

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

FELIPE SOUZA CAMPOS FREITAS

**O POTENCIAL USO TERAPÊUTICO DA *CANNABIS* E SEUS COMPONENTES
ATIVOS**

São Luís
2018

FELIPE SOUZA CAMPOS FREITAS

O POTENCIAL USO TERAPÊUTICO DA *CANNABIS* E SEUS COMPONENTES ATIVOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão - UFMA, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel.

Orientadora: Proaf. Msc. Francisca Luzia S. M. de Araújo

São Luís

2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Souza Campos Freitas, Felipe.

O POTENCIAL USO TERAPÊUTICO DA CANNABIS E SEUS
COMPONENTES ATIVOS / Felipe Souza Campos Freitas. - 2018.
24 f.

Orientador(a): Francisca Luzia Soares Macieira de
Araújo.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2018.

1. Cannabis. 2. Ensaio-clínico. 3. Terapêutico. I.
Soares Macieira de Araújo, Francisca Luzia. II. Título.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	2
2. METODOLOGIA.....	4
3. RESULTADOS	5
4. DISCUSSÃO	6
REFERÊNCIAS	13
ANEXOS.....	16

O POTENCIAL USO TERAPÊUTICO DA *CANNABIS* E SEUS COMPONENTES ATIVOS

THE TERAPEUTIC POPENTIAL OF *CANNABIS* AND ITS ACTIVE COMPOUNDS

Felipe Souza Campos Freitas¹

1. Universidade Federal do Maranhão. Curso de Graduação em Medicina. São Luís,
MA, Brasil.

Endereço: Rua dos Junquinhos, N° 2, Ponta D'areia, São Luís - MA

RESUMO

Medicamentos à base de *Cannabis* têm sido tópico de extensos estudos desde o isolamento do trans-delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) em 1964 e pela descoberta do sistema endocanabinoide duas décadas atrás. Em 2017, pela primeira vez, um medicamento feito com extrato de *Cannabis* foi aprovado no Brasil. O objetivo desta revisão, foi comparar a literatura que relaciona o uso da *Cannabis* em suas diversas formas de administração como terapia para diversas patologias como esclerose múltipla, epilepsia, AIDS, câncer, glaucoma, entre outros. Vinte e nove artigos foram selecionados em bases de dados eletrônicas. Identificou-se que a planta da maconha e drogas compostas por canabinoides são usadas para tratar diversas doenças e tem o potencial para tratar outras várias. A *Cannabis* apresenta um grande potencial terapêutico para diversas doenças e a tendência atual é que passe a ser considerada uma planta medicinal porque possui substâncias com grande poder farmacológico a serem explorados.

Descritores: *Cannabis*, Terapêutico, Ensaio-clínico

ABSTRACT

Cannabis-based medications have been a topic of intense study since the isolation of THC in 1964 and the discovery of the endocannabinoid system two decades ago. In 2017, for the very first time, a *Cannabis* extract was approved for use in Brazil. The objective of this study was to do a narrative review, comparing literature that lists the use of *Cannabis* in its various was of administration as therapy for diverse pathologies as multiple sclerosis, epilepsy, AIDS, cancer, glaucoma, and others. Twenty-nine articles were selected in electronic databases for this review. It was found that the Marijuana plant and drugs compound by cannabinoids are used for treatment of many diseases and has the potential for treating others more. The *Cannabis* presents a huge therapeutic potential for diverse diseases and the great tendency is that it comes to be considered a medicinal plant that holds substances with a huge power.

Descriptors: *Cannabis*, Therapeutic, Clinical-trail

1. INTRODUÇÃO

Medicamentos feitos da *Cannabis* têm sido usados para fins terapêuticos em muitas culturas por séculos. Antigos curandeiros cultivavam e utilizavam a maconha pelos seus efeitos psicotrópicos e como recurso terapêutico. Acreditavam que a planta estimula a mente, prolonga a vida, melhora o julgamento, diminui a febre e induz o sono.¹ Registros arqueológicos, datados de 4000 a.C, apontam o uso da *Cannabis* em rituais religiosos, na alimentação, na produção de fibras e produtos têxteis, sendo que, a partir de 2700 a.C, há o registro da utilização na medicina tradicional chinesa. Devido às suas propriedades psicoativas, analgésicas, anti-inflamatórias, imunossupressoras, ansiolíticas entre outras, o seu uso popular foi disseminado por toda a Ásia.¹ Na primeira metade de século XX medicações de canabinoides caíram em quase completo desuso, parte por causa dos cientistas que não eram capazes de separar a estrutura química do ingrediente ativo da *Cannabis* (*Cannabis sativa* L.). Foi apenas em 1964 que Raphael Mechoulam, pesquisador israelense até hoje vivo, conseguiu dar um enorme salto no estudo da *Cannabis* medicinal através do isolamento do (-)-trans-delta-9-tetrahidrocannabinol (THC, dronabinol), o principal ingrediente ativo da *Cannabis*.²

