

Uso dos derivados da *Cannabis sativa* para o tratamento de linfomas: o que se conhece até o presente momento?

Use of *Cannabis sativa* derivatives for the treatment of lymphomas: what is known so far?

Taynara Maris da Silva¹

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0304-5389>

Lara Luiza Freitas de Oliveira²

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2115-0943>

Anna Carolina de Moura Costa³

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6813-9007>

Joaquim Maurício Duarte Almeida⁴

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5737-6963>

Farah Maria Drumond Chequer⁵

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3514-2132>

Resumo

Introdução: A *Cannabis sativa* é uma planta de grande interesse medicinal devido seus diversos constituintes com propriedades farmacológicas, sendo os principais o canabidiol (CBD) e o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC). Uma série de estudos relatam o potencial dos fitocanabinoides para diversas doenças, incluindo o câncer, sendo os linfomas cânceres que afetam, principalmente, as células de defesa do organismo. **Objetivos:** Analisar o que há de evidências científicas a respeito do potencial antitumoral dos fitocanabinoides contra os linfomas. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizando artigos indexados nas bases de dados: PubMed, BVS, SciELO, Periódicos CAPES e *Science Direct*, através dos descritores em inglês: “*Cannabis*”, “*cannabidiol*”, “*lymphoma*” e “*apoptosis*”, e português: “*Cannabis*”, “*canabidiol*”, “*linfoma*” e “*apoptose*”, combinados aos operadores booleanos AND e OR, publicados até agosto de 2021. **Resultados:** Foram encontrados seis estudos, sendo estes, realizados *in vivo*, *in vitro*, *ex vivo*, ou ensaio clínico. O fitocanabinoide mais estudado foi o CBD e todos os estudos selecionados analisaram apenas linfomas não Hodgkin. Todos os ensaios demonstraram a efetividade do uso dos fitocanabinoides no tratamento de linfomas não Hodgkin, sendo o efeito antitumoral demonstrado através da indução de apoptose, citotoxicidade, antiproliferação, e no ensaio clínico por redirecionamento das células malignas para órgãos secundários. **Conclusões:** A maioria dos resultados obtidos são provindos de pesquisas *in vitro* ou com animais, sendo detectada uma carência de estudos clínicos, além disso, são necessários mais estudos em relação aos mecanismos envolvidos na ação dos fitocanabinoides contra linfomas e outros cânceres, visto que ainda são pouco conhecidos.

Palavras-chave: agente anticâncer; canabidiol; neoplasias hematológicas.

Abstract

Introduction: *Cannabis sativa* is a plant of great medicinal interest due to its various constituents with pharmacological properties, the main ones being cannabidiol (CBD) and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC). A number of studies report the potential of phytocannabinoids for various diseases, including cancer, with lymphomas being cancers that mainly affect the body's defense cells. **Objectives:** To analyze what scientific evidence there is

¹ Universidade Federal de São João del-Rei. São João del-Rei/Minas Gerais, Brasil. E-mail: taynaramaris.silva@gmail.com

² Universidade Federal de São João del-Rei. São João del-Rei/Minas Gerais, Brasil. E-mail: luizalara422@gmail.com

³ Universidade Federal de São João del-Rei. São João del-Rei/Minas Gerais, Brasil. E-mail: annacmourac@hotmail.com

⁴ Universidade Federal de São João del-Rei. São João del-Rei/Minas Gerais, Brasil. E-mail: maudall@ufsj.edu.br

⁵ Universidade Federal de São João del-Rei. São João del-Rei/Minas Gerais, Brasil. E-mail: farahchequer@ufsj.edu.br

regarding the antitumor potential of phytocannabinoids against lymphomas. Materials and Methods: This is an integrative literature review using articles indexed in the following databases: PubMed, BVS, SciELO, CAPES Periodical and Science Direct, using the English descriptors: “*Cannabis*”, “cannabidiol”, “lymphoma” and “apoptosis”, and Portuguese: “*Cannabis*”, “canabidiol”, “linfoma” and “apoptose”, combined with the Boolean operators AND and OR, published until August 2021. Results: Six studies were found, these being carried out *in vivo*, *in vitro*, *ex vivo*, or clinical trial. The most studied phytocannabinoid was CBD and all selected studies addressed only non-Hodgkin's lymphomas. All trials demonstrated the effectiveness of the use of phytocannabinoids in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas, and the antitumor effect was demonstrated through the induction of apoptosis, cytotoxicity, antiproliferation, and in the clinical trial by redirecting malignant cells to secondary organs. Conclusions: Most of the results obtained come from *in vitro* or animal research, with a lack of clinical studies being detected; in addition, more studies are needed in relation to the mechanisms involved in the action of phytocannabinoids against lymphomas and other cancers, since they are still little known.

Keywords: anticancer agent; cannabidiol; hematologic neoplasms.

Introdução

No Brasil estima-se que as neoplasias hematológicas sejam responsáveis por cerca de 7% dos óbitos por câncer no país¹. Dentre estas neoplasias destacam-se os linfomas, que são cânceres que se originam no sistema linfático, afetando especialmente as células de defesa, e devido sua grande heterogeneidade podem ser classificados em 2 grandes grupos, os linfomas de Hodgkin e linfomas não Hodgkin².

O linfoma de Hodgkin é caracterizado pela presença de forma ordenada de células neoplásicas grandes e facilmente identificáveis no linfonodo acometido, chamadas de células de Reed-Sternberg, imersas em um substrato de aspecto inflamatório. Já o linfoma não Hodgkin, é o tipo mais comum, e é caracterizado por se espalhar de forma desordenada, sem possuir um tipo celular característico, apresentando-se com grande heterogeneidade morfológica e genética, e com menor conteúdo de células inflamatórias. Nos linfomas não Hodgkin, a maioria das células são clonais, levando a mutações somáticas nas células linfoides progenitoras, sendo que a célula maligna possui fenótipo de célula B, T ou NK (natural killer)³.

De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)⁴, estima-se que no Brasil, a cada ano, ocorrerão cerca de 2.640 casos de linfoma Hodgkin, sendo 1.590 em homens e 1.050 em mulheres, totalizando 532 mortes entre ambos os sexos. Enquanto que linfoma não Hodgkin somará cerca de 12.030 casos, sendo 6.580 em homens e 5.450 em mulheres, chegando a 4.923 mortes.

