

Potenciais terapêuticos dos canabinoides

Therapeutic potentials of cannabinoids

Amaral A.¹, Amorim K.², Bastos J.², Dores R.³, Neves, N.⁴

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

Todas as plantas que possuem substâncias tóxicas, têm o seu uso medicinal questionado. Porém, ser medicinal, não as isenta dos efeitos adversos e da toxicidade. O diferencial entre uso medicamentoso e tóxico está interligado à dosagem, destinação terapêutica e reconhecimento das ações farmacológicas do princípio ativo. Nesse contexto, em virtude da liberação do uso medicinal dos canabinoides (substâncias ativas da *Cannabis sativa*), esse estudo procurou referenciar os potenciais usos terapêuticos dos canabinoides e relacionar a situação regulatória de seu uso no Brasil. Foi realizada uma pesquisa de revisão bibliográfica do tipo exploratória e qualitativa da literatura sobre o referido tema, e o levantamento bibliográfico nas bases de dados BVS, Scielo e LILACS, selecionando-se os artigos publicados entre 1998 e 2020, em português, espanhol e inglês. Estudos demonstraram diversos efeitos terapêuticos dos canabinoides, entre eles, ações anticonvulsivante, antipsicótica, analgésica e antiemética. No Brasil, tem-se observado um avanço tanto na regulamentação como na pesquisa dos canabinoides, demonstrando a adesão do país a essa alternativa terapêutica. A *C. sativa* ainda é vista com maus olhos, pois a população desconhece as suas ações terapêuticas e relaciona a sua utilização com fins recreativos. Todavia, os avanços científicos apresentam-na como uma nova alternativa para o tratamento de diversas doenças.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*, terapia farmacológica, maconha.

ABSTRACT

Every plant that has toxic substances, has its medicinal use questioned. However, being medicinal does not exempt it from adverse effects and toxicity. The differential between drug and toxic use is linked to the dosage, therapeutic destination and recognition of the pharmacological actions of the active principle. In this context, due to the liberation of the medicinal use of Cannabinoids (active substances of *Cannabis sativa*), this study sought to refer to the potential therapeutic uses of cannabinoids and to relate the regulatory situation of their use in Brazil. A bibliographic review of the exploratory and qualitative type of the literature on the subject was carried out, and the bibliographic survey in the VHL, Scielo and LILACS databases, selecting articles published between 1998 and 2020 in Portuguese, Spanish and English. Studies have demonstrated several therapeutic effects of cannabinoids, including anticonvulsive, antipsychotic, analgesic and antiemetic actions. In Brazil, there has been an advance in both regulation and cannabinoid research, demonstrating the country's adherence to this therapeutic alternative. *C. sativa* is still seen with poor eyes, as the population is unaware of its therapeutic actions and relates their use for recreational purposes. However, the scientific advances demonstrate it as a new alternative for the treatment of several diseases.

Keywords: *Cannabis sativa*, pharmacological therapy, marijuana.

¹ Faculdade Santa Rita – FASAR. Departamento de Farmácia. Conselheiro Lafaiete – MG. Brasil.

² Universidade Federal de Ouro Preto. Departamento de Farmácia. Ouro Preto – MG. Brasil.

³ Centro de Saúde. Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto – MG. Brasil.

⁴ Universidade Federal de Ouro Preto. Departamento de Farmácia. Ouro Preto – MG. Brasil.

Autora para correspondência: niveacvn@gmail.com. Faculdade Santa Rita. Estrada Real Km 02 (Cons. Lafaiete via Ouro Branco). CEP: 36400-000, Telefone: (31) 3062-2040

Submetido/Submitted: 01 de outubro 2020 | Aceite/Accepted: 12 dezembro 2020

INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* é uma planta da família Moraceae, conhecida pelo nome de ‘cânhamo da Índia’, que cresce livremente em várias partes do mundo, principalmente nas regiões tropicais e temperadas. É conhecida popularmente como maconha, sendo a planta com maior número de canabinoides (substâncias que ativam os receptores canabinoides localizados no sistema nervoso central e periférico). Entre estes, o principal representante é δ -9-tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC)¹. As substâncias canabinoides são classificadas de três formas: canabinoides endógenos, que são aqueles sintetizados naturalmente pelo organismo humano, os fitocannabinoides, que são provenientes da planta *Cannabis* e os sintéticos, aqueles produzidos em laboratório a partir da estrutura de uma substância já existente². A maconha tem sido utilizada há séculos para fins recreacionais, porém, nos últimos anos vem ocorrendo o aumento no interesse acerca do uso terapêutico desta substância em diferentes condições³. A existência de sistemas de receptores de canabinoides no corpo humano confirma o potencial terapêutico da *Cannabis*⁴. O primeiro receptor a ser identificado foi o CB₁, localizado no sistema nervoso central, em regiões como córtex, hipocampo e cerebelo. Posteriormente, houve a identificação do CB₂, que se encontra em regiões do sistema nervoso periférico. Etnofarmacologicamente, a *Cannabis sativa* era usada na ancestral Índia, pelos Hindus, com funções espirituais, como promotora da meditação e para usos médicos no tratamento das insónias, febres, tosse seca, oftalmologia e disenteria⁵. A entrada da *Cannabis sati-*

