Quais são e onde agem os canabinoides

Para fins de compreensão das diferenças entre as classes de compostos abordadas neste artigo, é importante conceituarmos o que são os canabinoides, endocanabinoides e fitocanabinoides. Os compostos originalmente identificados em plantas do gênero Cannabis foram chamados coletivamente de canabinoides, com efeitos associados aos receptores canabinoides (CB1 e CB2). Hoje, com a diversidade de estruturas naturais e sintéticas de substâncias com atuação nestes receptores, ampliou-se bastante o grupo de compostos classificados como canabinoides, de maneira que os de ocorrência natural e origem vegetal são denominados fitocanabinoides. Desta forma, endocanabinoide é a denominação dada a canabinoides de origem natural não vegetal presentes endogenamente e produzidos mediante estimulação fisiológica. Em suma, os canabinoides endógenos, que participam de processos fisiológicos, para diferenciar dos canabinoides exógenos, que podem ser fitocanabinoides ou canabinoides sintéticos.

Independente da classe química ou origem, os canabinoides agem em receptores distribuídos em todo o organismo, com particular concentração no sistema nervoso central (SNC). Ao leitor interessado em uma descrição mais detalhada, sugerimos a leitura de (Pamplona e Takahashi, 2012). No contexto da presente revisão, cabe lembrar que o cérebro humano produz substâncias com ações semelhantes aos fitocanabinoides como o THC. Estas substâncias são conhecidas como endocanabinoides, e dois dos seus representantes mais bem descritos são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Entretanto, os canabinoides da planta apresentam importantes diferenças estruturais e farmacológicas em relação aos canabinoides do cérebro. Isto quer dizer que o cérebro produz uma espécie de “maconha natural”, mas não quer dizer que os endocanabinoides do cérebro gerem efeitos subjetivos iguais aos relatados pelos usuários de maconha. Do ponto de vista celular, endocanabinoides e fitocanabinoides agem em receptores canabinoides tipo 1 (CB1) abundantemente expressos no cérebro, provocando a redução da liberação de neurotransmissores e diminuindo a excitação neuronal. No entanto, dependendo da região cerebral em que os endocanabinoides são produzidos, eles geram efeitos fisiológicos muito diferentes. Algumas das funções conhecidas são, por exemplo, regulação de temperatura corporal, regulação do apetite, redução do limiar de dor e modulação de processos cognitivos. Já os fitocanabinoides da maconha, como agem indiscriminadamente em todas as regiões cerebrais onde os receptores CB1 são expressos, tendem a causar efeitos complexos, envolvendo todas estas funções cerebrais, e outras. É muito conhecida a “tétrade” de efeitos canabinoides, envolvendo efeitos de analgesia, hipotermia, sedação e catalepsia, como uma característica marcante do uso de fitocanabinoides, principalmente em doses altas. Ainda, há de se destacar que apesar de mais de 60 canabinoides diferentes já terem sido identificados, a maconha não é constituída somente de moléculas que atuam em receptores CB1, incluindo compostos serotoninérgicos, esteroides, flavonoides, alcaloides terpenos e outros que ainda são alvo de intensas pesquisas farmacológicas. É importante entender, portanto, que maconha e THC não são sinônimos. Embora o THC seja o composto majoritário presente na planta e nas preparações a partir dela, e o THC isolado induza efeitos semelhantes aos causados pela fumaça de maconha a planta possui uma variedade complexa de compostos, cuja composição inclusive pode variar entre diferentes espécies (Ex: Cannabis sativa, Cannabis indica, plantas híbridas), linhagens e métodos de preparação (ex: maconha, haxixe, óleo, tintura, etc). Além do THC, o canabidiol (CBD) é um composto canabinoide bastante abundante na planta e com efeitos bastante interessantes, particularmente no que tange o aspecto terapêutico. O CBD foi inicialmente considerado não psicoativo, ou seja, desprovido de efeitos cerebrais. Embora hoje se saiba que isso não é verdade, é verdade que o CBD isolado não induz os efeitos euforizantes do THC, e ainda balanceia alguns efeitos adversos que o THC isolado apresenta, por exemplo, em relação ao prejuízo de memórias. Por este motivo, estratégias farmacológicas mais modernas têm focado na utilização de um blend de THC e CBD em diferentes proporções, em detrimento da utilização de THC puro, como se pensava antigamente. THC puro por via oral pode produzir taquicardia, disforia, sintomas psicóticos, sedação física e mental em indivíduos saudáveis. Comparativamente, CBD oral até 600mg não foi diferente do placebo nos parâmetros mencionados, e foi considerado seguro e bem tolerado.