Atualmente, o tratamento dos linfomas se baseia na quimioterapia, imunoterapia em associação com quimioterapia e/ou radioterapia⁵. Estas formas de tratamento podem causar efeitos tóxicos, visto que atingem tanto as células alteradas quanto as células saudáveis⁶. Desta forma, o estudo de novas substâncias com potencial antitumoral que impeçam o desenvolvimento dos linfomas é de extrema importância, sendo os compostos derivados da *Cannabis*, potenciais promissores na área.

A *Cannabis sativa* vem sendo estudada há muitos anos, onde mais de 400 constituintes bioativos já foram isolados desta planta, sendo desse total, mais de 100 fitocannabinóides. Dentre os derivados da *Cannabis* destaca-se o canabidiol (CBD), não psicoativo, e o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), psicoativo, ambos atuando no sistema endocanabinoide. Os derivados da

Cannabis possuem uma vasta aplicação terapêutica, incluindo contra diferentes tipos de cânceres, tais como, pâncreas, mama, colo uterino, próstata, leucemia, linfomas, entre outros⁷. Estes efeitos antitumorais se baseiam em diversos mecanismos, incluindo indução de parada no ciclo celular, promoção de apoptose, inibição da proliferação celular, migração e angiogênese em células tumorais⁸.

Nesse contexto, o objetivo desta revisão foi avaliar as evidências científicas existentes até o presente momento a respeito do potencial antitumoral dos derivados da *Cannabis sativa* (fitocannabinoides) para auxiliar no tratamento de linfomas.

Materiais e Métodos

Amostra e tipo de estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que, segundo Mendes *et al.* (2008)⁹, permite a formulação de conclusões gerais a respeito de determinada área de estudo, através da síntese de diversos estudos publicados. A construção deste tipo de estudo baseia-se em 6 etapas: **I)** Identificar o tema de estudo; **II)** Realizar a busca na literatura científica e estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos artigos; **III)** Definição das informações extraídas dos artigos selecionados e categorização dos mesmos; **IV)** Avaliação dos estudos selecionados; **V)** Interpretação e análise dos resultados; **VI)** Apresentação e discussão dos resultados obtidos⁹.

Delineamento da pesquisa

Nesta revisão integrativa foram abordados estudos que consideram o uso dos derivados da *Cannabis sativa* como terapia contra linfomas. Para tal, a pergunta norteadora do estudo foi: “Os derivados da *Cannabis* possuem potencial terapêutico contra os linfomas?”.

De acordo com a pergunta norteadora, foi estabelecido o “PICO”, sendo a população de estudo (*population*)

peças com linfoma, animais de laboratório com linfoma, células coletadas de pacientes com linfoma, e células tumorais em experimentos *in vitro*; a intervenção (*intervention*) o tratamento realizado com compostos derivados da *Cannabis sativa*; o grupo controle (*control*) ausência de tratamento com derivados da *C. sativa*; e o desfecho (*outcomes*) o efeito antitumoral contra linfomas (apoptose, antiproliferação e citotoxicidade).

Crítérios de Inclusão e Exclusão

Foram considerados elegíveis ensaios experimentais laboratoriais (*in vitro*, *in vivo* e *ex vivo*) e ensaios clínicos, publicados até o mês de agosto de 2021, nos idiomas inglês, português e espanhol e que respondessem à pergunta norteadora do estudo. Foram excluídos relatos de caso, revisões de literatura, dissertações, teses, monografias, livros, capítulos de livros, editoriais, manuais, notícias, reportagens e comentários.

Procedimentos

A busca dos estudos foi realizada em quatro bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Periódicos CAPES e *Science Direct*, no período de 31 de julho de 2021 a 16 de agosto de 2021. Para a realização da busca foram utilizados descritores do DeCS (Descritores em Ciências de Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings*), em inglês, “*Cannabis*”, “*cannabidiol*”, “*lymphoma*” e “*apoptosis*”, e português, “*Cannabis*”, “*canabidiol*”, “*linfoma*” e “*apoptose*”, combinados juntamente com os operadores booleanos “AND” e “OR” (“*Cannabis* OR *cannabidiol*” AND “*lymphoma*” AND “*apoptosis*”) (“*Cannabis* OR *canabidiol*” AND “*linfoma*” AND “*apoptose*”).

Após a realização das buscas nas quatro bases de dados supracitadas, foram excluídas as publicações em duplicatas. Posteriormente realizou-se a leitura dos títulos e resumos, excluindo artigos que não

se enquadravam no tema desta revisão. Os artigos restantes foram lidos na íntegra, sendo excluídos os que não se enquadravam como estudos experimentais ou que não respondessem à pergunta norteadora desta revisão. Por fim, com a finalidade de localizar artigos que não haviam sido encontrados nas bases de dados utilizadas, foram realizadas buscas nas listas de referências dos artigos selecionados. Esta seleção foi realizada de forma cega e independente por dois autores desta revisão.