va no Brasil deu-se através dos escravos africanos na época dos Descobrimentos, por volta do ano de 1500, e o seu uso era apenas para fins recreativos, uma vez que se desconhecia seu potencial terapêutico. A planta era conhecida pelos escravos como cânhamo-da-Índia⁶. Honório *et al.* (2006)¹ citam que o uso medicinal da *Cannabis* já é permitido em alguns estados americanos e em países como Holanda e Bélgica, para aliviar sintomas relacionados com o tratamento de cancro, AIDS, esclerose múltipla e síndrome de Tourette. Alguns exemplos das aplicações terapêuticas dos canabinoides são para analgesia, controlo de espasmos em pacientes portadores de esclerose múltipla, tratamento de glaucoma e efeito anticonvulsivo¹. Segundo esses mesmos autores, a *Cannabis sativa* também pode auxiliar pacientes em tratamento de quimioterapia. Em associação com outros antieméticos, os seus efeitos podem ser aumentados, tornando-se bons agentes em pacientes nos quais os efeitos da quimioterapia, como náuseas e vômitos, não são controlados apenas com os medicamentos usuais. Comparam, ainda, a sua atividade analgésica com a da morfina, por inibição da neurotransmissão nas vias nociceptivas. Bonfá *et al.* (2008)⁷ afirmam que as substâncias canabinoides beneficiam pacientes em tratamento para a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), diminuindo as náuseas e vômitos decorrentes desses tratamentos, além de aumentar o apetite dos pacientes. Além dos usos terapêuticos já descritos, a *Cannabis* tem sido utilizada no tratamento de distúrbios de depressão, ansiedade e distúrbios do sono. Também apresen-

ta ação broncodilatadora, podendo ser utilizada no tratamento de asma⁵. De acordo com Fonseca *et al.* (2013)⁸, em 2013 foi autorizada a introdução no mercado do primeiro medicamento que interfere no sistema endocanabinoide, o Sativex[®] (tetraidrocanabinol – THC – e canabidiol – CBD), comercializado pela Almirall sob licença da GW Pharmaceuticals, com indicação terapêutica para a esclerose múltipla. A utilização de substâncias canabinoides foi reavaliada em países como Estados Unidos da América e Canadá, na década de 1980. O dronabinol, que é um dos derivados sintéticos do THC, foi utilizado para pacientes em tratamento de cancro, reduzindo os sintomas secundários à quimioterapia, como náuseas e vômitos, além de estimular o apetite dos pacientes. Além dos medicamentos citados acima, outros também são comercializados na tentativa de melhorar a resposta do tratamento, como o Cesamet[®] (nabilona), produzido pelo laboratório Valeant Pharmaceuticals, utilizado na estimulação do apetite e antiemético para pacientes em tratamentos de cancro e o Acomplia[®] (rimonabant), comercializada pelo laboratório Sanofi-Aventis, com indicação para o tratamento da obesidade por redução do apetite, também comercializada no Brasil. Existem registros históricos de seu uso medicinal há 6.000 anos a.C. na China, onde era utilizada para diversas finalidades terapêuticas como asma e dores reumáticas⁸. Pesquisas sobre a *Cannabis sativa* abrem caminho para a esperança de familiares aflitos sem a resposta terapêutica para as doenças dos seus parentes, onde o canabidiol se destaca como tratamento de diversas doenças⁶. Em muitos lugares, há um

preconceito da sociedade sobre a utilização da *Cannabis sativa* considerando a sua única utilidade o contributo para efeitos alucinógenos, entre outros, que vem a partir do uso “inadequado” da planta⁹. A liberação da *Cannabis sativa* para fins medicinais e de pesquisas é de grande importância, uma vez que, evidenciado o potencial farmacológico de alguns dos seus princípios ativos, os estudos acerca dessas substâncias definiriam melhores estratégias de uso, tanto em relação à dose como à frequência e cuidados acerca de possíveis reações¹⁰. THC e o CBD, compostos naturais isolados da maconha, são substâncias que podem atuar no controlo de crises convulsivas em pacientes epiléticos, auxiliar no tratamento de pacientes esquizofrênicos e diminuir efeitos colaterais como náuseas e vômitos em pacientes que realizam quimioterapia, sendo, portanto, consideradas substâncias promissoras que podem ser uma alternativa ao tratamento medicamentoso. Diante do exposto, esse trabalho procurou demonstrar os potenciais usos terapêuticos dos canabinoides, descrevendo os seus mecanismos de ação, relacionando as aplicações terapêuticas desses no tratamento de dor, náuseas e vômitos, esquizofrenia e epilepsia e, ainda, discutir a situação regulatória dos canabinoides no Brasil.

METODOLOGIA

Pesquisa de revisão bibliográfica do tipo exploratória e qualitativa da literatura foi realizada sobre o tema: “Potenciais terapêuticos dos canabinoides”. No levantamento dos dados, foram utilizados os descritores: *Cannabis sativa*, terapia farmacológica, canabinoides e maconha,

com o auxílio dos conectores “and” e “or”, nas seguintes bases de dados Biblioteca Virtual da Saúde, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências Sociais e Saúde (LILACS), além de trabalhos académicos. Os artigos foram selecionados a partir da variável de interesse, totalizando 48 artigos. A seleção foi realizada a partir de leitura e análise criteriosa de resumos dos artigos, teses e dissertações encontradas nas bases de dados, sendo incluídas apenas as publicações que responderam à questão do estudo, publicados no período de 1998 a 2020, nos idiomas português, espanhol e inglês.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Cannabis sativa

