



Uso do canabidiol (*Cannabis sativa L.*) como possível forma de tratamento para doença trofoblástica gestacional associada a Mola Hidatiforme

Use of cannabidiol (*Cannabis sativa L.*) as a potential treatment for gestational trophoblastic disease associated with Hydatidiform Mole

Uso de cannabidiol (*Cannabis sativa L.*) como posible forma de tratamiento para la enfermedad trofoblástica gestacional asociada a Mola Hidatiforme

Alison Jose da Silva¹, Isaque Bertoldo Santos da Silva¹, Maria Eduarda Carneiro de Lima¹, Glenison da Rocha Duarte¹, Elba Verônica Matoso Maciel de Carvalho¹, Karolliny Barbosa de Araújo¹, Ana Carolina Ribeiro Saraiva da Costa¹, Ana Vitoria Ferreira dos Santos¹, Bruno Mendes Tenorio¹, Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever os efeitos do uso do canabidiol (*Cannabis sativa L.*) como possível forma de tratamento para doença trofoblástica gestacional. **Revisão bibliográfica:** A Doença Trofoblástica Gestacional é um grupo de anomalias que afetam as células do tecido trofoblástico placentário, incluindo lesões pré-invasivas e invasivas, como mola hidatiforme coriocarcinoma. O diagnóstico precoce, realizado por meio de ultrassonografia e testes de gonadotrofina coriônica humana, é fundamental para o tratamento eficaz, que serve como marcador tumoral importante para a doença trofoblástica gestacional. Por outro lado, o Canabidiol, derivado da *Cannabis sativa L.*, demonstra potencial terapêutico em várias condições patológicas, em decorrência da interação com os receptores CB1 e CB2. **Considerações finais:** Dessa forma, espera-se, a partir da presente revisão de literatura, que sejam realizados novos estudos voltados para a investigação dos prováveis efeitos do canabidiol sobre os sistemas que compõem o organismo, uma vez que essa temática ainda não é completamente compreendida e conta com estudos relativamente antigos. Ademais, espera-se que sejam realizadas pesquisas para verificar a possível atividade do canabidiol frente às doenças trofoblástica gestacional e demais sistemas do organismo. Pesquisas com graus de evidências fortes e atuais são necessárias para melhorar a expectativa e qualidade de vida.

Palavras-chave: Canabidiol, Tratamento, Doença crônica.

ABSTRACT

Objective: To describe the effects of using cannabidiol (*Cannabis sativa L.*) as a potential treatment for gestational trophoblastic disease. **Literature review:** Gestational Trophoblastic Disease is a group of anomalies that affect the cells of the placental trophoblastic tissue, including pre-invasive and invasive lesions, such as hydatidiform mole and choriocarcinoma. Early diagnosis, conducted through ultrasound and human chorionic gonadotropin tests, is essential for effective treatment, serving as an important tumor

¹ Universidade Federal de Pernambuco, Recife - PE.

marker for gestational trophoblastic disease. On the other hand, cannabidiol, derived from *Cannabis sativa* L., shows therapeutic potential in various pathological conditions due to its interaction with CB1 and CB2 receptors. **Final considerations:** Thus, it is hoped that this literature review will prompt new studies focused on investigating the possible effects of cannabidiol on the systems that make up the body, as this topic is not yet fully understood and is based on relatively old studies. Furthermore, research should be conducted to verify the possible activity of cannabidiol against gestational trophoblastic diseases and other bodily systems. Research with strong and current evidence is necessary to improve life expectancy and quality of life.

Keywords: Cannabidiol, Treatment, Chronic disease.

RESUMEN

Objetivo: Describir los efectos del uso de cannabidiol (*Cannabis sativa* L.) como posible forma de tratamiento para la enfermedad trofoblástica gestacional. **Revisión bibliográfica:** La Enfermedad Trofoblástica Gestacional es un grupo de anomalías que afectan las células del tejido trofoblástico placentario, incluyendo lesiones pre-invasivas e invasivas, como el molar hidatiforme y la coriocarcinoma. El diagnóstico temprano, realizado mediante ecografía y pruebas de gonadotropina coriónica humana, es fundamental para un tratamiento eficaz, sirviendo como marcador tumoral importante para la enfermedad trofoblástica gestacional. Por otro lado, el cannabidiol, derivado de *Cannabis sativa* L., demuestra potencial terapéutico en varias condiciones patológicas, debido a su interacción con los receptores CB1 y CB2. **Consideraciones finales:** De esta manera, se espera que la presente revisión de la literatura impulse nuevos estudios enfocados en investigar los posibles efectos del cannabidiol sobre los sistemas que componen el organismo, ya que esta temática aún no está completamente comprendida y cuenta con estudios relativamente antiguos. Además, se espera que se realicen investigaciones para verificar la posible actividad del cannabidiol frente a las enfermedades trofoblásticas gestacionales y otros sistemas del organismo. Se necesitan investigaciones con grados de evidencia fuertes y actuales para mejorar la expectativa y calidad de vida.