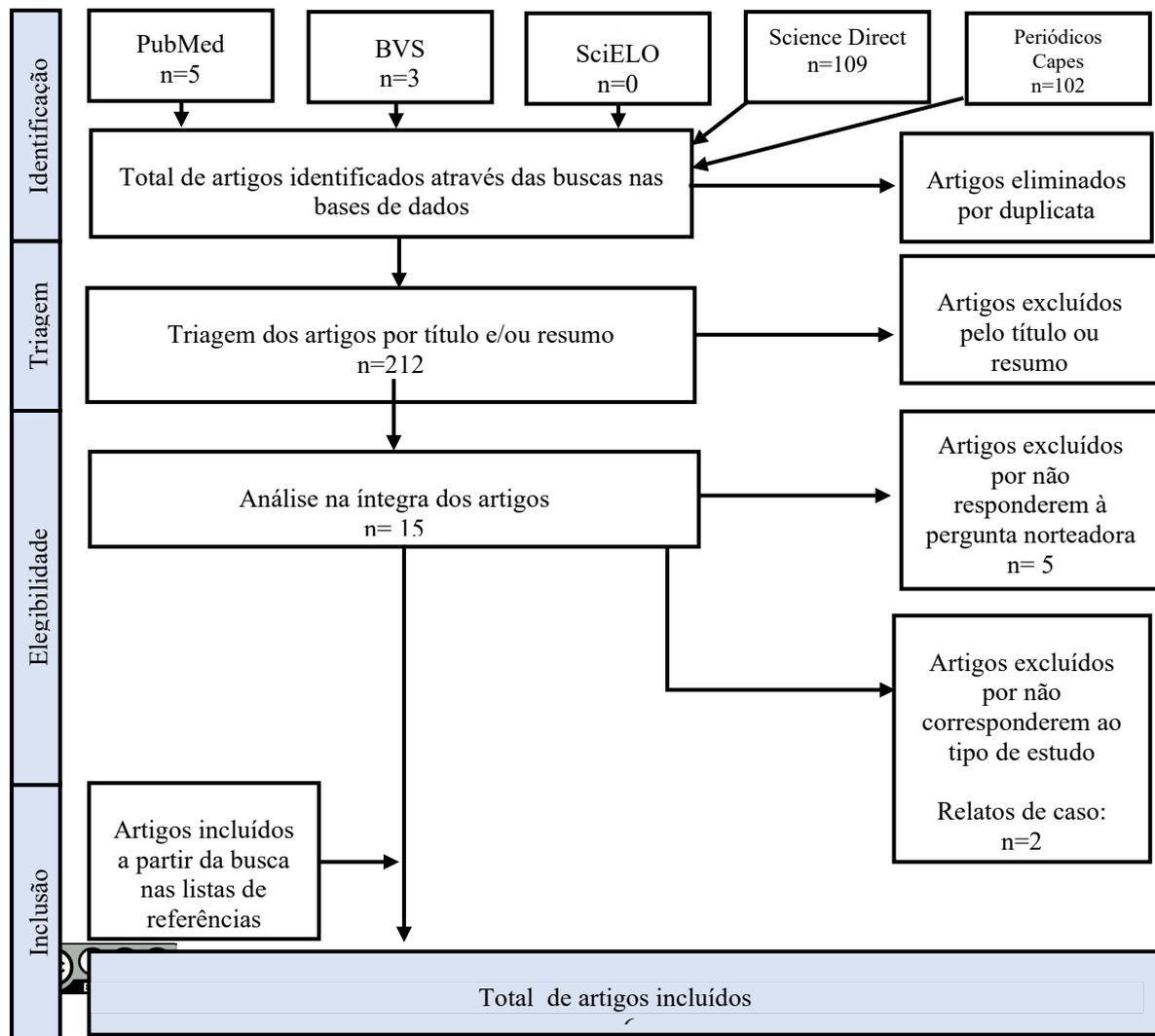
Após a leitura na íntegra dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão, foram coletados alguns dados, expostos posteriormente nas tabelas 1 e 2. A tabela 1 abordou informações gerais a respeito de todos os estudos incluídos nesta revisão (Autor, Ano e País, Base de dados, Título e Objetivo do estudo). E a tabela 2, informações mais detalhadas referentes aos ensaios *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo* e ensaios clínicos (Autor e Ano, Tipo de estudo,

População de estudo, Tipo de exposição, Grupo Controle, Efetividade dos derivados da *Cannabis sativa* (efeito antitumoral) e suas Limitações).

Resultados

Ao total foram encontrados 219 artigos em todas as bases de dados analisadas. Deste total, 7 foram excluídos por estarem em duplicata, 197 pela leitura do título e/ou resumo, 11 de acordo com os critérios de elegibilidade (6 por não corresponderem ao tipo de estudo: 2 relatos de caso e 4 revisões; e 5 por não responderem à pergunta norteadora da pesquisa) e 2 incluídos a partir da busca na lista de referências dos artigos selecionados de estudos que também respondiam à pergunta norteadora desta revisão, totalizando, portanto, 6 estudos. A Figura 1 apresenta passo a passo da realização desta seleção dos artigos.

Figura 1: Fluxograma que apresenta a metodologia utilizada nesta revisão integrativa.



Foram encontrados estudos em diversos países, entre eles Romênia, Israel, Canadá, Estados Unidos, Japão, Suécia, Irlanda e Colômbia (tabela 1). No entanto, com os parâmetros de busca utilizados, nenhum estudo foi encontrado no Brasil. Em relação a base de dados, um artigo foi selecionado no Pubmed (16,7%), dois no

Science Direct (33,3%), um no Periódicos Capes (16,7%) e dois pelas buscas nas listas de referências dos artigos selecionados (33,3%).

Todos os estudos incluídos nesta revisão, expostos na tabela 1, analisaram apenas linfomas não Hodgkin.

Tabela 1: Características gerais dos artigos incluídos nesta revisão.

Autor e Ano	País	Base de dados	Título	Objetivos
MAZUZ <i>et al.</i> (2020) ¹⁰	Israel, Canadá	PubMed	Synergistic cytotoxic activity of cannabinoids from <i>Cannabis sativa</i> against cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) in-vitro and ex-vivo	Identificar compostos ativos de extratos inteiros de <i>Cannabis</i> e suas misturas sinérgicas, e avaliar a respectiva atividade citotóxica contra células CTCL (linfoma cutâneo de células T)
TOGANO <i>et al.</i> (2019) ¹¹	Estados Unidos, Japão	Science Direct	The evaluation of cannabidiol's effect on the immunotherapy of Burkitt lymphoma (BL)	Avaliar se o CBD tem efeito no eixo regulatório AF1q/ICAM-1 no linfoma de Burkitt
MELÉN <i>et al.</i> (2019) ¹²	Suécia	Science Direct	A Clinical Trial of <i>Cannabis</i> as Targeted Therapy for Indolent Leukemic Lymphoma	Demonstrar os efeitos do Sativex, que contém uma mistura de componentes da planta <i>Cannabis sativa</i> com proporções exatas de THC e do antagonista CB1 parcial CBD, em pacientes com linfoma indolente de células B
XU (2018) ¹³	Canadá	Periódicos Capes	Does CBD induce apoptosis in diffuse large B cell lymphoma?	Avaliar a capacidade do CBD, um composto derivado da <i>Cannabis</i> , de induzir a apoptose no linfoma difuso de grandes células B (DLBCL)

MCKALLIP <i>et al.</i> (2006) ¹⁴	Colômbia, Estados Unidos	Lista de referências	Cannabidiol-Induced Apoptosis in Human Leukemia Cells: A Novel Role of cannabidiol in the Regulation of p22 ^{phox} and Nox4 Expression	Examinar os efeitos do canabinoide não psicoativo, o CBD na indução de apoptose em células de leucemia e linfoma
MCKALIPP <i>et al.</i> (2002) ¹⁵	Estados Unidos	Lista de referências	Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease	Investigar se a ligação de receptores CB2 poderia levar a apoptose em tumores do sistema imunológico (leucemia e linfoma) e se o receptor estudado poderia ser usado no tratamento de câncer. Além disso, demonstrar que o THC pode inibir o crescimento de células de linfoma murino <i>in vivo</i> induzindo apoptose e curar aproximadamente 25% dos camundongos portadores do tumor.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Legenda:

THC: Δ^9 -tetrahydrocannabinol; CTCL: linfoma cutâneo de células T; CB2: receptor canabinoide tipo 2; BL: linfoma de Burkitt; CBD: canabidiol; DLBCL: linfoma difuso de grandes células B; ICAM-1: molécula de adesão intracelular.

