de 2021, p. 9–28. DOI.org (Crossref). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05712-8>. Acesso em 22 set. 2023.

CEBULSKI, Francieli da Silva; MARTINS, C. A. F.. **Uso Da Cannabis Sativa No Tratamento de Doenças Neoplásicas: Uma Visão Biomédica**. 2016. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Uso-da-Cannabis-sativa-no-Tratamento-de-Doen%C3%A7as-Uma-Cebulski-Martins/5a0a5afbf728c178d484a2bea3c39afd1df89e3c>. Acesso em: 12 set 2023.

CHANG, John Han-Chih, *et al.* **“Acute Lymphoblastic Leukemia”**. Pediatric Blood & Cancer, vol. 68, nº S2, maio de 2021. Disponível em: DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1002/pbc.28371>. Acesso em: 29 jun 2023.

CHERKASOVA, Viktoriia, *et al.* **“Use of Cannabis and Cannabinoids for Treatment of Cancer”**. Cancers, vol. 14, no 20, outubro de 2022, p. 5142. PubMed Central. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers14205142>. Acesso em 31 out 2023.

CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA. **Resolução nº 365, de 22 de junho de 2023**. Disponível em: <https://cfbm.gov.br/resolucao-no-365-de-22-de-junho-de-2023/>. Acesso em: 17 de jul 2023.

DEANGELO, Daniel J., *et al.* **“Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia”**. American Society of Clinical Oncology Educational Book, no 40, maio de 2020, pp. 330–42. DOI.org (Crossref). Disponível em: https://doi.org/10.1200/EDBK_280175. Acesso em 18 set. 2023.

DEVINSKY, Orrin, *et al.* **“Cannabidiol: Pharmacology and Potential Therapeutic Role in Epilepsy and Other Neuropsychiatric Disorders”**. Epilepsia, vol. 55, no 6, junho de 2014, p. 791–802. DOI.org (Crossref). Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.12631>. Acesso em: 16 ago 2023.

FARIAS, Mariela Granero, CASTRO, Simone Martins. **“Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas”**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, vol. 40, abril de 2004, p. 91–98. SciELO. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442004000200008>. Acesso em: 12 set 2023.

GREEN, Ryan, *et al.* **“Role of Cannabidiol for Improvement of the Quality of Life in Cancer Patients: Potential and Challenges”**. International Journal of Molecular Sciences, vol. 23, nº 21, outubro de 2022, p. 12956. PubMed Central. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms232112956>. Acesso em: 13 mar 2023.

GUPTA, Kush, *et al.* **“Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Recommendations, and New Trends”**. Cancer Treatment and Research Communications, vol. 26, janeiro de 2021, p. 100278. Science Direct. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100278>. Acesso em: 15 set 2023.

HU, SHULU, *et al.* “**Association of Cannabis Use with Depression among Cancer Patients**”. *Preventive Medicine Reports*, vol. 35. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2023.102304>, PubMed. Acesso em: 12 set 2023.

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. – Rio de Janeiro : INCA, 2019.

IRRERA, Natasha, *et al.* “**Pros and Cons of the Cannabinoid System in Cancer: Focus on Hematological Malignancies**”. *Molecules*, vol. 26, nº 13, junho de 2021, p. 3866. DOI.org (Crossref). Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26133866>. Acesso em: 29 jun 2023.

JONES, Éamon; VLACHOU, Styliani. **A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds Δ 9-Tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) and Cannabidiol (CBD) and Their Combination in Multiple Sclerosis Treatment**”. *Molecules*, vol. 25. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25214930>. Acesso em: 21 ago 2023, p. 4930. DOI.org (Crossref),

KALENDEROGLU, Nikoletta, *et al.* “**Cannabidiol Reduces Leukemic Cell Size – But Is It Important?**” *Frontiers in Pharmacology*, vol. 8, março de 2017, p. 144. PubMed Central. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00144>. Acesso em: 13 mar 2023.

KHOURY, Joseph D., *et al.* “**The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms**”. *Leukemia*, vol. 36, nº 7, julho de 2022, p. 1703–19. DOI.org (Crossref). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>. Acesso em: 27 jun 2023.

INCA, “**Leucemia**”. **Instituto Nacional de Câncer**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia>. Acesso em: 3 out 2023.

LU, Hui-Chen; KEN, Mackie. “**Review of the Endocannabinoid System**”. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, vol. 6, nº 6, junho de 2021, p. 607–15. DOI.org (Crossref). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>. Acesso em: 12 set 2023.

MADAMSETTY, Vijay Sagar, *et al.* “**Dexamethasone: Insights into Pharmacological Aspects, Therapeutic Mechanisms, and Delivery Systems**”. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 8, nº 5, maio de 2022, p. 1763–90. DOI.org (Crossref). Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsbmaterials.2c00026>. Acesso em: 23 set 2023.

MAGGI, Federica, *et al.* **The Effects of Cannabidiol via TRPV2 Channel in Chronic Myeloid Leukemia Cells and Its Combination with Imatinib**. *Cancer Science*, vol. 113, nº 4, abril de 2022, p. 1235–49. DOI.org (Crossref). Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cas.15257>. Acesso em: 02 de set de 2023.

MECHOULAM, Raphael; PARKER, Linda A.. “**The Endocannabinoid System and the Brain**”. *Annual Review of Psychology*, vol. 64, no 1, janeiro de 2013, p. 21–47.

DOI.org (Crossref). Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143739>. Acesso em: 14 set 2023.

MELO, M. **Leucemias e Linfomas: Atlas do Sangue Periférico**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2013.