Dois receptores canabinoides foram identificados – o receptor CB1 de localização predominantemente central foi clonado em 1990 e o receptor CB2 de localização predominantemente periférica, expressado principalmente em células do sistema imune, foi descoberto 3 anos depois.³ Entretanto, os receptores CB1 foram encontrados não apenas no sistema nervoso central (SNC), mas também em outros órgãos e tecidos periféricos como células do sistema imune, baço, adrenais, gânglios simpáticos, pâncreas, pele, coração, vasos sanguíneos, pulmão e partes do trato urogenital e trato gastrointestinal. Apenas a ativação dos receptores CB1, não dos receptores CB2, leva aos conhecidos efeitos psicotrópicos. Agonistas dos receptores canabinoides endógenos foram demonstrados em 1992.³ Os dois endocanabinoides mais importantes são anandamida (N-araquidonoiletanolamina) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG).³ Em concordância com Mechoulam (2014), desde a descoberta do complexo sistema endocanabinoide as pesquisas farmacêuticas têm avançado no sentido de produzir medicamentos sintéticos à base da *Cannabis* para diversos contextos clínicos relacionados a epilepsia infantil, ao alívio dos sintomas de quimioterapia, esclerose múltipla, entre outras patologias.

Existe uma grande variedade de interações entre o sistema de receptores CB1 e muitos diferentes neurotransmissores e neuromoduladores no sistema nervoso central e periférico. Por exemplo, a ativação dos receptores CB1 leva a uma inibição retrógrada da liberação neuronal de acetilcolina, dopamina, GABA, histamina, aspartato, serotonina, glutamato, colecistoquinina, D-aspartato, glicina e norepinefrina. O receptor CB1 é amplamente distribuído nos receptores acoplados à proteína G no sistema nervoso central.⁴ Estas complexas interações explicam não apenas o grande número de ações psicológicas dos canabinoides, mas também os efeitos farmacológicos das preparações.

Este sistema foi encontrado numa enorme diversidade de animais, verificando-se que nas diferentes espécies os receptores e agonistas são semelhantes. O fato do sistema endocanabinoide ter sido preservado durante a evolução, mostra o seu papel fundamental na fisiologia animal. A existência de endocanabinoides no cérebro em desenvolvimento e no leite materno sugere também a importância deste sistema no desenvolvimento pré e pós-natal.⁵

Além do THC, o componente ativo psicotrópico mais forte, a *Cannabis* contém outros numerosos canabinoides e fitoquímicos.⁶ A maioria dos efeitos dos preparos de canabinoides são baseados na ação agonista do THC em vários receptores canabinoides.⁷ Alguns efeitos, entanto, podem ser atribuídos a ação em outros sistemas de receptores. Foi assumido, por exemplo, que o alívio de náuseas e vômitos é parte devido a uma ação antagonista no receptor serotoninérgico 5-hidroxitriptamina (HT)³.

Alguns efeitos dos preparos de canabinoide são causados pela ação de outros canabinoides que não o THC. Por exemplo, canabidiol (CBD), depois do THC, o canabinoide que se apresenta em maiores concentrações em muitas cepas da *Cannabis*, possui propriedades antieméticas, neuroprotetora e anti-inflamatória. O complexo mecanismo de ação dos CBDs inclui uma ação antagonista nos receptores CB1, estimulação do receptor vanilloid-1 e inibição da hidrólise da anandamida.⁸

O objetivo deste trabalho foi acessar, através de uma pesquisa bibliográfica narrativa, o uso e efeitos terapêuticos da planta *Cannabis* e drogas de canabinoides para o tratamento de diversos sintomas ou doenças. Sua eficácia sobre o tratamento convencional ou droga padrão também foi avaliado.