A tabela 2 apresenta informações detalhadas sobre os estudos realizados *in vitro* (células CTCL, Jiyoye e Mutu I, EL-4 e LSA), *in vivo* (camundongos C57B), *ex vivo* (células SPBL e DLBCL), e de um ensaio clínico. Vale ressaltar que alguns dos estudos abordaram mais de um tipo de ensaio (tabela 2).

A tabela 2 demonstra que os principais fitocanabinoides estudados quanto ao potencial antitumoral contra linfomas, foram o canabidiol (83,3%) e o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (50%). Além destes, foram avaliados também canabidivarina (16,6%), canabicromeno (16,6%), e canabigerol (16,6%), porém com menor frequência.

Todos os estudos analisados expressaram a efetividade dos derivados da *Cannabis sativa* contra os linfomas não Hodgkin. Este potencial antitumoral foi demonstrado nos estudos incluídos nesta revisão, principalmente por meio de

apoptose, citotoxicidade e redução da proliferação celular nas amostras analisadas (tabela 2).

A maior parte dos estudos expostos na tabela 2, foram ensaios experimentais *in vitro*^{10, 11, 13, 14, 15}. Nestes estudos foram utilizadas diversas linhagens celulares, e em todos os ensaios foi demonstrado o potencial apoptótico, citotóxico ou antiproliferativo dos derivados da *Cannabis* a estas células. Dois estudos^{10, 11} expostos nesta mesma tabela, relacionam os efeitos observados *in vitro* com alguns aspectos bioquímicos, tais como, a parada no ciclo celular nas fases G2 ou S, a regulação negativa da via PI3K (fosfatidilinositol 3-quinase), responsável pelo crescimento, sobrevivência e proliferação celular¹⁰ e ao aumento nos níveis de ICAM-1, que atua na apoptose celular¹¹.

Em relação aos estudos realizados *in vivo*^{14, 15}, os mesmos analisaram casos de leucemia linfoblástica aguda, que poderiam

evoluir para linfoma, e também demonstraram o potencial antitumoral dos derivados da *Cannabis* utilizados nos tratamentos dos camundongos. O estudo de McKallip *et al.* (2006)¹⁴ analisou o efeito do canabidiol, enquanto o de McKallip *et al.* (2002)¹⁵ analisou o Δ^9 -tetrahydrocannabinol, sendo demonstrados potencial apoptótico nos dois estudos. McKallip *et al.* (2002)¹⁵ ainda descreveu o aumento na sobrevivência dos camundongos tratados com o Δ^9 -THC, e a cura completa destes animais.

Estes dois estudos citados anteriormente analisaram também a ação dos receptores canabinoides nos mecanismos de apoptose. McKallip *et al.* (2002)¹⁵ associaram o CB1 e o CB2 com a indução do aumento de apoptose, enquanto McKallip *et al.* (2006)¹⁴ associaram apenas o CB2 a estes mesmos efeitos. O estudo de McKallip *et al.* (2006)¹⁴ demonstrou ainda a ação de CB2 na ativação de caspases, levando conseqüentemente a apoptose, e também demonstrou aumento nos níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS), o que pode corroborar para o processo de morte celular (tabela 2).

Foram abordados na tabela 2, dois estudos realizados *ex vivo*^{10, 13}. Mazuz *et al.* (2020)¹⁰ avaliaram a atividade de diferentes frações da *Cannabis* em um linfoma cutâneo de células T (CTCL), sendo a análise realizada com células afetadas por micose fungoide (MF), o tipo de linfoma cutâneo não Hodgkin mais comum, no estágio Sézary. As células SPBL foram coletadas de sete pacientes hospitalizados, e expostas as frações de fitocanabinoides (CBD e Δ^9 -THC), o qual levou à apoptose destas células, sendo significativamente seletivo para a população de células cancerígenas, implicando ainda mais em possível uso terapêutico.

Já Xu (2018)¹³ analisou a capacidade de indução de apoptose de células de linfoma difuso de células B (DLBCL), após a exposição ao CBD, a fim de determinar o grau em que este fitocanabinoide seria capaz de induzir a morte celular em células cancerosas. Além disso, avaliou a viabilidade de diversos

tipos celulares expostos a este mesmo fitocanabinoide juntamente com as células DLBCL, visando analisar a capacidade das células DLBCL de se recuperarem após a exposição ao CBD, medindo assim a capacidade de recidiva do câncer. Os resultados deste estudo demonstraram o alto grau de indução de apoptose das células cancerígenas e a redução da viabilidade celular, à medida que se aumentava a concentração do CBD, sendo estes achados importantes para determinar a eficácia do fitocanabinoide para o tratamento do linfoma, bem como, mostrar que após o uso do CBD não houve recidiva do câncer.

O único ensaio clínico incluído nesta revisão foi realizado por Melén *et al.* (2019)¹² (tabela 2). Neste estudo, 23 pacientes (18-80 anos) com linfoma indolente de células B foram tratados com Sativex, um medicamento contendo CBD e Δ^9 -THC. Após a administração do medicamento, amostras de sangue foram coletadas dos pacientes e as análises demonstraram que o tratamento proporcionou a redução dos níveis de linfócitos malignos circulantes no sangue. Porém, este estudo relatou que não houve ativação de caspase 3, sugerindo a não ocorrência de indução de apoptose e sim a redistribuição das células malignas do sangue para órgãos linfoides secundários. Quando são direcionados aos órgãos linfoides secundários, as células malignas do linfoma podem receber sinais de pró-sobrevivência, sendo extremamente importante a cautela no uso do Sativex em pacientes com linfomas leucêmicos indolentes.