Palabras clave: Cannabidiol, Tratamiento, Enfermedad crónica.

INTRODUÇÃO

A Doença trofoblástica gestacional (DTG) é uma anomalia proliferativa que constitui um grupo heterogêneo de doenças que afetam as células do tecido trofoblástico placentário, incluindo citotrofoblasto e sincitiotrofoblasto. Esse conjunto de doenças podem ser classificadas em lesões pré-invasivas (mola hidatiforme parcial e mola hidatiforme completa) e, lesões invasivas (coriocarcinoma), tumor trofoblástico e mola invasora (BISCARIO A, et al., 2015). Para que a embriogênese ocorra corretamente o zigoto requer metade do DNA do espermatozoide e metade do DNA proveniente do óvulo (FERRAZ L, et al., 2021). Quando o compartilhamento do material genético ocorre de forma anormal pode ocasionar o surgimento da mola hidatiforme (BRAGA A, et al., 2019). Sendo, a mola hidatiforme completa decorrente da penetração de 1 espermatozoide com material genético duplicado em um óvulo vazio, em que geralmente 20% dos casos malignizam, caracterizando uma intensa proliferação do trofoblasto e ausência de elementos fetais, assim, o produto da concepção é inviável (BISCARIO A, et al., 2015).

Alguns Sinais e sintomas clínicos da mola hidatiforme (MH) são sangramento transvaginal no primeiro trimestre da gestação, semelhante, volume uterino maior que o esperado para a idade gestacional, hipertensão induzida e hiperêmese (YAMAMOTO E, et al., 2022). Vale ressaltar que para um diagnóstico precoce ocorrer é necessário a realização de ultrassonografia obstétrica e testes precisos de hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG) (ELIAS TC, et al., 2023). Isto é, o tecido trofoblástico é responsável pela produção de elevados níveis de hCG (SECKL MJ, 2020), sendo então, o hCG o marcador biológico tumoral para os casos de Doença trofoblástica gestacional, por ser facilmente medido quantitativamente no sangue e mostrar correlação com gravidade da doença (>100.000 UI/L). Paralelo ao hCG, a ultrassonografia tem papel crucial no diagnóstico, sendo possível observar que a vilosidade coriônica da

mola hidatiforme completa (MHC) apresenta edema hidrópico difuso com vários ecos anecogênicos dentro da massa placentária, além de exibir ausência do embrião e seus anexos embrionários (YAMAMOTO E, et al., 2022).

Para que ocorra sucesso no tratamento dos pacientes com MHC são necessários uma sequência de estratégias: Encaminhamento das pacientes para os centros de referências (equipe multidisciplinar com experiência), Avaliação das condições clínicas da paciente com gravidez molar e associação de exames pré-operatórios para esvaziamento uterino, utilização de técnicas apropriadas no esvaziamento uterino e garantia de alta da paciente após o esvaziamento uterino com contracepção (LOPEZ CL, et al., 2018; BRAGA A, et al., 2017).

Desse modo, a doença trofoblástica gestacional apresenta diferentes subtipos, como MHC, mola hidatiforme parcial (MHP) e tumores trofoblásticos, assim, como em outras patologias, o tratamento depende do tipo e da gravidade da patologia (ARTAVIA AE, et al., 2019). Apresentando como possíveis tratamentos, para a MHC (forma mais grave de DTG) a evacuação completa uterina e monitoramento dos níveis de hCG; e para a MHP nem sempre se faz necessário o monitoramento dos níveis de hCG após evacuação (SOUZA JMQ, 2016). Contudo, um diagnóstico precoce e um tratamento adequado e rápido são os pilares de um sucesso terapêutico, pensando nisso, torna-se imprescindível pesquisas em medicamentos alternativos para o tratamento da DTG, a partir do uso de fitoterápicos, um exemplo seria o uso de compostos derivados da *Cannabis sativa L.* (WEISBECK SJ, et al., 2021).