Utilidade dos canabinoides como recurso terapêutico e produtos farmacêuticos disponíveis

No campo experimental, há uma grande diversidade de compostos canabinoides cujo potencial terapêutico está sob investigação. As classes envolvem compostos que ativam ou bloqueiam os receptores canabinoides, inibidores da recaptação e/ou degradação que aumentam os níveis endógenos dos canabinoides, moduladores alostéricos que fazem uma regulagem fina dos receptores, e extratos padronizados contendo fitocanabinoides. Uma série destes compostos já está em fase de testes clínicos e alguns poucos estão comercialmente disponíveis para uso terapêutico. Para uma revisão completa do potencial terapêutico de fitocanabinoides. A primeira experiência clínica em larga escala de uma molécula que age nos receptores canabinoides foi considerada um grande vexame e trouxe enormes prejuízos à farmacêutica Sanofi-Synthelabo, que se arriscou nesta abordagem. Refiro-me ao rimonabant (Accomplia®), um antagonista (bloqueador) seletivo dos receptores CB1 de origem sintética, que foi amplamente divulgado como uma esperança na terapia de emagrecimento. De fato, a eficácia terapêutica do medicamento era muito boa, com resultados duradouros, comparado aos outros medicamentos disponíveis. No entanto, como o sistema endocanabinoide possui diversas funções fisiologicamente relevantes, a estratégia de bloquear os receptores causou disfunções importantes na função mental dos pacientes, provocando principalmente desregulação emocional.

Mais recentemente, foram desenvolvidos extratos medicinais padronizados de Cannabis, com concentrações conhecidas e THC e CBD, os dois fitocanabinoides majoritários que foram escolhidos como indicadores de qualidade. Medicamentos deste tipo são conhecidos como “medicamento à base de Cannabis” (Cannabis-based medicine) para indicar sua origem vegetal. Na legislação brasileira, seriam considerados no contexto da fitoterapia. A experiência mostra que preparações contendo THC e CBD são mais bem toleradas em comparação ao THC isolado. Sabe-se que o CBD balanceia efeitos adversos do THC, por exemplo, no que tange ao prejuízo de memórias declarativa, um efeito adverso típico do princípio ativo da Cannabis. O CBD também reduz e susceptibilidade à psicose. Além disso, fitoterápicos à base da Cannabis podem se beneficiar dos potenciais efeitos dos outros compostos canabinoides e não canabinoides presentes na planta. Há evidências de que extratos crus de Cannabis possuem efeito superior ao esperado pelo seu conteúdo de THC, sugerindo sinergia entre as moléculas presentes no extrato bruto. A Cannabis integral possui mais qualidades terapêuticas e é mais bem tolerada do que o THC sintético, supostamente por conta deste sinergismo entre os seus diversos constituintes. Há relatos anedóticos que o THC sintético provoque mais efeitos disfóricos do que a maconha. Importante ressaltar que há estudos relatando que os efeitos esperados da Cannabis são exclusivamente relacionados ao THC, mas esta interpretação é possivelmente decorrente das baixas concentrações de outros canabinoides presentes nas variedades de Cannabis selecionadas pelos autores do estudo.

A primeira tentativa de se produzir um medicamento contendo um extrato padronizado de Cannabis foi o Cannador®. Este produto se constitui de extrato etanólico com baixa concentração de THC (cerca de 2.5 mg), sem concentração padronizada de CBD e fornecido em cápsulas orais gelatinosas. Os testes clínicos com Cannador® não foram bem sucedidos e os estudos amplamente criticados por terem utilizado um esquema de administração oral que gerou doses subótimas de THC, além da pobre caracterização dos componentes químicos e baixo rigor no controle de qualidade do medicamento. O Sativex® é outro medicamento à base de Cannabis, com concentrações controladas de THC e CBD, produzido a partir de cultivares isogênicos com alto teor de THC (Tetranabinex®) e alto teor de CBD (Nabidiolex®). Uma característica interessante desta preparação, é que o extrato hidro-alcoólico é administrado na forma de spray oral, possibilitando a absorção dos canabinoides pela mucosa bucal. Esta via de administração é preferível em relação à ingestão oral porque permite maior flexibilização e individualização da dose, de acordo com a tolerância individual aos efeitos observados. Na média, os pacientes usam o Sativex® cerca de 8-12 vezes por dia, o equivalente a uma dose diária de 20-30 mg de THC e CBD.