A espécie *Cannabis sativa* é originária da Ásia e pertence à família Cannabaceae. Cultivada em diversas regiões do mundo e conhecida popularmente como maconha, erva marijuana, cânhamo, haxixe¹¹. É uma planta dióica e anual na qual se observa um dimorfismo sexual ao longo do seu crescimento. As plantas femininas possuem mais compostos psicoativos do que as masculinas, mesmo com menor tamanho¹¹. A *Cannabis sativa* possui um conjunto de metabólitos secundários com efeitos terapêuticos¹², sendo os principais componentes da resina os canabinoides e os terpenos^{13,14} que estão predominantemente localizados na cavidade dos tricomas da planta¹⁴. Entre os canabinoides podem ser destacados o canabidiol e o Δ^9 -THC¹². O canabidiol possui ação antipsicótica¹¹. Os canabinoides são classificados em dois grandes grupos como canabinoides endógenos e canabinoides exógenos.

Canabinoides endógenos

Endocanabinoide é a denominação dada a canabinoides de origem natural não vegetal presentes endogenamente e produzidos mediante estimulação fisiológica. São sintetizados endogenamente sob demanda nos neurónios pós-sinápticos e agem como mensageiros retrógrados em terminais pré-sinápticos neuronais^{15,16}.

O sistema endocanabinoide exerce funções reguladoras importantes, particularmente no Sistema Nervoso Central (SNC) e imunológico, tornando-o um alvo terapêutico potencial para vários distúrbios, incluindo náuseas e vômitos, dor, inflamação, doenças cardiovasculares, glaucoma, cancro, espasticidade e epilepsia¹⁵.

A etanolamina araquidonoil foi o primeiro endocanabinoide caracterizado e apelidado de anandamida, do sânscrito ananda, que significa “felicidade”. Posteriormente, o glicerol 2-araquidonoil (2-AG), seguido pela dopamina N-araquidonoil (NADA), o éter glicerol 2-araquidonoil (noladina) e a etanolamina O-araquidonoil, também denominada virodamina¹⁷ (Figura 1).

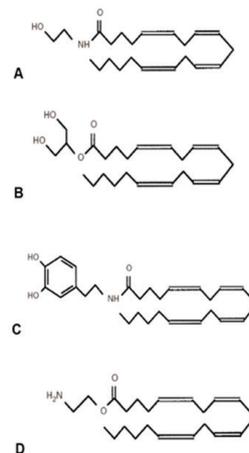


Figura 1. Estrutura de alguns dos endocannabinoides mais estudados. (A): anandamida; (B): 2-Araquidonoilglicerol (2-AG); (C): 2-Araquidonoildopamina; (D): Virodamina.

Canabinoides exógenos

O termo canabinoides exógenos é usado para substâncias derivadas da *Cannabis sativa* e para compostos sintéticos capazes de atuar direta ou indiretamente em receptores canabinoides¹⁹.

A aplicação terapêutica da *Cannabis* deve-se aos metabólitos secundários nela presentes (Figura 2). A principal classe dessas substâncias é a dos canabinoides, sendo estes classificados como terpenofenóis¹.

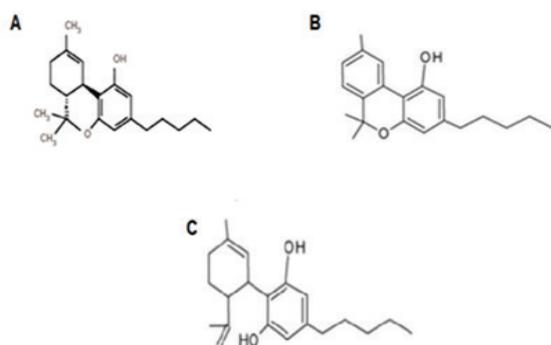


Figura 2. Estrutura molecular dos fitocanabinoides. Fitocanabinoides. (A) Delta-9-tetraidrocannabiníol, (B) Canabidiol e (C) Canabinol¹⁸.

Tipos de canabinoides, receptores e mecanismo de ação

Em 1988, houve a descoberta de que existiam receptores que poderiam ser ativados pelas substâncias canabinoides. Assim, foram classificados em receptores canabinoides tipo 1 (CB₁) e receptores canabinoides tipo 2 (CB₂). Os receptores CB₁ possuem alta densidade no sistema nervoso central, sendo localizados em hipocampo, bulbo e cerebelo. Já o receptor CB₂, apesar de ser expresso também no sistema nervoso central, tem alta densidade localizada no sistema imunológico (Figura 3).

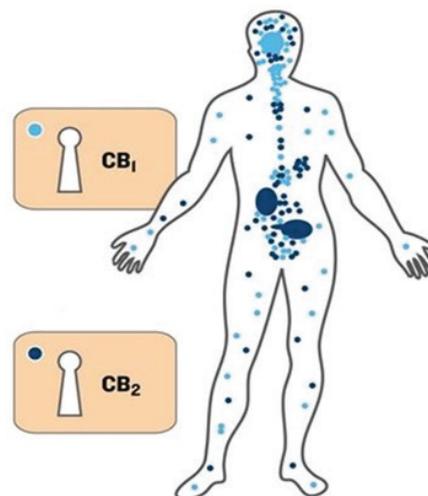


Figura 3. Localização dos receptores canabinoides CB₁ e CB₂ no organismo humano¹⁷.