2. METODOLOGIA

Para identificar as principais características do potencial terapêutico da *Cannabis* foi realizada uma pesquisa descritivo-exploratória com abordagem qualitativa através de uma Revisão Narrativa de Literatura. A busca bibliográfica foi desenvolvida nas bases de dados: Medical Line (MEDLINE), portal da Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), base de dados PubMed. Essa busca procedeu-se de julho a setembro de 2018, a partir dos termos “*Cannabis*”, “Terapia”, “Ensaio Clínico”, na língua inglesa e portuguesa. Foram incluídos artigos científicos que abordam a temática e publicados até 2018 nos idiomas português, espanhol e inglês. Produções não disponíveis gratuitamente na íntegra e de forma virtual foram excluídas. Artigos duplicados foram computados apenas uma vez. Para acesso ao texto completo, foram usados os seguintes recursos: link disponível diretamente nas bases de dados, busca no portal do periódico em que o artigo foi publicado, busca no portal CAPES e buscador Google. Após a seleção das produções existentes foi realizada a Análise de Conteúdo em três etapas. A primeira possibilitou uma visão abrangente dos conteúdos por meio de leitura e construção de um quadro sinóptico. Para construção do quadro foram extraídas as seguintes variáveis: número, base de dados ou portal, autor(es), título, periódico, ano, procedência e delineamento da pesquisa. Na segunda etapa desenvolveu-se a categorização das referências dos autores e análise sintética dos textos. Por fim, foi realizada a interpretação dos resultados com base na fundamentação dos diferentes autores

3. RESULTADOS

Foram encontrados ao todo 927 artigos, sendo 29 utilizados nesta revisão. A literatura mais antiga consultada foi do ano de 1995. Dos vinte e nove artigos utilizados, três foram publicados antes de 2000 e vinte e seis após o ano 2000. Onze artigos utilizados são relacionados ao uso da *Cannabis* e seus componentes no tratamento de desordens neurológicas, entre elas seis relacionados ao uso no tratamento da esclerose múltipla e suas complicações, dois relacionados a dor crônica, três envolvendo epilepsia e um relacionado ao uso terapêutico em paciente com Mal de Alzheimer. Um artigo de oftalmologia sobre o uso de extrato da *Cannabis* no tratamento de glaucoma foi utilizado, três sobre o uso terapêutico em pacientes psiquiátricos, além de um artigo relacionado a pacientes em uso de quimioterápicos para tratamento de câncer e que sofrem de náuseas e vômitos utilizando a *Cannabis* para reverter estes efeitos colaterais e um artigo sobre o uso em paciente com HIV/AIDs para melhor controle do peso corporal.

4. DISCUSSÃO

Preparos da *Cannabis* exercem numerosos efeitos terapêuticos. Eles têm ação antiespástica, analgésica, antiemética, neuroprotetora e anti-inflamatória, e são efetivos contra certas doenças psiquiátricas.¹ Atualmente, no entanto, apenas um extrato da *Cannabis* é aprovado para uso. Ele contém THC e CBD em uma razão de 1:1 e foi licenciado em 2017 para o tratamento de espasmos refratários de moderada a severa em esclerose múltipla (EM). Este extrato possui o nome Mevatyl, e foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), também conhecido em outros países como Sativex.⁹

Dentre os diferentes canabinoides, o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) é, ainda, o mais comum e comercialmente disponível dos canabinoides. Todavia o canabidiol (CBD) torna-se uma alternativa de grande interesse farmacêutico devido, fundamentalmente, ao seu efeito não psicoativo. Os efeitos farmacológicos dos canabinoides são provenientes da interação dos mesmos com os receptores endocanabinoides.¹⁰

O extrato da *Cannabis*, que possui o nome genérico de naximols, foi aprovado por corpos regulatórios na Alemanha e em outros lugares para uso em spray sublingual. Nos Estados Unidos, dronabinol foi licenciado desde 1985 para o tratamento de náuseas e vômitos causados por terapia citostática e desde 1992 para a perda de apetite em caquexia relacionada ao HIV/Aids. Na Grã-Bretanha, nabilone foi sancionada para o tratamento dos efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes com câncer.¹¹

Em adição às indicações já confirmadas, há sólida evidência de muitos pequenos ensaios controlados que os agonistas dos receptores canabinoides tem ação analgésica, particularmente em dor neuropática; no entanto, nenhum país ainda aprovou o uso para este fim.