Os efeitos adversos observados após a administração do Sativex foram de grau I, tais como, boca seca (78%), vertigem (70%), alucinações (30%), confusão (17%), náuseas (4%), vômito (4%), hipotensão (9%), euforia (17%) e dor no estômago (4%). Estes efeitos podem ser facilmente controlados, sendo, portanto, a administração de uma dose única do Sativex considerada segura, inclusive a pacientes idosos (tabela 2).

Tabela 2: Características dos estudos selecionados acerca do potencial de tratamento de derivados da *Cannabis sativa* contra linfomas.

ESTUDO		MÉTODO			RESULTADOS	
Autor e Ano	Tipo de estudo	População de estudo	Intervenção	Grupo controle	Efetividade (efeito antitumoral)	Limitações
MAZUZ <i>et al.</i> (2020) ¹⁰	Ensaio experimental <i>in vitro</i> e <i>ex vivo</i>	<i>In vitro</i> : Células CTCL: My-La, HuT-78 <i>Ex vivo</i> : Células SPBL (coletadas de 7 pacientes hospitalizados)	Extrato com alto teor de CBD, separado em 5 frações: S4 (CBD, THC, CBG, CBDV, a-bisabolol) (5 µg / mL) S5 (CBD, THC, CBG, CBC) (6 µg / mL) S4+S5 (CBD, THC, CBG, CBC) (5 e 6 µg / mL) Avaliação de Citotoxicidade e Apoptose, Parada no Ciclo Celular: 48h	Células expostas a doxorubicina (+) e metanol (solvente)	Interação dos diferentes fitocanabinoides presentes nos extratos fracionados, por efeito sinérgico, provoca Alta citotoxicidade para as linhagens celulares Parada no ciclo celular fase G2-M (My-La) e fase S (HuT-78), inibindo a proliferação celular Apoptose de células My-La (65,4%) e HuT-78 (85,9%) Via PI3K afetada negativamente em My-La e Hut-78	Não especificado
TOGANO <i>et al.</i> (2019) ¹¹	Ensaio experimental <i>in vitro</i>	Células Jiyoye e Mutu I, de linfoma de Burkitt humano	Células transduzidas com vetor lentiviral com alta expressão da proteína AF1q, expostas ao CBD por 24h	Células transduzidas com vetor lentiviral vazio (-) e células transduzidas com vetor lentiviral com alta expressão de AF1q (+) não expostas ao CBD	Aumento significativo na expressão de ICAM-1, sem interferência na expressão da AF1q Aumento da sensibilidade das células BL à citotoxicidade O CBD parece superar com eficácia a resistência imunoterapêutica mediada pela regulação positiva da expressão de ICAM-1	Dados clínicos limitados, visto que os resultados foram obtidos utilizando linhagens celulares

ESTUDO		MÉTUDO			RESULTADOS	
Autor e Ano	Tipo de estudo	População de estudo	Intervenção	Grupo controle	Efetividade (efeito antitumoral)	Limitações
MELÉN <i>et al.</i> (2019) ¹²	Ensaio clínico	23 pacientes, de 18 a 80 anos, com linfoma indolente de células B sem indicação de tratamento	Administração única de Sativex, na forma de spray mucoso oral, sendo a dose máxima 18,9 mg de THC e 17,5 mg de CBD	Amostras de sangue coletadas no dia anterior ao tratamento, quando os pacientes ainda não haviam tido contato com o Sativex	<p>Redução significativa da quantidade de linfócitos malignos no sangue periférico, após o tratamento</p> <p>Redução de células B clonais após o tratamento</p> <p>Uma semana após o tratamento linfócitos não malignos retornaram aos níveis basais, e células B clonais aumentaram significativamente</p> <p>Sem evidências da via de ativação da caspase 3, sugerindo o redirecionamento das células do linfoma para órgãos linfoides secundários, onde recebem sinal pró-sobrevivência</p>	São necessários mais estudos para entender as vias afetadas neste tipo de linfoma

ESTUDO		MÉTODO			RESULTADOS	
Autor e Ano	Tipo de estudo	População de estudo	Intervenção	Grupo controle	Efetividade (efeito antitumoral)	Limitações
XU (2018) ¹³	Ensaio experimental <i>ex vivo</i> e <i>in vitro</i>	<p><i>Ex vivo</i>: Células DLBCL extraídas de 24 amostras de pacientes</p> <p><i>In vitro</i>: 24 linhagens celulares para ensaios de viabilidade celular (CJ, LP, RC, TMD-8, WP, LY-19, MZ, 8LR, HT, MS, Toledo, BJAB, u2392, DS, Pheifer, McA, SUDHL-4, HF, SUDHL-6, HBL-1, DB, EJ, Val)</p>	<p>Células expostas as concentrações de 1,5 uM, 3,1 uM, 6,25 uM, 12,5 uM, 25 uM, 50 uM, e 100 uM de CBD, por 48h</p>	Células expostas a 0 uM de CBD	<p><i>Ex vivo</i>: Apoptose das células a medida que se aumenta a concentração, atingindo quase 100%</p> <p><i>In vitro</i>: Redução da viabilidade celular a medida que se aumenta a dose de CBD</p>	<p>Erros de execução do experimento (presença de bolhas de ar na pipeta ou recolhimento das células em tratamentos de concentrações inferiores)</p> <p>Os métodos de indução apoptóticas por CBD não foram examinados, impossibilitando comparar com a literatura</p> <p>Necessidade de mais pesquisas na área, uma vez que a falta de conhecimento limita o uso do CBD como medicamento para DLBCL</p> <p>Limitações de tempo restringiram o número de ensaios de apoptose realizados obstruindo a análise estatística. devido à falta de dados amplos</p>