Os receptores CB₁ e CB₂ estão acoplados a uma proteína G inibitória que, quando ativada, inibe a enzima adenilil ciclase, levando à diminuição dos níveis de AMP (adenosina monofosfato) cíclico e à inibição de canais de cálcio. A ativação dos receptores CB₁ inibe a liberação de outros neurotransmissores, inibitórios ou excitatórios, como o GABA (ácido gama-aminobutírico) e o glutamato (Medeiros *et al.*, 2020)¹¹.

Por estarem amplamente distribuídos pelo corpo, os receptores canabinoides atuam em funções vitais. Especificamente pela via inibitória, a ativação do receptor CB₁ se dá através do controle de neurotransmissão gabaérgica e glutamatérgica, enquanto o CB₂ está ligado à modulação do sistema imune e neuroinflamação²⁰.

A localização desses receptores em várias regiões do cérebro influencia prazer, memória, concentração, percepção sensorial e tempo, e movimento coordenado. Daí o interesse no estudo deste sistema e os múltiplos papéis em que

participa²⁰.

Os endocanabinoides (anandamida e 2-Araquidonoilglicerol) são sintetizados nos neurônios pré-sinápticos e liberados na membrana dos neurônios pós-sinápticos, segundo a demanda após o influxo de cálcio (Figura 4).

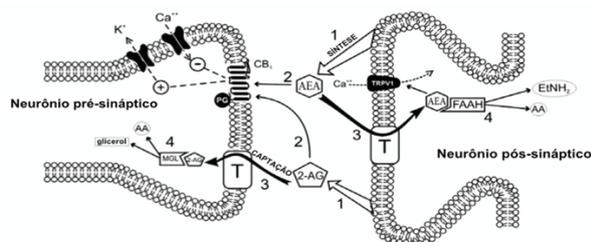


Figura 4. Mecanismo de ação dos canabinoides. Mecanismo de ação dos canabinoides¹⁷.

Eles ativam os receptores pré-sinápticos CB₁ e restringem a atividade neural (Figura 4). A anandamida e a 2-AG são removidas da fenda sináptica pela captação na membrana pós e pré-sináptica, respectivamente (Figura 4). Uma vez dentro do neurônio, a anandamida acopla-se ao TRPV1 (com consequências opostas à ativação do CB₁) e passa por hidrólise pela FAAH, ao passo que a 2-AG é hidrolisada pela MGL (Figura 4).

Ações farmacológicas

O progressivo aumento da esperança média de vida e a incidência de doenças prolongadas, incuráveis e progressivas conduziram a um aumento significativo do número de doentes reavivando o interesse terapêutico pelos canabinoides⁵. Um estudo realizado em roedores demonstrou que o CBD foi bastante eficaz no tratamento de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Parkinson, apresentando propriedades antioxidantes e neuroprotetoras²¹. A relação da doença de Parkinson com os cana-

binoides na neuroproteção, tendo em vista que as propriedades antioxidantes do canabidiol podem fornecer proteção contra a degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da região nigroestriatal, característica da doença de Parkinson²².

Pesquisas realizadas com CBD mostram que esse fitocanabinoide possui efeitos ansiolíticos consistentes. A primeira evidência de que o CBD poderia atuar como ansiolítico foi publicada em 1982, em um estudo realizado sobre a interação entre CBD e THC. Esse estudo consistiu na participação de 8 voluntários que apresentavam quadros de ansiedade, com idade média de 27 anos, sem qualquer outro tipo de problemas de saúde e que não teriam usado a *Cannabis* nos últimos 15 dias. Foi utilizado o método duplo-cego, em que os voluntários receberam doses de CBD, THC, CBD + THC, diazepam e placebo, em diferentes dias e sequências. Houve uma redução significativa na ansiedade de pacientes que receberam CBD + THC^{23, 24}. Crippa *et al.* (2010)²⁵ demonstraram que a ação ansiolítica do canabidiol parece estar envolvida com a interação de receptores serotoninérgicos tipo 5-HT_{1A}.

Há a hipótese de que os canabinoides podem ser aplicados na terapia relacionada a fatores cardiovasculares. A ativação dos receptores CB₁ cardíacos e vasculares limitam a elevação da pressão arterial. Um estudo realizado em ratos espontaneamente hipertensos demonstrou que esses animais tiveram sua hipertensão controlada quando tratados com um inibidor da degradação da anandamida e que esse efeito poderia ser revertido pela administração de antagonistas CB₁²⁶.

Um estudo conduzido no Reino Unido, em pacientes com artrite reumatoide, comparou o medicamento Sativex[®] (Δ^9 -THC+CBD) e placebo. Notou-se que as dores causadas pela doença tinham diminuído de forma significativa com a administração do Sativex[®] quando comparado ao placebo (substância sem qualquer efeito farmacológico)²⁷. Ainda demonstrou que o canabidiol tem efeito sobre a resposta imune celular e na produção de mediadores da inflamação, podendo, assim, ser uma alternativa importante no tratamento de doenças inflamatórias, que incluem a artrite reumatoide⁶. Esses mesmos autores citam alguns debates no meio acadêmico que também sugerem que o substrato da *Cannabis sativa* tem potencial terapêutico sintomático em doenças consultivas como SIDA, cancro, glaucoma e diabetes^{5,28,29}.