Composto derivado da *Cannabis sativa L.*, Canabidiol (CBD) destaca-se como um canabinoide que possui efeitos farmacológicos em vários modelos patológicos, seus efeitos em maioria, abrangem câncer, diabetes, doenças inflamatórias e neurodegenerativas, por apresentarem maior afinidade aos receptores CB1 e CB2 (SOLINAS M, et al., 2015). Em neoplasias, o CBD demonstrou preservação celular em células normais e citotoxicidade em células tumorais (SOLINAS M, et al., 2015). Nessa linha, o receptor CB1 é predominante no Sistema Nervoso Central (SNC) e o CB2 é predominante nas células do sistema imunológico (NAVARRETA F, et al., 2015). Porém, o receptor CB1, também pode ser encontrado em outros locais como: pulmão, pâncreas, fígado e nos sistemas cardiovasculares e reprodutivos (WEISBECK SJ, et al., 2021).

O Sistema endocanabinóide (SEC) está interligado com uma ampla variedade de processos reprodutivos, como a gametogênese, implantação, neurodesenvolvimento, organogênese, função reprodutiva e desenvolvimento pós-natal (WEISBECK SJ, et al., 2021). No estudo de Navarrete F, et al. (2015) foi relatado que a elevada concentração plasmática de anandamida (AEA), canabinoide endógeno presente no ovário humano estão associadas a ovulação, enquanto durante o período da implantação e maturação do embrião essa concentração diminui devido ao aumento da enzima FAAH, responsável pela degradação da AEA.

Desse modo, concentrações plasmáticas reduzidas de AEA estão associadas ao risco de aborto espontâneo no primeiro trimestre de gestação (NAVARRETA F, et al., 2015). Assim, pode-se servir como estratégia para um tratamento inicial em casos de patologias proliferativas (SOLINAS M, et al., 2015). Visto que, a placenta, expressam os receptores CB1 e CB2, principalmente no trofoblasto, tipo celular afetado na doença trofoblástica gestacional (WEISBECK SJ, et al., 2021). Dessa forma, a presente revisão de literatura teve como objetivo elucidar a correlação da doença trofoblástica gestacional com um possível tratamento com Canabidiol, a fim da melhora do quadro clínico e dependendo da gravidade da doença trofoblástica gestacional uma possível reversão de quadro.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Doença trofoblástica associada a mola hidatiforme

A doença trofoblástica gestacional possui duas formas clínicas, que estão segmentadas em benigna e maligna; as formas benignas são representadas pela Mola hidatiforme completa (MHC) e Mola hidatiforme parcial (MHP), conforme os aspectos morfológicos, histopatológicos; ambas se encontram associadas a

tumores do trofoblasto placentário (BRAGA A, et al., 2014). Os fatores de risco que estão relacionados às ocorrências de gestação molar abarcam: idade materna acima dos 40 anos (maiores chances de ocorrência em relação às mulheres mais jovens), questões genéticas, multipolaridade, gestação molar prévia, nível socioeconômico, hábito alimentar inadequado e dentre outros fatores. Um dos sintomas que melhor evidência possível caso de ocorrência é o sangramento vaginal que ocorre, na maioria dos casos, entre a sexta e décima sexta semana de gestação, mulheres com mola hidatiforme (MH), podem desenvolver em seus ovários cistos teca-luteínicos (CORRÊA I, et al., 2018).

Clinicamente, foi analisado e descrito que as pacientes que apresentam Mola Hidatiforme (MH) tem o volume uterino elevado para a idade gestacional, pré-eclâmpsia, sintomas constantes de abortamento incompleto e retido. (MATTOS A, et al., 2020), Para além dessas complicações, há uma distinção macroscópica entre as duas formas clínicas, enquanto a Mola Hidatiforme completa (MHC) não possui anexos, em contraposição, na Mola hidatiforme parcial (MHP) o feto, o cordão umbilical e a membrana amniótica estão geralmente presentes (CORRÊA I, et al., 2018; MATTOS A, et al., 2020).