ESTUDO		MÉTODOS			RESULTADOS	
Autor e Ano	Tipo de estudo	População de estudo	Intervenção	Grupo controle	Efetividade (efeito antitumoral)	Limitações
MCKALLIP <i>et al.</i> (2006) ¹⁴	Ensaio experimental <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	<i>In vitro</i> : Células EL-4 de linfoma murinho <i>In vivo</i> : 6 camundongos C57BL fêmeas adultas, injetados com células tumorais EL-4	<i>In vitro</i> : Células expostas a diferentes concentrações de CBD (1,25 µM, 2,5 µM, 5 µM, 10 µM), por 24h <i>In vivo</i> : Camundongos injetados com várias doses de CBD (12,5 ou 25 mg/kg) no 10º dia do tumor, e líquido peritoneal aspirado para análise das células	<i>In vitro</i> : Células não expostas ao CBD (0 µM) <i>In vivo</i> : Camundongos C57BL injetados somente com PBS	<i>In vitro</i> : Redução significativa da viabilidade celular em concentrações acima de 2,5 uM de CBD Indução de apoptose nas células tumorais <i>In vivo</i> : Redução do número de células viáveis na cavidade peritoneal, a medida que se aumentou a dose de CBD Indução significativa de apoptose das células tumorais	Não especificado
MCKALIPP <i>et al.</i> (2002) ¹⁵	Ensaio experimental <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	<i>In vitro</i> : Células de linfoma murino EL-4 e LSA <i>In vivo</i> : 6 camundongos C57BL fêmeas adultas, injetadas com células tumorais EL-4	<i>In vitro</i> : Células expostas a várias concentrações de THC (1, 10, 20 uM), por 24h <i>In vivo</i> : i) Camundongos injetados com diferentes concentrações de THC (1, 3, 5 mg/kg) no 10º dia do tumor e líquido peritoneal aspirado para análise das células ii) Administração de injeção diária de 5 mg/kg de THC por 14 dias para análise de sobrevivência dos camundongos	<i>In vitro</i> : Células expostas a várias concentrações de THC, por 2 a 24h <i>In vivo</i> : i e ii) Camundongos injetados somente com PBS	<i>In vitro</i> : Redução da viabilidade celular e indução de apoptose em concentrações acima de 10 uM <i>In vivo</i> : i) Redução do número de células tumorais viáveis e indução significativa de apoptose, acima de 3 mg/kg ii) Aumento significativo da sobrevivência dos camundongos (25%); Camundongos foram completamente curados, visto que eram resistentes a reintrodução com o tumor específico	Não especificado

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Legenda:

THC: Δ⁹-tetrahydrocannabinol; CTCL: linfoma cutâneo de células T; CB1: receptor canabinoide tipo 1; CB2: receptor canabinoide tipo 2; SPBL: linfócitos de sangue periférico de pacientes com Sézary; CBG: canabigerol; CBDV: canabidivarina; CBC: canabieromeno; LP: leucemia prolinfocítica; RC: células "Red Child"; BL: linfoma de Burkitt; CBD: canabidiol; DLBCL: linfoma difuso de grandes células B; µM: micromolar; h: horas; ICAM-1: molécula de adesão intracelular; MCL: linfoma de células do manto; CLL: leucemia linfática crônica; JEKCO-1: célula do linfoma de células do manto; B-CLL: leucemia linfocítica crônica de células B; SK-MM2-2: células leucêmicas do plasma; PI3K: via fosfatidilinositol 3-quinase.

Discussão



O uso da *Cannabis sativa* vem cada vez mais ganhando espaço na área terapêutica, sendo que já existem diversos estudos acerca do potencial terapêutico desta planta para o tratamento de diferentes doenças, incluindo leucemias, que são patologias semelhantes aos linfomas^{7,16}. Todos os estudos abordados sugeriram que os fitocanabinoides derivados da *Cannabis sativa* possuem efetividade no tratamento de linfoma não Hodgkin, porém, os mecanismos desta atividade antitumoral ainda não são bem conhecidos.

Nesta revisão foram expostos diferentes tipos de estudos, tanto pré-clínicos: *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*, quanto clínico. A maioria dos estudos forneceram dados pré-clínicos, sendo encontrado apenas um ensaio clínico¹². Os estudos pré-clínicos, realizados em células (*in vitro*), animais de laboratório (*in vivo*), e em células coletadas do paciente, mas fora do corpo do mesmo (*ex vivo*) são extremamente importantes para se ter um conhecimento prévio acerca da eficácia e da toxicidade de substâncias, antes de serem administradas aos humanos. Porém, os ensaios pré-clínicos são realizados de forma altamente controlada e os dados obtidos podem apresentar algumas limitações. Os estudos *in vitro*, por exemplo, não fornecem informações a respeito da interação da substância em análise com todas as moléculas do corpo humano, sendo testadas apenas em isolamento, o que não ocorre no corpo humano, visto que as moléculas, tecidos e órgãos estão em constante comunicação. Já em estudos *in vivo*, há incertezas associadas à extrapolação dos dados obtidos em modelos animais para o ser humano e as doses administradas, bem como, a janela terapêutica observada nos animais podem ser diferentes das do homem. Para se conhecer realmente sobre a efetividade de um composto com aplicação terapêutica a humanos são necessários estudos clínicos, visto que é essencial compreender de fato, como a substância interage com o organismo como um todo¹⁷. Isso, demonstra a necessidade de mais

estudos na área desta pesquisa, principalmente, estudos clínicos.

Foram encontrados apenas estudos referentes a linfoma não Hodgkin, provavelmente porque este é o tipo de linfoma de maior incidência na população⁴. Porém, um relato de caso, realizado por Huniadi *et al.* (2021)¹⁸, demonstrou que uma paciente grávida com linfoma Hodgkin obteve redução significativa do tumor após o uso da *Canabis sativa*. Neste caso, apesar da efetividade demonstrada contra o linfoma, os efeitos ao feto devem ser levados em consideração¹⁸.

Os efeitos dos fitocanabinoides no organismo é desencadeado a partir da ativação dos receptores canabinoides do tipo I (CB1) e tipo II (CB2), que são receptores acoplados a proteína G¹⁹. Os receptores CB1 estão presentes em maior quantidade no córtex, hipocampo, cerebelo e gânglios da base, e se relacionam com importantes funções cerebrais como memória, aprendizagem, vias nervosas periféricas, coração, entre outros. Já os receptores CB2 predominam no sistema imunológico, principalmente em células como os linfócitos²⁰, tendo ainda ações em dores inflamatórias e neuropáticas²¹.

Entre os fitocanabinoides mais estudados estão o canabidiol e o Δ^9 -tetrahydrocanabidiol. O CBD apresenta maior atividade no receptor CB2, presentes nos linfócitos²⁰, e possivelmente por esta razão foi o fitocanabinoide mais utilizado nos estudos desta revisão. Outra razão, seria que o CBD é um fitocanabinoide não psicoativo²², o que também pode ter contribuído para o maior número de estudos com o mesmo.