Os avanços tecnológicos nas áreas de química e farmacologia têm permitido a realização de estudos mais abrangentes sobre a *Cannabis sativa*, demonstrando a sua eficácia no tratamento de diversas doenças⁵. Estudos evidenciam cada vez mais o uso do canabidiol como uma alternativa terapêutica para pacientes que não respondem a terapias convencionais.

Tratamento da dor

A *Cannabis* tem sido utilizada no tratamento da dor desde o século XIX.

Foi demonstrado que as substâncias canabinoides inibem especificamente a liberação de glutamato no hipocampo, reduzindo a resposta dolorosa mediada por N-metil D-aspartato (NMDA) e com isso, poderiam ser úteis no tratamento de distúrbios dolorosos mediados por

NMDA, como enxaqueca, fibromialgia e em outras doenças nas quais mecanismos glutamatérgicos parecem estar envolvidos.

Brucki *et al.* (2015)³⁰ conduziram três estudos utilizando o canabidiol, onde foi utilizada a forma farmacêutica inalatória em pacientes com dor neuropática pós-traumática ou pós-cirúrgica, em que se demonstrou melhora na intensidade da dor.

A administração de canabinoides associados a morfina melhora a eficiência e a segurança no controlo da dor, especialmente porque os canabinoides não produzem depressão respiratória⁷.

O medicamento Sativex[®] (THC e canabidiol, comercializado pela Almirall, sob licença da GW Pharmaceuticals), usado tanto por pacientes em repouso quanto em movimento, melhorou de forma significativa a dor em pacientes com artrite reumatoide². Esses mesmos autores ainda sugerem que o uso desse medicamento apresenta resultados satisfatórios em pacientes que já não respondem aos tratamentos convencionais, como por exemplo aos opioides, e em pacientes com dor crónica intratável.

Duarte (2012)³¹ afirma haver um sinergismo entre os receptores canabinoides e os receptores opioides no sistema antinociceptivo. A administração conjunta de THC e de um opioide, como a codeína e a morfina por exemplo, permite obter analgesia bastante significativa. Assemelha-se a esse resultado a utilização transdérmica de fentanil ou buprenorfina em associação com o THC, aumentando a capacidade analgésica dos opioides. Outro ponto importante é que uma dose baixa de THC consegue prevenir e restaurar a eficácia da codeína

e da morfina, após desenvolvimento de tolerância.

Náuseas e vômitos decorrentes de quimioterapia

A terapia convencional para tratamento de pacientes com cancro apresenta efeitos adversos como náuseas e vômitos, além de uma queda significativa no peso. Os canabinoides exercem o seu efeito antiemético ligando-se ao receptor canabinoide localizado no tronco encefálico, que inibe neurotransmissores como ácido gama-aminobutírico, envolvido no processo de êmese. O tratamento de náuseas e vômitos que estão associados à quimioterapia foi um dos primeiros usos terapêuticos dos canabinoides, tendo sido provado que o Δ -⁹THC é, de fato, eficaz como agente antinauseante por pacientes em tratamento do cancro³².

A maioria dos fármacos utilizados por pacientes oncológicos apresenta efeito emético elevado e, para pacientes que já não respondem à terapia convencional de antieméticos, o uso dos canabinoides pode ser uma alternativa para a melhoria dos sintomas⁵. Estudos que comparam o THC e os antieméticos disponíveis no mercado sugerem que o THC apresenta um efeito antiemético igual ou superior. A administração associada de proclorperazina e THC foi superior a qualquer monoterapia, e a combinação de Cesa-met[®] (nabilona, produzido pelo laboratório Valeant Pharmaceuticals) com proclorperazina demonstrou melhor efeito terapêutico do que a combinação de dexametasona com metoclopramida⁵. Honório *et al.* (2006)¹ sugerem que os canabinoides em associação com outros antieméticos podem auxiliar pacientes

no tratamento de quimioterapia quando os efeitos de náuseas e vômitos não são controlados apenas com os medicamentos usuais.

Esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno psicológico grave, sendo que suas causas ainda não são bem caracterizadas, podendo-se destacar algumas teorias genética, neuroquímicas, dopaminérgica, modificações estruturais ou no desenvolvimento. Com sintomas positivos, tais como alucinações e delírios, e sintomas negativos, como o embotamento afetivo e dificuldades na fala³³.

Um estudo demonstrou que tanto o CBD quanto os antipsicóticos típicos haloperidol e o atípico clozapina são capazes de reverter a hiperlocomção induzida por anfetamina em ratos, sugerindo que o CBD tem efeito neurofarmacológico similar ao dos antipsicóticos atípicos⁶.

Crippa *et al.* (2010)²⁴ realizaram estudo com seis pacientes esquizofrênicos. O estudo consistiu na administração de dose de 150 mg ao dia de CBD, durante quatro semanas, associada ao tratamento diário do paciente. Houve melhoras significativas nos sintomas psicóticos e motores nos pacientes que receberam a terapia convencional em conjunto com o CBD.

O canabidiol auxilia na sinalização dos endocannabinoides por meio do impedimento da recaptação ou quebra da anandamida (canabinoide endógeno formado a partir do ácido araquidónico e etanolamina, que apresenta ação sobre o SNC e periférico, atuando como um neurotransmissor). A propriedade antipsicótica dos canabinoides pode assim estar relacionada com a sua habilidade

de disponibilizar a anandamida endogenamente⁶.