A doença trofoblástica gestacional (DTG) é um grupo de distúrbios relacionados à placenta que se desenvolve durante a gravidez. Essas doenças ocorrem devido a anormalidades nas células que normalmente se desenvolvem na placenta (ARTAVIA AE, et al., 2019). Existem diferentes tipos de DTG, incluindo mola hidatiforme completa, mola hidatiforme parcial e tumores do trofoblasto gestacional. O tratamento para a doença trofoblástica gestacional depende do tipo e da gravidade da doença (ARTAVIA AE, et al., 2019).

Além disso, o tratamento primário para a mola hidatiforme completa, que é uma forma mais grave de DTG, é a evacuação uterina. Esse procedimento envolve a remoção do tecido anormal da placenta do útero (ALMEIDA LGO, et al., 2019). A evacuação uterina pode ser realizada por meio de uma aspiração a vácuo ou por uma curetagem. Após a evacuação, é essencial monitorar os níveis do hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG) no sangue para garantir que eles retornem aos níveis normais. Se os níveis de hCG não diminuírem ou se elevarem novamente após a evacuação, pode ser necessário um tratamento adicional. Para a mola hidatiforme parcial, o tratamento também pode incluir a evacuação uterina (MATOS A, 2015).

No entanto, como esse tipo de DTG é menos agressivo, nem sempre é necessário um tratamento adicional após a evacuação. É importante monitorar os níveis de hCG para garantir que a doença tenha sido completamente tratada e que não haja recorrência (SOUZA JMQ, 2016). Ademais, nos casos de tumores do trofoblasto gestacional, que incluem coriocarcinoma, tumor do seio endodérmico e tumor do trofoblasto do local de implantação, o tratamento pode ser mais complexo (MENOTTI VS, et al., 2023).

O tratamento padrão para esses tumores é a quimioterapia. A escolha do regime de quimioterapia depende do tipo de tumor, da extensão da doença e da resposta ao tratamento. A quimioterapia pode ser administrada por via intravenosa ou oral e pode ser necessária por vários ciclos para tratar eficazmente o tumor (ELIAS KM, et al., 2014). Além da quimioterapia, a cirurgia também pode ser uma opção de tratamento para alguns tumores do trofoblasto gestacional. Em casos de tumores que não respondem à quimioterapia ou que se espalham para outros órgãos, a remoção cirúrgica do tumor pode ser necessária. A cirurgia pode envolver a remoção do útero (histerectomia), especialmente em mulheres que não desejam ter mais filhos ou que têm tumores que não respondem ao tratamento (ELIAS KM, et al., 2014).

Concomitantemente, o tratamento da doença trofoblástica gestacional pode ser emocionalmente desafiador para as mulheres, pois muitas vezes ocorre durante um período de expectativa e esperança. Portanto, o suporte psicológico e emocional é uma parte essencial do tratamento (GRANERO et al., 2018). É importante que as mulheres tenham acesso a aconselhamento e apoio durante o tratamento para ajudá-las a lidar com o estresse e as preocupações associadas à doença.

A prevenção da doença trofoblástica gestacional é difícil, pois a maioria dos casos ocorre devido a anormalidades genéticas aleatórias (GRANERO GS, et al., 2018). No entanto, é crucial fazer um acompanhamento pré-natal regular e realizar exames de ultrassom para detectar precocemente qualquer

anormalidade na placenta (WENZEL LM e Dos Santos Junior JÁ, 2022). O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais para o sucesso do tratamento e para reduzir o risco de complicações, ressaltando a importância de pesquisas em medicamentos alternativos, como fitoterápicos, para combater essa doença.

Canabidiol: novo recurso terapêutico

O canabidiol é um dos compostos fitocanabinoides presentes na planta herbácea *Cannabis sativa*, em destaque junto ao delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) como as principais substâncias bioativas, porém, a diferença do THC por não apresentar atividade psicoativa, mas apresenta propriedades para possíveis recursos terapêuticos, como propriedades ansiolíticas, anticonvulsivantes, antieméticas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. No sistema endocanabinoide, apresenta-se um baixo agonismo, funcionando como um modulador alostérico negativo dos receptores canabinoides 1, presente nos órgãos e tecidos periféricos como o coração, vasos sanguíneos, útero, tecido testicular, glândulas endócrinas, baço e tecidos gastrointestinais, mas sobretudo no Sistema Nervoso Central (SNC) e nos receptores canabinoides 2 presentes principalmente nas células do sistema imunitário (DUARTE CAS, 2021).