O mecanismo de ação molecular do canabidiol contra tumores ainda não está bem elucidado. O THC e o CBD apresentam estruturas semelhantes, mas mecanismos diferentes que acabam resultando em indução da morte celular ou interrupção do crescimento celular²³. Um estudo realizado em células com câncer de mama, demonstrou a migração de células tumorais *in vitro*. Esse mesmo estudo

demonstrou ainda que o CBD em conjunto com o THC induz a morte celular programada em células de glioma²⁴. Um trabalho feito avaliando células de câncer de próstata, também demonstrou a apoptose das células analisadas após a exposição ao CBD, citando ainda que o efeito do CBD pode depender ao tipo de célula tumoral em estudo, mostrando mais uma vez a necessidade de pesquisas nessa área²⁵.

Velasco *et al.* (2016)⁸ descreveram em seu estudo que os canabinoides são capazes de induzir a apoptose, autofagia, parada no ciclo celular, e inibir a angiogênese e a proliferação celular em tumores, sendo estes os prováveis mecanismos pelos quais os fitocannabinoides descritos nesta revisão demonstraram efetividade contra os linfomas analisados. Alguns destes mecanismos foram descritos em outros estudos que analisaram a ação de endocannabinoides e canabinoides sintéticos contra linfomas. Flygare *et al.* (2005)²⁶ demonstraram os efeitos antiproliferativos do endocanabinoide anandamida (ANA) e do canabinoide sintético WIN 55,212-2 em células de linfoma do manto, um tipo de linfoma não Hodgkin, sendo estes efeitos mediados pelo receptor CB1 (*in vitro*). Este mesmo estudo²⁶ também demonstrou a indução de apoptose de células L144 e L102, obtidas de biópsias de pacientes com linfoma do manto causada por endocanabinoide (AEA) e canabinoide sintético (SR141716) (*ex vivo*). Gustafsson *et al.* (2006)²⁷ demonstraram em seu estudo o efeito no ciclo celular, onde o endocanabinoide AEA foi capaz de induzir redução significativa do crescimento de tumor derivado de linfoma, em ratos (*in vivo*).

Há ainda evidências que os canabinoides são capazes de modular vias de sinalização responsáveis pelo crescimento e propagação do câncer³. Entre estes mecanismos bioquímicos, pode-se citar a inibição da via PI3K (fosfatidilinositol quinase 3), que é uma rota importante relacionada a diferentes funções, tais como proliferação,

sobrevivência celular, e participação da fase G1-S do ciclo celular²⁸. Outro mecanismo foi a geração de espécies reativas de oxigênio, que podem representar um papel importante na indução de apoptose de células T²⁹, sendo que um estudo realizado por Massi *et al.* (2004)³⁰ demonstrou que a apoptose de células de glioma humano após a exposição ao CBD, foi mediada pela formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). A ativação de caspases desempenham um papel crucial durante a apoptose, em especial a caspase 3, que fragmenta a subunidade inibitória do DFF (“DNA fragmentation factor”), liberando a subunidade ativa desta molécula (“caspase-activated DNase”), que tem como função migrar para o núcleo e fragmentar o DNA, levando a formação de fragmentos oligonucleossomais, que são característicos da apoptose³¹.

Por fim, vale ressaltar as limitações encontradas nos estudos expostos nesta revisão. Quanto aos estudos *in vitro*, os resultados foram obtidos utilizando linhagens celulares, não sendo possível replicar totalmente os resultados no corpo humano; existência de poucas pesquisas na área; não foram verificados os mecanismos envolvidos na indução de apoptose para poder se comparar com o que traz a literatura; possibilidade de erro humano durante a realização dos experimentos; e que seria preciso mais tempo para realização dos ensaios para se ter dados estatísticos significativos. Quanto aos estudos *in vivo* e *ex vivo*, as limitações não foram especificadas nos artigos analisados. E em relação ao ensaio clínico, a limitação detalhada foi a necessidade de mais estudos para entender as vias afetadas no linfoma analisado. Quanto a presente revisão a limitação encontrada foi a ausência de estudos experimentais (laboratoriais/clínicos) relacionados a linfomas Hodgkin.

Conclusão

O potencial antitumoral dos derivados da *Cannabis sativa* contra os

linfomas foi demonstrado nesta revisão em estudos *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo* e clínico, sendo encontrados estudos experimentais apenas referentes a linfoma não Hodgkin, enquanto que para linfoma Hodgkin foi encontrado somente relatos de caso.

O potencial antitumoral em relação aos linfomas não Hodgkin foi descrito como resultado de apoptose, citotoxicidade e redução da proliferação celular nos estudos realizados, sendo que alguns mecanismos bioquímicos foram apontados como responsáveis para a ocorrência destes eventos, tais como, a parada no ciclo celular nas fases G2 ou S, ativação de caspases 3, inibição da via PI3K e geração de ROS.

Estudos de novos compostos com atividade anticâncer são extremamente relevantes, sendo essencial a realização de

mais estudos clínicos, visto que a maioria dos estudos disponíveis hoje são estudos *in vitro*. Além disso, são necessários mais estudos para esclarecer as vias envolvidas no mecanismo antitumoral destes fitocanabinoides contra linfomas e outros cânceres, visto que são ainda pouco conhecidos.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu (UFSJ/CCO) pelo apoio e suporte. O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Referências

1. Correa N. Trajetória da Incidência e Mortalidade das Neoplasias Hematológicas no Brasil. Observatório de Oncologia, 2019. Disponível em: <https://observatoriodeoncologia.com.br/trajetoria-da-incidencia-e-mortalidade-das-neoplasias-hematologicas-no-brasil/>. Acesso em: 14 ago. 2021.
2. Silva AMC, Andrade ACS, Sena ABS, Souza BSN, Gomes CV, Lima DV, et al. Boletins Epidemiológicos de Câncer: descrição dos principais tipos. 1ª ed., Recife, 2021.
3. Oliveira LSO, Cruz JAL, Rockenbach M, Dobrachinski L. Clinical and histopathological aspects of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: a systematic review. Brazilian Journal of Developmen. 2021; 7(2):15808-15815. doi:10.34117/bjdv7n2-280.
4. Instituto Nacional De Câncer (INCA). Tipos de câncer. INCA, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>. Acesso: em 24 out. 2021.
5. Instituto Nacional De Câncer (INCA). Estimativa 2020. INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-de-hodgkin>. Acesso em: 14 ago. 2021.
6. Reolon LZ, Rigo L, Conto F, Cunh L. Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. Rev. odontol. UNESP. 2017; 46(1):19-27. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1807-2577.09116>.
7. Lal S, Shekher A, Puneet, Narula AS, Abrahamse H, Gupta SC. *Cannabis* and its Constituents for Cancer: History, Biogenesis, Chemistry and Pharmacological Activities. Pharmacological Research. 2021; 163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105302>.
8. Velasco G, Sanchez C, Guzman M. Anticancer engines of cannabinoids. Current Oncology. 2016; 23(1):23-32. doi: <https://doi.org/10.3747/co.23.3080>.
9. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto contexto - enferm.. 2008; 17(4):758-764. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.
10. Mazuz M, Tiroler A, Moyal L, Hodak E, Nadarajan S, Vinayaka AC, et al. Synergistic cytotoxic activity of cannabinoids from *Cannabis sativa* against cutaneous T-cell