Epilepsia

A epilepsia é definida como sendo uma disfunção cerebral, na qual ocorrem crises convulsivas de forma aleatória e imprevisível³⁴. Os medicamentos utilizados para o tratamento da epilepsia têm efeitos adversos significativos, os quais incluem sonolência, tonturas, vômito, aumento de peso, crescimento de pelos, problemas de pele (*i. e.*, alergia) e aumento das gengivas⁶.

Diante disso, os canabinoides podem ser uma alternativa terapêutica aos pacientes que não aderem à terapia antiepiléptica convencional, tendo em vista os elevados efeitos adversos. Nos últimos anos, o interesse científico sobre o uso terapêutico da *Cannabis* no tratamento de epilepsia em crianças tem vindo a aumentar e os pesquisadores acreditam que os efeitos adversos são quase nulos⁶.

Estudos realizados *in vitro* e *in vivo* demonstram que o CBD é um antiepiléptico eficaz³⁵. Um estudo conduzido pelo Dr. Devinsky, na *New York University School of Medicine*, utilizou o medicamento Epidiolex (GW Pharmaceuticals), contendo 98% de CBD, em 23 pacientes que tinham quadro de epilepsia (síndrome de Dravet – um tipo de epilepsia muito grave da infância e outras formas de epilepsia). A dose máxima utilizada foi de 25mg ao dia, associada aos medicamentos que o paciente já utilizava. Dos 23 pacientes analisados, 39% deles tiveram redução de 50% das suas crises. De 9 pacientes com a síndrome de Dravet, 3 pacientes obtiveram controle total sobre as crises. E dos 14 pacientes

com outras formas de epilepsia, apenas 1 mostrou redução de 50% de crises, em relação aos outros 13 pacientes²⁹.

O mecanismo pelo qual o CBD exerce sua função anticonvulsivante relaciona-se com o seu efeito neuroprotetor, ou ainda pelo equilíbrio excitação/inibição neural⁶.

As crises convulsivas ocorrem a partir de estímulos neurológicos produzidos por neurotransmissores. Para inibir essa propagação, os canabinoides poderão interagir com os receptores de forma direta e indireta. O THC e a anandamida são agonistas de receptores CB₁, enquanto o CBD atua inibindo a recaptação e degradação da anandamida, disponibilizando maiores quantidades. Por possuir grande afinidade pelos receptores CB₁, sua interação resulta na inativação dos circuitos neuronais que estão envolvidos na propagação de crises convulsivas³⁴.

Efeitos adversos dos canabinoides

A aplicação terapêutica dos canabinoides é tema bastante controverso, pelo fato de alguns canabinoides, como o Δ^9 -THC, retirados da planta terem efeitos psicoativos, considerados os principais vilões no uso medicinal dessa planta⁹.

O canabidiol apresenta efeitos farmacológicos diferentes do Δ^9 -THC e não possui psicoatividade. Um estudo publicado pela *Drug and Alcohol Dependence* que examinou o risco de dependência do CBD em pacientes que recebiam altas doses de canabidiol concluiu que não houve mudanças psicológicas e comportamentais nestes pacientes¹⁸.

De acordo com o Bergamaschi *et al.* (2011) *apud* CFM 2014 para a aprovação da resolução 2113/2014, foi realizada uma extensa revisão dos estudos de to-

xicidade e efeitos adversos do CBD, na qual foram avaliados mais de 120 trabalhos, a maioria em animais e poucos em humanos, sugerindo que este canabinoide é bem tolerado e seguro, mesmo em doses elevadas e com uso crónico. Os estudos de toxicidade e efeitos adversos do uso continuado de CBD em humanos envolveram voluntários saudáveis, pacientes com epilepsia, pacientes com doença de Huntington, pacientes com doença de Parkinson e pacientes com esquizofrenia. Nesses estudos, as doses de CBD variaram de 200 a 1500 mg (dosagem mais frequente de 800 mg), por períodos entre 4 e 18 semanas. As medidas de acompanhamento incluíram testes bioquímicos e laboratoriais de sangue, eletrocardiograma, eletroencefalograma, pressão arterial, frequência cardíaca, exame físico e neurológico e relato subjetivo de sintomas adversos. Nesses estudos não foram encontradas alterações consistentes associadas ao uso do CBD a não ser alguns relatos de sonolência com doses mais altas³⁵.

O CBD é considerado seguro e tolerável, não possuindo efeitos adversos sérios ou significantes além de sedação leve e náusea¹⁸.

Já a administração de Δ^9 -THC ou de seus análogos como o dronabinol e nabilona, além de seus efeitos terapêuticos pode-se incluir relaxamento físico, mudanças na percepção, euforia leve, diminuição da capacidade de raciocínio e aumento do apetite (Pernoncini e Oliveira, 2014).

Situação regulatória dos canabinoides

Apesar de existir ainda muita resistência por parte de organizações médicas tradicionais, alguns países já legalizaram o uso da maconha, seja para fins medici-

nais ou recreativos. Uruguai e Argentina são alguns exemplos na América do Sul; os Estados Unidos, que lideravam campanhas para proibição, hoje aceitam o uso medicinal em diversos estados e o uso recreativo em pelo menos dois estados¹⁰; além da Bélgica e da Holanda.

De acordo com Matos *et al.* (2017)³⁴, autorizar o uso medicinal dos derivados da *Cannabis sativa* tornou-se um desafio, mesmo com a comprovada ação terapêutica deles, em especial do CBD. O grande receio das autoridades quanto à liberação do uso terapêutico dos canabinoides consiste na promoção de uma ocasião favorável para os usuários da forma recreativa da droga.