A substância não apresenta um perfil de droga de abuso e não leva a intoxicação, sua farmacodinâmica inclui uma absorção pela corrente sanguínea que ocorre no intestino, uma rápida absorção pelo tecido adiposo e passa capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica até o sistema nervoso central (SNC). Embora não pareça interagir com um receptor em específico, foi relatado que interage com cerca de 56 alvos moleculares, incluindo receptores ionotrópicos, receptores nucleares, receptores metabotrópicos e enzimas. A substância tem se destacado por apresentar efeitos de amplo espectro em diversas condições, como por exemplo dor, inflamação, epilepsia e ansiedade.

A sua atividade multialvo tem sido apontada então como um potencial terapêutico no tratamento de doenças neurodegenerativas e condições neuropsiquiátricas. (CASTILLO-ARELLANO J, et al. 2023) Deve-se atentar, porém, ao fato de que apresenta uma modificação no metabolismo de outros tratamentos farmacológicos, sendo usado mais como adjuvante no tratamento de doenças crônicas como epilepsia, ; seu efeito inibitório nas enzimas hepáticas CYP1, CYP2 e CYP3, como as enzimas CYP3A4 e CYP2C19, que são necessárias para a degradação de medicamentos anticonvulsivantes, como clobazam e seu metabólito N -desmetilclobazam, levando a um aumento em seus valores de Tmax e meia-vida plasmática no organismo. (MARTINEZ NAYA N, et al. 2023; ANDERSON LL, et al. 2019).

Canabidiol tem tido evidência pela sua atividade antiepiléptica. Um estudo apontou o seu uso como responsável por aumentar a resistência a convulsões induzidas de maneira dependente da dose. Esses estudos demonstraram que o CBD foi capaz de aumentar a resistência a convulsões induzidas por 6 Hz em camundongos e convulsões máximas induzidas por eletrochoque em camundongos e ratos (SHAPIRO L, et al. 2022). Ademais, o canabidiol pode interferir em processos inflamatórios e imunossupressores devido a sua capacidade de atuar em várias moléculas da cascata de inflamação, reduzindo a atividade inflamatória e também produzindo esses efeitos agindo diretamente nas células e tecidos do sistema imunológico.

Além de modular as células do sistema imune, reduzindo mediadores quimiotáticos, consistindo principalmente de citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-1 β e IL-8, reduzindo a quimiotaxia de neutrófilos e inibir a expressão do RNam da COX-1 e da COX-2, as quais convertem o ácido araquidônico em prostaglandinas, o que também lhe confere uma atividade analgésica considerando que inibição das enzimas levará a ausência das prostaglandinas, as quais têm atividades diretamente ligadas a sensibilidade à dor durante uma inflamação. (CASTILLO-ARELLANO J, et al. 2023; MARTINEZ NAYA N, et al. 2023)

Há registros da relação do canabidiol e a indução do apoptose em diferentes linhagens celulares de câncer, principalmente carcinoma de mama, glioma, leucemia, timoma, neuroblastoma e câncer de próstata e cólon, em que a substância atuou ativando caspase-8, caspase-9 e caspase-3, clivagem de poli (ADP-ribose) polimerase, translocação para mitocôndrias de Bid e aumento da geração de ROS. (MARTINEZ NAYA N, et al. 2023), além de desregular a homeostase do cálcio, consequentemente interferindo na atividade da mitocôndria com o excesso de Ca 2+, levando a formação estável de poros de transição

mitocondrial, perda do potencial de membrana mitocondrial e liberação de citocromo c (OLIVAS-AGUIRRE M, et al. 2019).

Potencial ação do canabidiol na doença trofoblástica gestacional

A importância dos produtos naturais e dos seus metabólitos no controle da dor e outras doenças têm sido reconhecida pela ciência contemporânea, de modo que uma gama de 18 medicamentos atualmente utilizados possui como fonte primária os produtos naturais, incluindo as plantas medicinais (GUIMARÃES AG, 2014). Para fins medicinais as espécies *Cannabis indica* e *Cannabis sativa* se destacam. Estas possuem três componentes principais: canabinoides, terpenoides e flavonoides. O canabidiol (CBD), um dos principais fitocannabinóides, ganhou uma atração significativa porque é desprovido dos efeitos psicoativos associados ao tetrahydrocannabinol (“MEDICINA: os desafios do novo cenário IMEA / JOÃO PESSOA-PB / 2022”, [s.d.]