A esclerose múltipla é considerada uma enfermidade inflamatória, provavelmente autoimune. Os sintomas iniciais mais comuns compreendem alterações piramidais, sensitivas e cerebelares, conhecidas como sinais maiores, e manifestações visuais e esfinterianas, ditas menores.¹² Os sinais piramidais englobam fraqueza, espasticidade, sinais de liberação piramidal (hiperreflexia, sinal de Babinski, clônus uni ou bilateral). As alterações cerebelares podem ser divididas em comprometimento do

equilíbrio e da coordenação. O comprometimento esfinteriano apresenta-se sob a forma de incontinência ou retenção urinária e fecal.¹²

Em ensaios clínicos, mais pacientes tem sido tratado com canabinoides por esclerose múltipla que por qualquer outra indicação. Terapias sintomáticas para esclerose múltiplas frequentemente proporcionam alívio inadequado e podem ser limitados pela toxicidade. Como uma consequência, pessoas com esclerose múltipla tem tido muitas experiências com drogas alternativas, incluindo a *Cannabis*, para aliviar seus problemas físicos. Há várias suposições que a *Cannabis* e os canabinoides, tem efeito benéfico nos sintomas relacionados a doença como dor, sintomas de disfunção da bexiga, tremor, e particularmente espasticidade, mas até atualmente pouca evidência científica existe quanto à eficácia.⁸

Os canabinoides possuem propriedades anti-inflamatórias, principalmente através da ativação de receptores CB2, que é localizado principalmente na periferia, especialmente nos leucócitos. Ativação de receptores CB2 pode estar associado com a transformação de Th1 em Th2. Consequentemente, há alguma evidência de que os canabinoides podem ser úteis terapeuticamente no tratamento de esclerose múltipla, que é uma condição considerada autoimune.¹³

O grande estudo de Novotna *et al.* (2011) sobre o tratamento de espasticidade em esclerose múltipla, resultou na aprovação do uso do extrato da *Cannabis* para este uso terapêutico. Dos 572 pacientes cadastrados no estudo, 272 (47,6%) responderam ao tratamento no período de 4 semanas iniciais do tratamento simples-cego (com a resposta sendo considerada uma diminuição > 20% dos espasmos) e foi prosseguida para uma segunda fase de estudo, um ensaio de 12 semanas, duplo-cego e controle-placebo. Comparado com o placebo, o extrato da *Cannabis* reduziu significativamente os espasmos e a frequência dos espasmos e melhorando consideravelmente o sono.⁷

A importância do uso dos derivados da *Cannabis* em pacientes com esclerose múltipla fica evidente ao se pesquisar sobre o tema, o número de pesquisas encontradas é incontável, e os resultados positivos são claros.

Outro uso já muito conhecido é para paciente com náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, sendo caracterizado por ser tardio. A definição exata é náuseas e vômitos que ocorrem mais do que 24 horas após sessão de quimioterapia e durando pelo menos 1 semana. É uma intercorrência comum, ocorre em pelo menos 50% dos

pacientes submetidos a algum tratamento com quimioterapia moderadamente emetogênica. O impacto na qualidade de vida causado por essas náuseas e vômitos pode afetar os resultados do tratamento quando os pacientes se recusam a passar pela quimioterapia devido a estes efeitos colaterais ou mesmo quando passam pelas sessões, entretanto se alimentam mal, perdendo peso e prejudicando o tratamento.¹⁴

O propósito do estudo controle-placebo por Strasser et. al (2006) foi comparar os efeitos do Cannador e THC no apetite e qualidade de vida dos pacientes com síndrome anorexia-caquexia relacionado ao câncer (SACC).¹⁵ Pacientes adultos com perda de peso considerável foram tratados com Cannador (padronizado para 2,5 mg THC e 1 mg de CBD) ou THC (2,5 mg) duas vezes ao dia por 6 semanas. Apetite, humor, e náuseas foram monitorados diariamente. Aumento de apetite foi reportado por 73%, 58% e 69% dos pacientes recebendo Cannador, THC, ou placebo, respectivamente.¹⁵ O estudo foi interrompido devido a insuficiente diferença entre os braços da pesquisa. Apenas em uma minoria foram encontrados efeitos colaterais a serem relacionados com os medicamentos. Os autores assumem que o estudo não foi bem-sucedido devido a utilização de uma dose mais baixa do que deveriam.

Estudo conduzido por Meiri, *et al.* (2007), demonstrou que o uso de baixas doses de dronabinol (2 x 2,5 mg) pode ter um efeito aditivo quando dado com antieméticos modernos. No tratamento de náuseas tardia, dronabinol foi tão efetivo quanto o antiemético ondracetona. Sobretudo, os canabinoides hoje são considerados medicações de reserva para o tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia.¹⁶

Fica então evidente que o THC tem mecanismo e resposta importante para pacientes com dificuldade de se alimentar devido a náuseas e vômitos como exposto e também em outras situações como paciente com HIV/AIDs que sofrem com anorexia.