- lymphoma (CTCL) in-vitro and ex-vivo. *Oncotarget*. 2020; 11(13):1141-1156. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27528>.
11. Togano T, Kim N, Kim N, Park GS, Bennet M, *et al.* The evaluation of cannabidiol's effect on the immunotherapy of Burkitt lymphoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2019; 520(1):225-230. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.10.001>.
 12. Mélen CM, Merrien M, Wasik A, Sonnevi K, Christersson B, Sander B, *et al.* A Clinical Trial of *Cannabis* As Targeted Therapy for Indolent Leukemic Lymphoma. *Blood Journal*. 2019; 134(1). doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-126693>.
 13. Xu, S. Does CBD Induce Apoptosis in Difuse Large B Cell Lymphoma? *Te Young Researcher*. 2018; 2(1):123-134.
 14. McKallip RJ, Jia W, Schlomer J, Warren JW, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Cannabidiol-Induced Apoptosis in Human Leukemia Cells: A Novel Role of Cannabidiol in the Regulation of p22phox and Nox4 Expression. *Molecular Pharmacology*. 2006; 70(3):897-908. doi: 10.1124/mol.106.023937.
 15. McKallip RJ, Lombard, C, Fisher M, Martin BR, Ryu S, Grant S, *et al.* Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease. *Blood Journal*. 2002; 100(2):627-634. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0098>.
 16. Herrera B, Carracedo A, Zaera MD, Pulgar TG, Guzmán M, Velasco G. The CB2 cannabinoid The CB2 cannabinoid receptor signals apoptosis via ceramide-dependent activation of the mitochondrial intrinsic pathway. *Experimental Cell Research*. 2006; 312(11):2121-2131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2006.03.009>.
 17. Dorato MA, McMillian CL, Williams TM. Toxicology Assessment of Phamaceutical and Biotechnology Products. In: Hayes AW, Kruger CL. *Haye's Principles and Methods of Toxicology*. 6^a ed. Estados Unidos da América. Editora Taylor & Francis Group, 2014; 333-372.
 18. Huniadi A, Sorian A, Iuhas C, Bodog A, Sandor MI. The effect of *Cannabis* in the treatment of Hodgkin's lymphoma in a pregnant patient - extensive case report and literature review. *JBUON*, 2021; 26(1):11-16.
 19. Costa JLGP, Maia LO, Mattos PO, Villares JC, Esteves MAF. Neurobiology of *Cannabis*: from the endocannabinoid system to cannabis-related disorders. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2011; 60(2):111-122. doi: <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000200006>.
 20. Matos AFG. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006; 50(2):390-399. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200025>.
 21. Russo EB, Hohmann A. Role of Cannabinoids in Pain Management. *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches*. 2013; 181-197. doi:10.1007/978-1-4614-1560-2_18.
 22. Pereira PG, Pugliese FS, Silva MS, Andrade LG, Neto SR. O Uso do canabidiol em Paciente com Epilepsia. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação- REASE*. 2021; 7(9):432-441. doi: <https://doi.org/10.51891/rease.v7i9.2225>.
 23. Scott KA, Dennis JL, Dagleish AG, Liu WM. Proteínas de choque térmico inibidoras podem potencializar o efeito citotóxico do canabidiol em células de glioma humano. *Anticancer Reserch*. 2015; 35(11):5827-5837.
 24. Shrivastava A, Kuzontkoski PM, Groopman JE. Cannabidiol Induces Programmed Cell Death in Breast Cancer Cells by Coordinating the Cross-talk between Apoptosis and Autophagy. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2011; 10(7):1161-1172. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-1100.

25. Sharma M, Hudson JB, Adomat H, Guns E, Cox ME. In Vitro Anticancer Activity of Plant-Derived Cannabidiol on Prostate Cancer Cell Lines. *Scientific Research*. 2014; 5:806-820. doi: <http://dx.doi.org/10.4236/pp.2014.58091>.
26. Flygare J, Gustafsson K, Kimby E, Christensson B, Sander B. Cannabinoid receptor ligands mediate growth inhibition and cell death in mantle cell lymphoma. *FEBS PRESS Science Publishing by Scientists*. 2005; 579(30):6885-6889. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.11.020>.
27. Gustafsson K, Christensson B, Sander B, Flygare F. Cannabinoid Receptor-Mediated Apoptosis Induced by R(+)-Methanandamide and Win55,212-2 Is Associated with Ceramide Accumulation and p38 Activation in Mantle Cell Lymphoma. *Molecular Pharmacology*. 2006; 70(5):1612-1620. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.106.025981>.
28. Guo JR, Wang H, Jin XJ, Jia DL, Zhou X, Tao Q. Effect and mechanism of inhibition of PI3K/Akt/mTOR signal pathway on chronic neuropathic pain and spinal microglia in a rat model of chronic constriction injury. *Oncotarget*. 2017; (8):52923-52934. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17629>.
29. Hildeman DA, Mitchell T, Teague TK, Day BJ, Kappler J, Marrack PC. Reactive oxygen species regulate activation-induced T cell apoptosis. *Immunity*. 1999; 10(6):735-744. doi: [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80072-2](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80072-2).
30. Massi P, Vaccani A, Ceruti S, Colombo A, Abbracchio MP. Antitumor effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, on human glioma cell lines. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004; 308(3):838-845. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.103.061002>.
31. Pereira WO, Amarante-Mendes GP. Apoptosis: a Program of cell death Or cell disposal? *Scand J Immunol*. 2011; 73:401 – 407. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02513.x>.

Como citar este artigo:

Silva TM, Oliveira LLF, Costa ACM, Almeida JMD, Chequer FMD. Uso dos derivados da *Cannabis sativa* para o tratamento de linfomas: o que se conhece até o presente momento? *Rev. Aten. Saúde*. 2022; 20(71): 80-95