A *Cannabis sativa* possui mais de 60 compostos terpenos fenólicos denominados de fitocannabinóides, estes compostos quando estão em contato com o meio fisiológico vão causar interação com receptores específicos acoplados à proteína G, CB1 e CB2. O receptor CB2 é altamente expresso em regiões e tecidos periféricos, incluindo células imunes, como monócitos, linfócitos B e T, células dendríticas e mastócitos. Na farmacologia, os canabinoides, apresentam importante potencial no combate a células neoplásicas, não só pelos efeitos citotóxicos como efeitos putativos que irão causar a inibição da metástase em inúmeras linhagens cancerosas (MARINHO SBN, 2023)

O CBD, apresentou eficácia na diminuição da progressão em linhagens tumorais, através da indução da apoptose celular concentração-dependente. Além dos seus efeitos individuais, análises laboratoriais estabeleceram efeitos sinérgicos em combinações de THC, CBD e quimioterapia padrão com temozolomida no tratamento dos gliomas. Os muitos mecanismos que levam aos desfechos demonstram bloqueio em diferentes vias da progressão celular: aumento de ceramida, modulação da lipoxigenase e estresse oxidativo, além da supressão da hiperplasia vascular mediante redução do fator de crescimento do endotélio vascular e angiopoietina-2. O canabidiol pode representar uma opção terapêutica bastante promissora para interrupção da progressão de células neoplásicas gliais (LOPES LQ, et al., 2019).

A ação anti-inflamatória do canabidiol que, através da supressão de enzimas COX 2, iNOS, TNF alfa, akt, erk e nf-kb diminuem a secreção de citocinas e, por consequência, irão retardar a sinalização pró-inflamatória, central na progressão das neoplasias. A superexpressão de receptores canabinoides como o CBD em alguns tipos de neoplasias atua inibindo o ciclo celular em caráter molecular dos receptores canabinoides no câncer de mama e os separa em três: CB-R1, CB-R2 e GPR55. Cada um deles, por meio da ativação pelo CBD e consequente ativação de diferentes vias celulares levam a criação de espécies reativas de oxigênio, ERK1/2, mTOR e enzimas que agem na morte celular e redução da proliferação, migração e angiogênese. Os receptores canabinoides quando ativados pelo CBD também possuem o papel de estimulação da ceramida, um mensageiro esfingolípido que possui atuação em processos celulares de apoptose. Sua ação é feita tanto na via do estresse do retículo endoplasmático com produção de espécies reativas de oxigênio, como também na ativação da via intrínseca mitocondrial mediada pela caspase 8. (ANÉAS FLA e SALVADORI MLB, 2024).

Em relação aos efeitos anti-inflamatórios, o CBD age nos macrófagos, neutrófilos e linfócitos T helper inibindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias como o IL-10, TNF alfa, IFN gama, IL-1, IL-2 e aumenta IL-12. Essa ação é central para o retardo da iniciação tumoral, pois o processo inflamatório crônico é um potencial fator de estresse celular e a predispõe a mutações que podem não ser corrigidas e iniciando o processo neoplásico. Além disso, ações anti-inflamatórias podem contribuir para diminuir a progressão tumoral, na medida em que diminuem um dos gatilhos para o crescimento e desenvolvimento das células neoplásicas (ANÉAS FLA e SALVADORI MLB, 2024).

Outro importante fator envolvido na progressão tumoral é a angiogênese. Para suprir a necessidade metabólica dos tumores, tais células aumentam o leito vascular e através da promoção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). O CBD também se mostrou atuação inibidora da secreção do

VEGF quando ligado a seus receptores canabinoides em células tumorais, atingindo o crescimento tumoral e diminuindo o aporte energético dessas células através da redução da criação de novos vasos. Entretanto, o uso do CBD com maior potencial antineoplásico encontra-se em suas propriedades pró-apoptóticas. Primeiramente, os receptores canabinoides estão ligados à proteína Gi que, conseqüentemente, quando ativada pelo CBD, inibe adenilil ciclase e pausa o ciclo celular a partir da queda do influxo de íons cálcio (ANÉAS FLA e SALVADORI MLB, 2024).