O emagrecimento é um dos mais comuns entre os sintomas gerais associados com infecção pelo HIV, sendo referido em 95-100% dos pacientes com doença em progressão. Geralmente encontra-se associado a outras condições como anorexia. A associação com diarreia aquosa o faz mais intenso.

Em um estudo experimental de 6 semanas, duplo-cego, placebo-controle com 139 pacientes, dronabinol foi significativamente superior ao placebo: enquanto o peso corporal dos pacientes dronabinol (2 x 2,5mg) manteve-se constante, aqueles no

grupo placebo perderam peso (aproximadamente 0,4 kg).¹⁷ Canabinoides foram efetivos no tratamento da falta de apetite e perda de peso em pacientes com doenças tumorais, doenças de Alzheimer e em tratamento com quimioterápicos.¹⁸

Pacientes com HIV, que foram capazes de manter o peso frequentemente puderam reportar uma melhora na qualidade de vida.¹⁹

Os estudos citados datam respectivamente de 1995, 1996 e 1995, mostrando que há duas décadas já se via a necessidade clínica da utilização do THC como fármaco alternativo no estímulo do apetite de pacientes que passam por processos patológicos consumptivos, sendo assim o Dronabinol autorizado para utilização em tais pacientes em diversos estados do Estados Unidos e países da Europa.

Canabinoides são também particularmente efetivos contra dor neuropática crônica e dor em esclerose múltipla, mas curiosamente tem pouco ou nenhum efeito em pacientes com dor aguda.²⁰ Um grupo de estudo sobre o uso de cigarros da *Cannabis* fez um ensaio clínico utilizando 50 pacientes com dor neuropática associada ao HIV, fumar cigarros de maconha reduziu a dor em aproximadamente 34% (contra 17% para o grupo placebo). Cinquenta e dois por cento dos pacientes no grupo da *Cannabis* experienciaram redução na dor > 30% (versus 24% para placebo).²¹ Em um estudo com Nabilone, focado na dor crônica, os resultados foram muito promissores. Pisger, *et al.* (2006) investigou o efeito de uma adição do tratamento com nabilone em pacientes com dor crônica resistente a terapia convencional com relação casual com um status patológico do sistema esquelético e locomotor.²² Dos resultados ficou óbvio que o tratamento com nabilone (até 1 mg por dia) foi superior, resultando em diminuição de vários parâmetros de dor e aumentando a qualidade de vida (score Δ QOL). Embora efeitos colaterais típicos do nabilone tenham sido comumente encontrados, tais como tontura, fadiga, boca seca e sonolência, o estudo concluiu que a maioria dos pacientes classificaram o uso de nabilone em adição ao tratamento padrão uma medida positiva. Por isso este tipo de tratamento pode ser um enriquecimento interessante e atrativo para terapia analgésica. Pequenos estudos controlados indicam que os canabinoides podem também ser efetivos contra dor crônica em outros casos como dor tumoral, reumatismo e fibromialgia.²⁰

Apesar de já haverem diversos trabalhos envolvendo ensaios clínicos mostrando o benefício dos canabinoides no tratamento da dor neuropática crônica, nenhum país ainda o autorizou para este tratamento, mostrando que ainda há resistência na aceitação de medicações originados da maconha.

Epilepsia é uma condição neurológica que causa convulsões que começam no cérebro e causam diversos sintomas pelo corpo, sendo mais conhecidos os espasmos e movimentos involuntários com perda de consciência. Brodie et al (2012) descobriu que 25% dos pacientes com epilepsia continuavam a ter convulsões, mesmo em vigência de terapia antiepiléptica.²³ O termo médico refratário, intratável e resistente ao tratamento são comumente usados sinonimamente para descrever qualquer pessoa com epilepsia que faz tratamento adequado, mas não está livre de crises convulsivas.²³