Um passo importante foi a liberação da substância para a importação, descrita na Resolução nº 17, de 06 de maio de 2015. Ela define os critérios e os procedimentos para a importação. O Art. 2º §2º menciona que a aquisição do produto poderá ser intermediada por entidade hospitalar, unidade governamental ligada à área da saúde, operadora de plano de saúde ou entidade civil representativa de pacientes legalmente constituída, para o atendimento exclusivo e direcionado ao paciente previamente cadastrado na ANVISA.

No Art. 3º §1º há a definição das características do produto a ser importado. Deve ser constituído de derivado vegetal; possuir teor de THC inferior ao de canabidiol; ser produzido e distribuído por estabelecimentos devidamente regularizados pelas autoridades competentes em seus países de origem para as atividades de produção, distribuição ou comercialização; conter certificado de análise, com especificação e teor de canabidiol e THC, que atenda às respec-

tivas exigências regulatórias das autoridades competentes em seus países de origem³⁷.

No ano seguinte, a Diretoria Colegiada da Anvisa atualizou o anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/98, norma que traz a lista das plantas e substâncias sob controle especial no Brasil, incluindo as de uso proibido. A atualização incluiu na lista A3, medicamentos registrados na ANVISA, derivados da *Cannabis sativa* em concentração de, no máximo, 30 mg de THC por mililitro e 30 mg de CBD por mililitro. A decisão foi tomada, por unanimidade, na Reunião Ordinária Pública. O que motivou essa atualização da Portaria, que é periodicamente realizada pela Agência, foi a fase final do processo de registro do medicamento Mevatyl®. O produto, que em alguns países da Europa tem o nome comercial de Sativex®, é obtido da planta *Cannabis sativa* L. e, portanto, possui as substâncias canabidiol e tetraidrocannabinol em sua composição³⁸.

A Resolução 156, de 05 de maio de 2017, dispõe sobre a alteração das Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) nº 64/2012, nº 29/2013, nº 42/2014, nº 01/2015, nº 11/2015, nº 71/2016 e nº 104/2016 para a inclusão, alteração e exclusão de Denominações Comuns Brasileiras – DCB na lista completa das DCBs da ANVISA. Nessa resolução, a *Cannabis sativa* é categorizada como planta medicinal, possuindo como registro o número 11543³⁸.

CONCLUSÃO

A presente revisão revelou a ampla utilização dos compostos ativos da *Cannabis sativa*, os canabinoides, demonstrando os seus potenciais terapêuticos no

tratamento de diversas doenças. O seu uso medicinal iniciou-se há décadas e, a partir de então, diversos estudos foram desenvolvidos acerca desse interesse, o que contribuiu cada vez mais para utilização dos canabinoides como alternativa terapêutica para pacientes que não respondem às terapias convencionais.

Diversos países já aceitam o canabidiol como uso lícito para fins terapêuticos, o que aumenta o número de pesquisas com essa substância. O estudo clínico pode, dessa forma, impulsionar cada vez mais essa aceitação. No Brasil, o que se pode perceber é que houve um avanço tanto na regulamentação quanto na pesquisa dos canabinoides, demonstrando a adesão do país a essa alternativa terapêutica.

Infelizmente a *Cannabis sativa* é uma planta que ainda possui pontos negativos relacionados ao seu uso recreativo. No entanto, pesquisas defendem o uso do canabidiol, por ser uma substância que não possui psicoatividade e por sua ampla ação benéfica, o que Matos *et al.* (2017)³⁴ corroboram: “um aspecto positivo da aplicação terapêutica do CBD é a ausência de efeitos adversos e tóxicos em diversos estudos *in vivo* e *in vitro* da administração do CBD em ampla faixa de concentrações”.