O canabidiol também demonstrou capacidade de ativar a via intrínseca do apoptose celular, a partir dos receptores CB-R1, CB-R2 e GPR55. Estes receptores irão causar o estímulo à produção de espécies reativas de oxigênio, ERK1/2, mTOR e outras enzimas que são peças fundamentais na morte celular e redução da proliferação, migração e angiogênese. Por fim, o canabidiol age diretamente na liberação de ceramida, substância que causa estresse do retículo endoplasmático com produção de espécies reativas de oxigênio e ativa a via mitocondrial com liberando caspase 8, ativa no processo de apoptose.

Ou seja, por maior concentração de receptores o CBD pode ser mais facilmente direcionado às células tumorais e agir ativando a proteína Gi e as vias apoptóticas com mais eficiência (ANÉAS FLA e SALVADORI MLB, 2024). Diante da evidência que durante a embriogênese, os canabinoides conseguem atravessar a barreira placentária com facilidade (ZANTUT A, s.d.), e do fato da DTG provocar o desenvolvimento de neoplasia gestacional, o canabidiol pode atuar através de seu mecanismo que provoca ações antineoplásicas como fator importante para o tratamento DTG.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da doença trofoblástica gestacional, como descrito, envolve uma combinação de abordagens, incluindo quimioterapia e cirurgia. Isso destaca não apenas a complexidade médica da condição, mas também a importância de uma abordagem mais abrangente relacionado a alternativas terapêuticas como, por exemplo, a utilização do canabidiol. Desse modo, o canabidiol, por possuir um grande potencial de ação contra doença trofoblástica gestacional, pelas suas variedades de ação, por exemplo, de interagir com diversos alvos moleculares e modular diferentes processos biológicos, destaca-se como multifacetado no campo da saúde. Dessa forma, esta convergência entre medicina convencional e abordagens alternativas promete oferecer novas perspectivas e esperanças para pacientes com a doença trofoblástica gestacional. Mas, necessita-se ainda de mais estudos relacionados a esses fatores para o aprimoramento de técnicas, procedimentos e dosagem. Tudo isso para corroborar no benefício relacionado, principalmente, ao bem-estar do paciente que sofre com a doença trofoblástica gestacional.

REFERÊNCIAS

1. ANDERSON LL, et al. Canabidiol e Clobazam co-administrados: evidências pré-clínicas para interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas. *Epilepsia*, 2019; (60): 2224–2234.
2. ALMEIDA LGO, et al. Mola hidatiforme parcial e completa: características clínicas e histológicas. 2019.
3. ANÉAS FLA e SALVADORI MLB. Os efeitos antineoplásicos do canabidiol no Câncer de Mama. *Brazilian Journal of Health Review*, 2024; (7)1: 7628–7637.
4. ARTAVIA AE, et al. Actualización en patología trofoblástica gestacional: mola hidatiforme y neoplasias. *Revista Médica Sinergia*, 2019; (4)5: 44-59.
5. BRAGA A, et al. Doença trofoblástica gestacional. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 2014; (13): 3.
6. BRAGA A, et al. Gravidez gemelar com mola hidatiforme e feto vivo coexistente: diagnóstico pré-natal, tratamento e acompanhamento. *Revista de ultrassonografia*, 2017; 17(71): 299-305.
7. BRAGA A, et al. Desafios no diagnóstico e tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional em todo o mundo. *Revista mundial de oncologia clínica*, 2019; (10): 2:28.
8. BISCARO A, et al. Classificação e tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2015; (37): 42-51.
9. CASTILLO-ARELLANO J, et al. Os efeitos polifarmacológicos do canabidiol. *Moléculas*, 2023; 28: 3271.