Szaflarski *et al.* estudou a segurança e eficácia do CBD em um coorte de 51 pacientes (23 crianças; 28 adultos) com epilepsia refratária ao tratamento (ERT). Aproximadamente metade (49%) apresentaram redução $\geq 50\%$. Melhora sustentada no controle das crises convulsivas foi observado durante estudo de 6 meses²⁴. Este mesmo grupo posteriormente estudou o uso de CBD em pacientes com ERT em um estudo de 81 pacientes (42 crianças; 39 adultos). Seguindo um período de linha de base de 3 meses, pacientes começaram com 5 mg/kg/dia e doses maiores foram feitas de acordo com a tolerância a cada 2 semanas (5 mg/kg/dia) até um máximo de 50 mg/kg/dia. A resposta dose/dependente de CBD foi correlacionada com a resposta das crises convulsivas a dose, depois se comparou a frequência de convulsões na linha de base. O modelo de 3 meses para todos os pacientes e o modelo de 6 meses para os pacientes pediátricos mostraram que a redução de convulsões associadas ao CBD na dose de ~ 20–25 mg/kg/dia foram estatisticamente significantes. Entre todos os pacientes adultos, houve uma redução de 25% em 74% e uma redução de 50% em 56% dos pacientes.²⁵

Estes dois estudos mostram que a falta a resposta de muitos pacientes ao tratamento convencional para convulsões leva a medicina a explorar novas alternativas como a *Cannabis*, mesmo tendo resultados positivos cientificamente significantes, enfrentam muitas barreiras, uma vez que as convulsões resistentes ao tratamento convencional prevalecem muito mais na população pediátrica, esbarrando com questões

éticas, uma vez que mesmo utilizando extratos da planta, ela ainda assim é vista por muitos como a maconha, droga fumada.²³

O sistema endocanabinoide humano interage com vários sistemas de neurotransmissão e o endocanabinoide anandamida foi encontrado significativamente elevado em pacientes com esquizofrenia fornecendo uma conexão da neurobiologia desta patologia.²⁶ O componente canabinoide da erva CDB foi sugerido recentemente em ser um inibidor da recaptção de anandamida. Em um estudo usando CDB purificado, foi descoberto que este componente não-psicoativo demonstra propriedades antipsicóticas em esquizofrenia aguda, com uma eficácia comparável a amilssuprida. Isto está de acordo com a ideia de um papel adaptativo do sistema endocanabinoide em esquizofrenia paranoide, e levanta maiores evidências de que o sistema endocanabinoide pode representar um alvo valioso para estratégias de tratamento antipsicótico. Outro estudo usando altas doses de THC intravenoso causou sintomas similares a esquizofrenia.²⁷

O campo de ação dos derivados da *Cannabis* no nosso organismo se mostram extremante amplos, podendo um derivado (CBD) ser útil no tratamento de esquizofrenia e a utilização de outro componente (THC) pode ser perigoso, ampliando os sintomas da doença ou até mesmo desencadeando os sintomas em pessoas geneticamente predispostas.²⁸

Ainda nesta perspectiva das patologias psiquiátricas, estudo conduzido por Saito, *et al.* (2010) mostra que a má função do sistema endocanabinoide pode promover o desenvolvimento e manutenção de desordens psiquiátricas como depressão, fobias e distúrbio do pânico. Por isso, agonistas CB1 ou inibidores da hidrólise da anandamida são esperados em exercer efeitos antidepressivos e ansiolíticos.⁴

Há crescentes evidências sugerindo que os canabinoides podem abaixar primariamente a pressão intraocular (PIO) através da ação na produção e escoamento de humor aquoso, pela ativação dos receptores CB1. No glaucoma, o caminho final que leva a perda de visão é a morte seletiva de células ganglionares da retina através da apoptose. Estudos recentes documentaram as propriedades neuroprotetoras dos canabinoides independente do seu efeito na PIO.²⁹ Mas apesar desses resultados promissores, nos anos recentes apenas um único ensaio clínico foi adicionado à literatura científica.

Tomida *et al.* (2006) conduziu um estudo piloto para avaliar o efeito na PIO, e a segurança e tolerabilidade de uma baixa dose de THC e CBD. Embora a aplicação tópica (colírio) de canabinoides fosse ideal para glaucoma, este tipo de aplicação tem sido associado a irritação e lesão corneana.²⁹ Por isso, um spray oral foi usado porque este tem demonstrado um perfil farmacocinético e tem sido bem tolerado nos estudos clínicos. Pacientes com hipertensão ocular ou com glaucoma precoce primário de ângulo aberto receberam uma única dose padrão de extrato da *Cannabis*, contendo ambos 5 mg de THC, 20 mg de CBD, 40 mg CDB, ou placebo. Duas horas após a administração, a PIO foi significativamente mais baixa que no placebo, retornando a linha de base 4 horas depois. Administração de CBD (40 mg) produziu uma elevação transitória da PIO após 4 horas de administração.²⁹ Um paciente experienciou efeitos colaterais psicotrópicos, mas não houve notificação de efeitos colaterais mais sérios.