MORAIS, Marcus Vinicius, *et al.* **“A eficácia e o poder analgésico dos canabinoides à luz dos dados atuais disponíveis”**. Brazilian Journal Of Pain, vol. 6, no s1, 2023. DOI.org (Crossref). Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20220071-pt>. Acesso em: 23 set 2023.

MURNION, Bridin. **Medicinal cannabis**. Australian Prescriber, vol. 38, nº 6, dezembro de 2015, p. 212–15. DOI.Org (Crossref). Acesso em: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.072>. Acesso em: 30 set 2023.

NACIONAL, IMPRENSA. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC no 327, de 9 de dezembro de 2019 - RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC No 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019 - DOU - Imprensa Nacional**. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou>. Acesso: 12 jul 2023.

NACIONAL, IMPRENSA. **RESOLUÇÃO RDC Nº 660 - DOU - Imprensa Nacional**. <https://www.in.gov.br/web/dou>. Acesso em: 12 de jul 2023.

NAHLER, Gerhard. **Cannabidiol and Other Phyto cannabinoids as Cancer Therapeutics**. Pharmaceutical Medicine, vol. 36, nº 2, abril de 2022, p. 99–129. PubMed. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40290-022-00420-4>. Acesso em: 11 ago 2023.

O'BRIEN, Kylie. **“Cannabidiol (CBD) in Cancer Management”**. **Cancers**, vol. 14, no 4, janeiro de 2022, p. 885. Disponível em: www.mdpi.com, <https://doi.org/10.3390/cancers14040885>. Acesso em: 10 ago 2023.

PENG, Jiangling, *et al.* **“A Narrative Review of Molecular Mechanism and Therapeutic Effect of Cannabidiol (CBD)”**. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, vol. 130, nº 4, abril de 2022, p. 439–56. DOI.org (Crossref). Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13710>. Acesso em: 23 set 2023.

PETER, Sijongesonke, *et al.* **“Doxorubicin-Based Hybrid Compounds as Potential Anticancer Agents: A Review”**. Molecules, vol. 27, nº 14, julho de 2022, p. 4478. PubMed Central. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules27144478>. Acesso em: 22 ago 2023.

POYATOS, Lourdes, *et al.* **“Oral Administration of Cannabis and Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) Preparations: A Systematic Review”**. Medicina, vol. 56, no 6, junho de 2020, p. 309. PubMed Central. Acesso em: <https://doi.org/10.3390/medicina56060309>. Disponível em: 23 set 2023.

RAFEI, HIND, *et al.* **“Recent Advances in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia”**. Leukemia & Lymphoma, vol. 60, nº 11, setembro de 2019, p. 2606–

21. DOI.org (Crossref). Disponível em:
<https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1605071>. Acesso em: 12 set 2023.

SALUSTIANO, Racliff Leticia Costa, e BORTOLI, Stella. **“Canabidiol: aspectos gerais e aplicações farmacológicas”**. *Conjecturas*, vol. 22, no 2, março de 2022, p. 1157–79. DOI.org (Crossref). Disponível em: <https://doi.org/10.53660/CONJ-839-F05>. Acesso em: 31 ago 2023.

SENADO FEDERAL. **“Debatedores divergem sobre regulamentação do uso medicinal da Cannabis”**. Disponível em:
<https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2023/04/20/debatedores-divergem-sobre-regulamentacao-do-uso-medicinal-da-cannabis>. Acesso em: 12 ago 2023.

SCOTT, Katherine A., *et al.* **“Anticancer Effects of Phyto cannabinoids Used with Chemotherapy in Leukemia Cells Can Be Improved by Altering the Sequence of Their Administration”**. *International Journal of Oncology*, vol. 51, nº 1, julho de 2017, p. 369–77. DOI.org (Crossref). Disponível em: <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4022>. Acesso em: 04 set 2023.

SCHLAG, Anne Katrin, *et al.* **“Medical cannabis in the UK: From principle to practice”**. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, vol. 34, no 9, setembro de 2020, p. 931–37. PubMed Central. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881120926677>. Acesso em 25 set 2023.

SCHURMAN, Lesley D., *et al.* **“Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology”**. *Substance Use Disorders*, organizado por Michael A. Nader e Yasmin L. Hurd, vol. 258, Springer International Publishing, 2019, p. 323–53. DOI.org (Crossref). Disponível em: https://doi.org/10.1007/164_2019_298. Acesso em: 12 set 2023.

TERWILLIGER, T., e M. Abdul-Hay. **“Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update”**. *Blood Cancer Journal*, vol. 7, no 6, junho de 2017, p. e577. PubMed Central. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>. Acesso em 02 out 2023.

TRAMÈR, Martin R., *et al.* **“Cannabinoids for Control of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting: Quantitative Systematic Review”**. *BMJ*, vol. 323, no 7303, julho de 2001, p. 16. Disponível em: www.bmj.com, <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7303.16>. Acesso em: 23 set 2023.

TRIARICO, Silvia, *et al.* **“Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment”**. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, nº 8, abril de 2021, p. 4112. PubMed Central. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22084112>. Acesso em: 18 set 2023.

UPTODATE. **“Manifestações clínicas, características patológicas e diagnóstico de leucemia mieloide aguda”**. Disponível em:
<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-acute-myeloid-leukemia>. Acesso em: 20 set 2023.

UPTODATE. **Canabinoides para náuseas e vômitos em adultos com cancro que recebem quimioterapia.** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6931414/>. Acesso em: 20 set 2023.