Há uma grande discussão se o uso medicinal deve ser feito somente com medicamentos de origem farmacêutica, ou se o uso de maconha fumada deve ser permitido. Dois exemplos são o produto farmacêutico Marinol®, nos Estados Unidos e as inflorescências do Bedrocan®, na Holanda, ambos passando por certificação, garantia de qualidade e regulamentação. Em uma comparação direta da eficácia analgésica da maconha inalada contendo até 3,5% de THC (via pulmonar) e do THC sintético até 20 mg (via oral), ambas as abordagens reduziram a sensibili-dade e aumentaram a tolerância à dor em humanos (comparado com placebo em um estudo randomizado, duplo cego, em condições controladas). A magnitude do efeito foi similar, e o THC sintético produziu efeitos mais duradouros, o que pode ser explicado pela diferença farmacocinética na via de administração. A despeito da similaridade de eficácia, a maconha fumada claramente não é pra qualquer um, mesmo quando usada em vaporizador. Pacientes inexperientes costumam ter dificuldade em tolerar os efeitos psicoativos da substância e muitos se negam a fazer uso desta maneira, preferindo o comprimido de THC sintético. Por outro lado, o produto herbal tende a ser mais facilmente aceito, melhor tolerado e preferido por usuários com experiência recreacional prévia. Nestes casos, a vaporização é o método de administração recomendado para uso medicinal, a fim de se minimizar os efeitos adversos associados à fumaça. A ingestão oral de derivados da cannabis tem como desvantagem a menor biodisponibilidade, início de efeitos mais tardio e imprevisível (Wilkins, 2006). O metabolismo hepático de primeira passagem e a alta lipofilicidade trazem uma maior dificuldade para ajuste de dose e controle da concentração sérica de THC após administração oral. Estas limitações não ocorrem com os sprays de absorção pela mucosa oral.

Considerações Finais

A Lei Antidrogas brasileira proíbe o cultivo e exploração de vegetais para produção de drogas, exceto para uso ritualístico religioso, medicinal e científico. A resistência de parte dos parlamentares e suas bases ao cultivo e uso da Cannabis, principalmente pela associação com o consumo de cigarros de maconha, é um grande obstáculo à regulamentação. Enquanto o tetrahidrocanabinol (THC) é conhecido por alterações de percepção e coordenação motora, muitos pesquisadores contestam seus danos permanentes à cognição, dependência e risco de overdose. Avanços significativos ocorreram com a publicação de cerca de 500 artigos científicos na PUBMED, destacando os efeitos terapêuticos do canabidiol em diversas doenças, levando a um reconhecimento crescente de seu potencial medicinal desde 2014. Resoluções do Conselho de Medicina aprovaram o uso de canabidiol e derivados de C. sativa, especialmente em crianças e adolescentes com epilepsias refratárias. Contudo, a dependência da importação de matéria-prima pela indústria farmacêutica brasileira eleva os custos de tratamentos, evidenciando a necessidade de regulamentação do cultivo nacional. Apesar de avanços em habeas corpus favoráveis, a falta de padronização nos julgados ainda é um desafio para a segurança jurídica.

**Canabidiol é liberado no Brasil? Como conseguir?**

O Canabidiol, ou CBD, é uma substância natural extraída da planta Cannabis sativa.

De acordo com a ANVISA, o Canabidiol é liberado no Brasil desde 2015, quando foi regulamentado o uso medicinal de medicamentos à base de cannabis.

No entanto, para que seja possível obter esse medicamento, é necessário que o paciente interessado siga alguns passos médicos e jurídicos e obter uma receita médica específica para a utilização do Canabidiol emitida por um profissional habilitado é uma delas!

É importante destacar que o medicamento deverá ser liberado somente para uso terapêutico e em doses prescritas pelo médico.

Portanto, é necessário que o paciente siga cuidadosamente as orientações de seu profissional de saúde.

Referências

DIAS, G. Canabidiol é liberado no Brasil? Como conseguir? Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/artigos/canabidiol-e-liberado-no-brasil/1806402359#:~:text=O%20Canabidiol%2C%20ou%20CBD%2C%20%C3%A9,medicamentos%20%C3%A0%20base%20de%20cannabis>. Acesso em: 18 set 2024.

FEITOSA, C. M**.** et al. A LEGALIZAÇÃO DA Cannabis sativa L. (MACONHA) NO BRASIL COMO USO MEDICINAL. Revista Contemporânea, *[S. l.]*, v. 4, n. 1, p. 831–853, 2024. DOI: 10.56083/RCV4N1-046. Disponível em: https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/view/2958. Acesso em: 5 nov 2024.

PAMPLONA, Fabricio A. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis?. Revista da Biologia, São Paulo, Brasil, v. 13, n. 1, p. 28–35, 2018. [DOI: 10.7594/revbio.13.01.05.](https://doi.org/10.7594/revbio.13.01.05)[Disponível em: https://www.revistas.usp.br/revbiologia/article/view/109131.](https://www.revistas.usp.br/revbiologia/article/view/109131). Acesso em: 5 nov 2024.