Esta revisão narrativa tem o intuito de trazer à tona um assunto tão pouco discutido durante a graduação no curso de medicina, a utilização dos canabinoides e outros derivados da planta *Cannabis sativa L.* através da exposição de evidências de ensaios clínicos já descobertas e registradas na literatura. Baseado nas pesquisas e resultados expostos é possível confirmar que os canabinoides têm um forte potencial terapêutico principalmente como analgésico em dor neuropática crônica, no tratamento de esclerose múltipla tanto para o controle das dores como dos espasmos, AIDS, câncer, glaucoma, perda de peso, insônia, ansiedade, entre outros.

Seu uso medicinal ainda é um assunto polêmico pois envolve questões sociais, culturais, religiosas e questões políticas como sua legalização, já que em muitos países a maconha é considerada uma droga ilegal. Mas o que não se pode negar é que a *Cannabis* apresenta um grande potencial no tratamento e controle de diversas doenças e que a grande tendência é que deixe de ser uma droga ilegal fumada e passe a ser considerada uma planta medicinal que possui substâncias com grande poder farmacológico e com outras vias de administração.

REFERÊNCIAS

1. Russo EB. *History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet*. Chem Biodivers. 2007;4(8):1614–48.
2. Mechoulam R. *Endocannabinoids and psychiatric disorders: the road ahead*. Rev Bras Psiquiatr. 2010;32:55–56.
3. Mechoulam R, Hanuš LO, Pertwee R, Howlett AC. *Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond*. Nat Rev Neurosci. 2014 Nov 15 [cited 2018 Sep 10];15(11):757–64.
4. Saito VM, Wotjak CT, Moreira FA. *Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?* Rev Bras Psiquiatr. 2010 May [cited 2018 Sep 10];32(suppl 1):57–514.
5. Fride E. *The endocannabinoid-CB1 receptor system in pre- and postnatal life*. Eur J Pharmacol. 2004 Oct 1 [cited 2018 Sep 10];500(1–3):289–97.
6. Conte A, Bettolo CM, Onesti E, Frasca V, Iacovelli E, Gilio F, et al. *Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: A neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis*. Eur J Pain. 2009 May [cited 2018 Sep 10];13(5):472–7.
7. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis*. Eur J Neurol. 2011 Sep [cited 2018 Sep 10];18(9):1122–31.
8. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, *Sativex Spasticity in MS Study Group*. *Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis*. Eur J Neurol. 2007 Feb 23 [cited 2018 Sep 10];14(3):290–6.
9. ANVISA. *Esclarecimentos a respeito do registro do medicamento Mevatyl*. Nota Técnica nº 01/2017/GMESP/GGMED/ANVISA. 2017;1–4.
10. Russo EB. *Current therapeutic cannabis controversies and clinical trial design issues*. Front Pharmacol. 2016;7(SEP):1–19.
11. Killestein J, Hoogervorst ELJ, Reif M, Kalkers NF, Van Loenen AC, Staats PGM, et al. *Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS*. Neurology. 2002 May 14 [cited 2018 Sep 10];58(9):1404–7.
12. Goodin DS. *The epidemiology of multiple sclerosis*. In: *Handbook of clinical neurology*. 2014 [cited 2018 Sep 10]. p. 231–66.

13. Katona S, Kaminski E, Sanders H, Zajicek J. *Cannabinoid influence on cytokine profile in multiple sclerosis*. Clin Exp Immunol. 2005;140(3):580–5.
14. Hazekamp A, Grotenhermen F. *Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005-2009*. Cannabinoids. 2010;5(Special Issue):1–21.
15. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. *Comparison of Orally Administered Cannabis Extract and Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Treating Patients With Cancer-Related Anorexia-Cachexia Syndrome: A Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial From the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group*. J Clin Oncol. 2006 Jul 20 [cited 2018 Sep 10];24(21):3394–400.
16. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang H-M, et al. *Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting*. Curr Med Res Opin. 2007 Mar [cited 2018 Sep 10];23(3):533–43.
17. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, et al. *Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS*. J Pain Symptom Manage. 1995;10(2):89–97.
18. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. *Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease*. Int J Geriatr Psychiatry. 1997 Sep [cited 2018 Sep 10];12(9):913–9.
19. Beal J, Flynn N. *AIDS-associated anorexia*. J Physicians Assoc AIDS Care. 1995 Jan [cited 2018 Sep 10];2(1):19–22.
20. Osorio JH, Tangarife HF. *Cannabis, uma opção terapéutica*. [cited 2018 Sep 10]; 2009 Nov.
21. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. *Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial*. Neurology. 2007 Feb 13 [cited 2018 Sep 10];68(7):515–21.
22. Pinsger M, Schimetta W, Volc D, Hiermann E, Riederer F, Pölz W. *Nutzen einer Add-On-Therapie mit dem synthetischen Cannabinomimetikum Nabilone bei Patienten mit chronischen Schmerzzuständen – eine randomisierte kontrollierte Studie*. Wien Klin Wochenschr. 2006 Jun [cited 2018 Sep 10];118(11–12):327–35.
23. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. *Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. Epilepsia. 2010;51(6):1069–77.
24. Szaflarski J, Bebin E, DeWolfe J, Dure L, Gaston T, Harsanyi K, et al. *Seizure Response to Cannabidiol in a State-Sponsored Open-Label Program (S14.006)*. Neurology. 2016 Apr 5;86(16 Supplement).

25. K. O'Connell B, Gloss D, Devinsky O. *Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review*. Vol. 70, *Epilepsy & Behavior*. 2017.
26. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, *et al*. *Cerebrospinal Anandamide Levels are Elevated in Acute Schizophrenia and are Inversely Correlated with Psychotic Symptoms*. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Nov 8 [cited 2018 Sep 10];29(11):2108–14.
27. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, *et al*. *Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: Implications for cognition, psychosis, and addiction*. *Biol Psychiatry*. 2005 Mar 15 [cited 2018 Sep 10];57(6):594–608.
28. Kelly De Oliveira V, Estefânia, Moreira G. *Maconha: fator desencadeador de esquizofrenia? Cannabis: a triggering factor for schizophrenia?* [cited 2018 Sep 10].
29. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. *Effect of Sublingual Application of Cannabinoids on Intraocular Pressure: A Pilot Study*. *J Glaucoma*. 2006 Oct [cited 2018 Sep 10];15(5):349–53.

ANEXOS

DEFINIÇÕES E MEDICAÇÕES

THC é o acrônimo para tetraidrocanabinol. Ele é responsável pela maioria das ações farmacológicas da *Cannabis*, incluindo os efeitos psicoativos.

Dronabinol é o nome internacional não proprietário para (-)-trans-delta-9-tetra-hidrocannabinol e é usado sinonimamente como o THC. Preparo de dronabinol está disponível em capsulas contendo 2,5 mg, 5 mg, ou 10 mg de substância ativa. Nos EUA, dronabinol é licenciado para tratamento de náuseas em pacientes passando por quimioterapia e perda de apetite e peso em pacientes com Aids/HIV.¹⁴

CBD ou canabinoide é o canabinoides não psicoativo mais importante encontrado na planta *Cannabis*. Ele não é um agonista dos receptores canabinoides.¹⁴

Nabilone é um sintético derivado do THC. Na Grã-Bretanha, ele é licenciado para o tratamento de náuseas e vômitos em quimioterapia. Uma quantidade de 1 mg nabilone tem aproximadamente o mesmo efeito de 7-8 mg de dronabinol.¹⁴

Extrato da *Cannabis* nabiximols. Este é um extrato alcoólico contendo uma razão de 1:1 de dronabinol e CBD e é utilizado na forma de spray sublingual. Na Alemanha seu uso é autorizado para o tratamento de espasticidade em esclerose múltipla. Um spray contem 2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD.¹⁴

Cannador® é uma cápsula oral contendo um extrato completo da planta, com uma quantia padrão controlada de THC e CBD em uma razão fixa de 2:1 de THC:CBD. Tem sido utilizado em muitos ensaios clínicos. Já foi clinicamente testado para redução de rigidez muscular, espasmos e dor associada a esclerose múltipla, para caquexia em pacientes com câncer e para manejo de dor no pós-operatório.¹⁴

Sativex é um fármaco contendo THC e CBD em uma razão de 1:1, sendo administrado na forma de spray bucal. Por causa do uso de todo o extrato, quantidade não padronizada de outros componentes também está presente, tais como canabinoides inferiores e terpenoides. Esta medicação foi aprovada no Canadá para ser utilizado no tratamento de dor neuropática em adultos com esclerose múltipla e dor relacionada ao câncer.¹⁴