10. CORRÊA IB, et al. Comorbidades associadas a mola hidatiforme: como diagnosticar e tratar. *Revista de Patologia do Tocantins*, 2018; 5(3): 68–74.
11. DE PZANTUT A. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5149/tde-25102019-153920/publico/PauloRobertodeArrudaZantutVersaoCorrigida.pdf>. Acessado em: 21 de abril de 2024.
12. DUARTE CAS. Efeitos cardiovasculares do uso de canábis. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia, 2021.
13. ELIAS TC, et al. Efeito da quimioterapia na capacidade funcional de mulheres com câncer ginecológico, câncer de mama e doença trofoblástica gestacional no serviço de Oncologia de um hospital público, 2014.
14. ELIAS KM, et al. Doença trofoblástica gestacional. En *Diagnóstico e tratamento de cânceres ginecológicos raros*. Elsevier, 2023; 345-361.
15. FERRAZ L, et al. Doença trofoblástica gestacional. *Conhecimento Científico*, 2021; 7(1): 83-90.
16. GARROFÉ A, et al. Comparison of osseointegration in areas grafted with deproteinized bovine bone and native bond. *Acta Odontológica Latinoamericana*, 2022; (35)1: 10-15.
17. GRANERO GS, et al. O impacto e a dimensão psicológica da doença trofoblástica gestacional: um estudo de caso. *Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social*, 2018; (6)4: 801-807.
18. GUIMARÃES AG. Efeito do carvacrol e do seu complexo de inclusão com β -ciclodextrina sobre a nocicepção induzida por células tumorais (S180) em roedores. *Ri.ufs.br*, 2014.
19. LOPES LQ, et al. Efeitos terapêuticos de fitocanabinóides na interrupção da progressão tumoral em eoplasias de células gliais. *Revista Educação em Saúde*, 2019; (7).
20. LÓPEZ CL, et al. Neoplasia trofoblástica gestacional após gravidez molar ectópica: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2018; (40): 294-299.
21. MARINHO SBN. Uso de ferramentas computacionais para avaliação da atividade antirretroviral de compostos canabinóides. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/50144>. Acessado em: 21 de abril de 2024.
22. MARTINEZ NAYA N, et al. Mecanismos de Ação Molecular e Celular do Canabidiol. *Moléculas*, 2023; 28: 5980.
23. MATOS M, et al. Neoplasia trofoblástica gestacional após normalização espontânea da gonadotrofina coriônica humana em paciente com mola hidatiforme parcial. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2015; (37): 339-343.
24. MATTOS A, et al. Diagnóstico, tratamento e seguimento da mola hidatiforme: uma revisão bibliográfica. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2020; 13: 5184.
25. MEDICINA. Os desafios do novo cenário IMEA / JOÃO PESSOA-PB / 2022. Disponível em: <https://cinasama.com.br/wp-content/uploads/2022/03/Livro-medicina-2022-1.pdf#page=91>.
26. MENOTTI VS, et al. Câncer de células germinativas (ovário e testículo) na infância: revisão de literatura. *Peer Review*, 2023; (5)16: 214-239.
27. NAVARRETE F, et al. Uso de cannabis em mulheres grávidas e lactantes: consequências comportamentais e neurobiológicas. *Fronteiras em psiquiatria*, 2020; (11): 586447.
28. OLIVAS-AGUIRRE M, et al. Cannabidiol directly targets mitochondria and disturbs calcium homeostasis in acute lymphoblastic leukemia. *Cell death & disease*, 2019; (10)10: 779.
29. QUEIJO JC, et al. Gestão anestésica de tirotoxicose em doença trofoblástica gestacional - caso clínico. *Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*, 2022; (31): 2.
30. SECKL MJ. Neoplasia trofoblástica gestacional. En *Tratamento do Câncer*. CRC Press, 2020; 353-374.
31. SOLINAS M, et al. Canabidiol e câncer – uma visão geral dos dados pré-clínicos. *Considerações moleculares e evolução das questões de manejo cirúrgico no tratamento de pacientes com tumor cerebral*, 2015; 13.
32. SOUZA JMQ. Comparação de dois imunoenaios para dosagem do hCG sérico utilizados no monitoramento da doença trofoblástica gestacional, 2016.
33. SHAPIRO L, et al. Cannabidiol Increases Seizure Resistance and Improves Behavior in an Scn8a Mouse Model. *Frontiers in Pharmacology*, 2022.
34. WEISBECK SJ, et al. Percepções sobre o uso de cannabis durante a gravidez: uma síntese qualitativa rápida e de melhor estrutura. *Jornal Canadense de Saúde Pública*, 2021; (112): 49-59.
35. WENZEL LM e DOS SANTOS JUNIOR JA. Perfil clínico e histológico da doença trofoblástica gestacional no estado do Piauí. *Research, Society and Development*, 2022; (11)6: 40811629181.
36. YAMAMOTO E, et al. Estudo epidemiológico sobre doenças trofoblásticas gestacionais no Japão. *Jornal de oncologia ginecológica*, 2022; (33): 6.