Porém, vale observar que ainda são necessários diversos estudos acerca desse grande potencial de ação dos canabinoides, de forma a aprofundar conhecimentos sobre suas características farmacocinéticas, aumentando cada vez mais sua aceitação como uso medicinal, além de fornecer alternativa à terapia farmacológica para pacientes irresponsivos ou que sofrem com as reações adversas das terapias convencionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Honório KM, Arroio A, Silva ABF. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. Química Nova. 2006; 29(2): 318-325.
2. Lessa MA, Cavalcanti IL, Figueiredo NV. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. Revista Dor. 2016; 17(1): 47-51.
3. Almeida PP, Novaes MAFP, Bressan RA, Lacerda ALT. Revisão: funcionamento executivo e uso de maconha. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2008; 30(1): 69-76.
4. Pérez GA. *Cannabis* medicinal y terapéutico / Medicinal and therapeutic *Cannabis*. Cuadernos de Medicina Forense. 2014; 54(1): 42-46.
5. Gurgel HLC, Lucena GGC, Faria MD, Maia GLA. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. Saúde e Sociedade. 2019; 28(3): 283-295.
6. Souza IS, Costa GNO. Potencial terapêutico da *Cannabis* em humanos. Revista UNIFACS. 2019; 18: 1-7.
7. Bonfá L, Vinagre RCO, Figueiredo NV. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. Revista Brasileira de Anestesiologia. 2008; 58(3): 267-279.
8. Fonseca BM, Costa MA, Almada M, Soares A, Correia-da-Silva G, Teixeira NA. O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. Acta Farmacêutica Portuguesa. 2013; 2(2): 97-104.
9. Pernoncini, KV, Oliveira RMW. Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da *Cannabis sativa*. Revista UNINGÁ Review. 2014; 20(3): 101-106.
10. Gontijo EC, Castro GL, Petito ADC, Petito G. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. REFACER – Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres. 2016; 5(1): 1-9.
11. Medeiros FC, Soares PB, Jesus RA, Teixeira DG, Alexandre MM, Sabec JZ. Uso medicinal da *Cannabis sativa* (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. Brazilian Journal of Development. 2020; 6(6): 41510-41523.
12. Cassano T, Villani R, Pace L, Carbone A, Bukke VN, Orkisz S, Avolio C, Serviddio G. From *Cannabis sativa* to canabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. Front Pharmacology. 2020; 11: 1-10
13. Booth JK, Yuen MMS, Jancsik S, Madilao LL, Page JE, Bohlmann J. Terpene Synthase and Terpenes Variation in *Cannabis sativa*. Plant Physiology. 2020; 184: 130- 147
14. Downer EJ. Anti-Inflammatory Potential of Terpenes Present in *Cannabis sativa* L. ACS Chem Neurosci. 2020; 11(5): 659-662.
15. Carvalho CR, Hoeller AA, Franco PLC, Eidt I, Walz R. Canabinóides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. Vittalle – Revista de Ciências da Saúde. 2017; 29(1): 54-63.
16. Santos FRB, Soares AV, Souza FW, Vilani RGDC, Guedes RL, Kasper PN, Chaves RO, Coradini GP. Ação analgésica e anti-inflamatória da palmitoiletanolamida. Medvep. 2015; 12(44): 114-118.
17. Saito VM, Wotjak CT, Moreira FA. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders? Revista Brasileira

de Psiquiatria. 2010; 32(1): 7-14.

18. Brito, R. G. Papel dos receptores canabinoides em um modelo experimental de angiogênese inflamatória. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, 2007.

19. Garcia TR, Cruz MCA, Silva GOA, Cardoso EF, Arruda JT. Cannabidiol for the treatment of patients with West syndrome and epilepsy. *Research, Society and Development*. 2020; 9(9): 1-17.

20. Almeida Neto JT, Cavalcante ADC, Almeida LF, Moura TS, Fermoseli AFO. Alterações neurofisiológicas e cognitivas decorrentes do uso crônico da maconha: uma revisão de literatura. *Cadernos de Graduação*. 2020; 6(1): 85-92.

21. Downer EJ. Anti-Inflammatory Potential of Terpenes Present in *Cannabis sativa* L. *ACS Chem Neurosci*. 2020; 11(5): 659-662.

22. . Oliveira MT, Paim RSP. O uso terapêutico de canabinoides em pacientes portadores de doenças crônicas. In: III Congresso de Pesquisa e Extensão da Faculdade da Serra Gaúcha (FSG), Caxias do Sul-RS, 17 set. 2015.

23. Gontijo EC, Castro GL, Petito ADC, Petito G. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. *REFACER – Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres*. 2016; 5(1): 1-9.

24. Schier ARM, Rivbeiro NPO, Silva ACO, Hallak JEC, Crippa JAS, Nardi AE, Zuardi AW. Canabidiol, um componente da *Cannabis sativa*, como um ansiolítico. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2012; 34(1): 104-110.

25. Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak J. E. C. Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2010; 32(11): 56-65.

26. Francischetti EA, Abreu VG. O Sistema Endocanabinóide: Nova Perspectiva no Controle de Fatores de risco Cardiometabólico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2006; 87(4): 548-558.

27. Côrrea LT, Plata CF, Ricci EL, Nicoletti MA, Caperuto EC, Spinoza HS, Muñoz JWP et al. Revisão Bibliográfica Sistemática – Sistema de Endocanabinoides Tendências de Uso na Farmacologia. *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*. 2020; 9(2): 146-167.

28. Kessler F. *Cannabis* e saúde mental – uma revisão sobre a droga de abuso e o medicamento. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2009; 31(1): 82.

29. Barreto LAAS. A maconha (*Cannabis sativa*) e seu valor terapêutico. 2002. TCC (Graduação) – Licenciatura em Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências da Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília-DF, 2002.

30. Brucki SMD, Frota NA, Schestatsky P, Souza AH, Carvalho VN, Manzera MLG et al. Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2015; 73(4): 371- 374.

31. Duarte, C. O potencial analgésico dos canabinoides. *Revista Spa Brasil*. 2012; 21(3).

32. Mayer LS, Nunes KT, Marques OM, Macêdo CL. Ação da *Cannabis sativa* no combate à êmese provocada pelos antineoplásicos. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*. 2015; 13(1):

112-119.

33. Oliveira RM, Facina CBR, Siqueira Júnior AC. A realidade do viver com esquizofrenia. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2012; 65(2): 309-316.

34. Matos RLA, Spinola LA, Barboza LL, Garcia DR, França TCC, Affonso RS. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. *Revista Virtual de Química*. 2017; 9(2): 786-814.

35. . Paolino MC, Ferretti A, Papetti L, Villa MP, Parisi P. Cannabidiol as potential treatment in refractory pediatric epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2015; 16(1): 17-21.

36. BRASIL. Resolução CFM nº 2.113,

de 16 de dezembro de 2014. Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. 2014.

37. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 17, de 06 de maio de 2015. Define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produto à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde.