

Uso terapêutico de canabinoides: perspectivas e implicações no contexto forense Therapeutic use of cannabinoids: prospects and implications on forensic context

Winícius Siqueira Pinto¹
Vivian Taís Fernandes Cipriano²

¹Farmacêutico. Aluno de pós-graduação em Farmácia e Química Forenses pela Universidade Católica de Goiás/IFAR. winiciussp@hotmail.com

²Orientadora. Farmacêutica Bioquímica, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP; Mestre em Ciências, pelo programa de Bioquímica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP; Doutora em Genética, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Resumo

Este trabalho é uma revisão de literatura sobre o potencial terapêutico dos canabinoides, especialmente o canabidiol, tendo em vista tratar-se de substância promissora para o tratamento de uma diversidade de patologias e recentemente excluída da lista de substâncias proscritas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Observaram-se algumas aplicações terapêuticas com resultados satisfatórios, bem como a existência de alguns medicamentos formulados à base de Cannabis sp. e seus derivados disponíveis no mercado. Considera-se bastante promissor o uso terapêutico de canabidiol. No entanto, algumas limitações devem ser enfrentadas, especialmente porque outros canabinoides e a própria planta da maconha continuam proscritos no Brasil.

Palavras-chaves: maconha; cannabis; canabinoides; canabidiol; tetrahydrocannabinol.

Abstract

This paper is a review about the therapeutic potential of cannabinoids, particularly cannabidiol, since it is a promising substance for the treatment of a variety of pathologies and recently excluded from the list of prohibited substances by the Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. It was observed some therapeutic applications which had satisfactory results, as well as the existence of some drugs formulated with Cannabis sp. and its derivatives commercially available. The therapeutic use of cannabidiol is considered very promising. However, some limitations should be faced, especially because other cannabinoids and even marijuana plant remain outlawed in Brazil.

Key-words: marijuana; cannabis; cannabinoids; cannabidiol; tetrahydrocannabinol.

1 INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* L. (*cannabis*, maconha, *marijuana*) é considerada uma das plantas mais antigas conhecidas pelo homem, apresentando relatos de uso há mais de 4 mil anos. A espécie teve origem na Ásia Central e foi difundida para o Brasil no final do século XVIII com a finalidade de produção de fibras. Contudo, acredita-se também que a planta já era anteriormente utilizada por escravos como hipnótico. Atualmente, a maconha representa a droga ilícita mais consumida no mundo (BORDIN et al., 2012).

No Brasil, o uso denominado recreacional ou ilícito também é amplamente difundido. Em 2005, foi realizado pela Secretaria Nacional Antidrogas – Senad, em parceria com o Cebrid/Unifesp, o II Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil, envolvendo as 108 maiores cidades do país e a participação de 7.939 pessoas entrevistadas, entre 12 e 65 anos. Os resultados do estudo revelaram que um total de 8,8% dos indivíduos já consumiram maconha pelo menos uma vez, sendo esta proporção maior em homens do que mulheres. O consumo também é distinto se considerados os dados levantados por regiões, sendo maior no Sudeste e menor na região Norte (OBID, 2015).

No que diz respeito aos fitocompostos presentes na maconha, trata-se de uma planta complexa que contém aproximadamente 480 substâncias diferentes, distribuídas em 18 classes químicas. Destacam-se, dentre essas substâncias, os óleos essenciais, flavonoides, açúcares, aminoácidos, ácidos graxos, compostos nitrogenados e terpenofenóis. Esta última classe de substâncias, composta por mais de 60 canabinoides conhecidos é responsável pela atividade farmacológica atribuída à *Cannabis sp.*, envolvendo principalmente analgesia, hipotermia, sedação e catalepsia (BORDIN et al., 2012; RADWAN et al., 2008).

Os principais canabinoides naturalmente encontrados na *C. sativa* são o Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC), responsável pelos efeitos psicoativos da planta, e o

canabidiol (CBD), o canabinoide considerado não psicotrópico mais pesquisado nos últimos anos (ZUARDI et al., 2010).

O interesse pelo estudo dos canabinoides tem crescido principalmente após descobertas recentes terem confirmado o potencial terapêutico desses compostos, com efeitos farmacológicos diversos. O canabidiol, especialmente, figura entre os canabinoides mais estudados, tendo levado, inclusive, à atualização na legislação brasileira, no sentido de fomentar o desenvolvimento de pesquisas e permitir a prescrição para uso medicinal dessa substância (ANVISA, 2015a; CRIPPA et al., 2010).

As expectativas com relação ao uso do CBD como promissora opção terapêutica no tratamento de transtornos psiquiátricos se deve à ausência de efeitos psicoativos e na cognição, segurança, boa tolerabilidade, ensaios clínicos com resultados positivos e o amplo espectro de ações farmacológicas (CRIPPA et al., 2010).

Neste trabalho será analisado o potencial terapêutico dos canabinoides, com base nas pesquisas científicas publicadas até o momento, especialmente o canabidiol (CBD), tendo em vista tratar-se de substância promissora para o tratamento de uma diversidade de patologias e recentemente excluída da lista de substâncias proscritas pela Anvisa. Nesse sentido, serão discutidas, ainda, a repercussão da atualização da Portaria SVS/MS n. 344, de 12/5/1998, e as formas de controle do uso de produtos contendo CBD como princípio ativo.

2 METODOLOGIA

Para elaboração deste trabalho de revisão de literatura foram consultados artigos científicos publicados nos últimos 15 anos que abordam o tema em análise. A pesquisa foi realizada por meio da *internet*, utilizando bancos de dados de artigos científicos e periódicos como Scielo, Bireme, Web of Science, PubMed, Periódicos Capes e outros, bem como dissertações de mestrado e teses de doutorado disponíveis em sítios eletrônicos de

universidades. Os termos ou palavras-chaves utilizados foram: maconha; cannabis; c. sativa; canabinoides; canabidiol; CBD; tetrahidrocanabinol; THC.

3 DISCUSSÃO

3.1 Breve histórico do uso de *Cannabis sativa*

Existem evidências derivadas de estudos arqueológicos que indicam que a *Cannabis sp.* é uma planta conhecida há mais de 4 mil anos na Ásia. Segundo os autores dessas pesquisas, a planta era possivelmente cultivada e utilizada como recurso terapêutico por curandeiros ancestrais (RUSSO et al, 2008).

De acordo com Zuardi et al. (2010), inclusive, a farmacopeia mais antiga, a chinesa Pen Ts'ao Ching, já fazia referência à *Cannabis sativa*, antes da Era Cristã, afirmando que “se ingerida em excesso pode produzir visão de demônios e por longo tempo faz a pessoa comunicar-se com espíritos”.

Há também relatos de que o imperador chinês Shen-Nung, em 2737 a.C., prescrevia essa planta para tratamento de beribéri, malária, gota, reumatismo, constipação e fadiga. Entretanto, o uso terapêutico da maconha parece ter surgido inicialmente na região do Himalaia e na Índia, tendo sido utilizada na medicina tradicional indiana em indicações terapêuticas de analgesia e sedação, como relaxante muscular, anticonvulsivante, estimulante do apetite, antipirético e no tratamento da desintoxicação pelo álcool e opióides (BONFÁ et al., 2008).

Na Europa, teria ocorrido a introdução da espécie vegetal como recurso terapêutico, a partir de 1799, após Napoleão ter retornado do Egito com amostras de *Cannabis sativa*, o que despertou o interesse científico em razão de seus efeitos sedativos e de alívio da dor. O primeiro artigo científico sobre o tema surgiu em 1839, produzido pelo médico inglês William O'Shaughnessy, em trabalho realizado na Índia, relatando o

uso de altas doses de *Cannabis sativa* no tratamento de desordens espásticas e convulsivas, como tétano, hidrofobia, cólera e delirium tremens (ZUARDI, 2006).

Posteriormente, em 1844, O'Shaughnessy foi responsável pela inserção da maconha na medicina ocidental e sua inclusão na farmacopeia do Reino Unido. Depois disso, ela também foi contemplada pela farmacopeia dos Estados Unidos, na qual foi adotada como medicação sedativa, hipnótica e anticonvulsivante, sob forma de extrato (KALANT, 2001).

No século XX, a tintura de *Cannabis sp.* constava na farmacopeia portuguesa e também nas primeiras edições da farmacopeia brasileira, nas quais se detalhavam, inclusive, os processos de preparação da forma farmacêutica mencionada, contendo princípios ativos da *Cannabis*. No início daquele século, alguns importantes laboratórios farmacêuticos produziam medicamentos formulados com essas substâncias, dentre eles Merck (Alemanha), Bristol-Meyers Squibb (Estados Unidos) e Eli-Lilly (Estados Unidos) (PAMPLONA, 2014).

Contraditoriamente, no entanto, a utilização terapêutica da maconha sofreu um declínio devido à perda de apoio por parte dos médicos e da própria sociedade. Isso pode ser justificado, parcialmente, pelo desenvolvimento de novas medicações consideradas superiores, com efeitos mais previsíveis e melhor controle das doses. A superação desse declínio requereu maior esforço em pesquisa, no sentido de recuperar o interesse clínico do uso da *Cannabis sativa*. Isso ocorreu na década de 1990, em função de descobertas envolvendo receptores canabinóides endógenos que apontavam para novos usos terapêuticos dos mesmos (BONFÁ et al., 2008).

3.2 Fitocompostos presentes em *Cannabis sativa*

Os estudos envolvendo os efeitos da *Cannabis sativa* começaram a ganhar legitimidade a partir da identificação da estrutura química dos compostos encontrados na planta, da possibilidade da obtenção desses componentes isolados e de como eles poderiam atuar no organismo (BONFÁ et al., 2008).

As moléculas originalmente identificadas em plantas do gênero *Cannabis* foram chamadas coletivamente de canabinoides, devido aos efeitos associados aos receptores canabinoides (CB1 e CB2) (PAMPLONA, 2014).

Embora o tetrahydrocannabinol (THC) seja o composto majoritário presente no gênero *Cannabis*, existe uma variedade complexa de substâncias, cuja composição pode, inclusive, variar entre diferentes espécies (*Cannabis sativa*, *Cannabis indica* ou plantas híbridas), linhagens e métodos de preparação (maconha, haxixe, óleo, tintura, entre outros). 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 (PAMPLONA, 2014).

Atualmente, em função da diversidade de estruturas naturais e sintéticas de substâncias com atuação nos receptores CB1 e CB2, ampliou-se bastante o grupo de compostos classificados como canabinoides. Aqueles de ocorrência natural derivados diretamente do próprio vegetal são denominados fitocannabinoides. Já os compostos canabinoides de origem natural não vegetal presentes endogenamente e produzidos mediante estimulação fisiológica, são conhecidos como endocannabinoides (PAMPLONA, 2014).

Dessa forma, distinguem-se os canabinoides endógenos, que participam de processos fisiológicos, dos canabinoides exógenos, que podem ser fitocannabinoides ou canabinoides sintéticos (PAMPLONA, 2014).

Isso significa dizer que o cérebro humano é capaz de sintetizar moléculas com ações semelhantes aos fitocannabinoides, como o THC. Os representantes endocannabinoides mais bem descritos são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol

(2-AG). Ressalta-se, entretanto, que os fitocanabinoides apresentam importantes diferenças estruturais e farmacológicas em relação aos endocanabinoides, ou seja, os efeitos subjetivos causados pelos endocanabinoides não equivalem aos relatados pelos usuários de maconha (PAMPLONA, 2014).

A determinação da estrutura química dos principais componentes da maconha, entre eles o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), responsável pelos efeitos psicoativos da planta, e o canabidiol (CBD), o canabinoide não psicotrópico mais investigado, ocorreu na primeira metade dos anos 60. Hoje, são conhecidos mais de 80 canabinoides, que ficam armazenados em glândulas na extremidade de pêlos secretores que recobrem as flores e folhas do vegetal (ZUARDI et al., 2010).

3.3 Receptores canabinoides e sua ação farmacológica

Até os anos 80, acreditava-se que os efeitos da *Cannabis sp.* não seriam mediados por receptores, tendo em vista a natureza altamente lipofílica dos canabinoides, o que permitiria a essas moléculas atravessar facilmente as membranas celulares cerebrais e exercer seus efeitos, sem a necessidade de interação com receptores. Entretanto, em 1988 foi isolado o primeiro receptor canabinoide, classificado como CB1, fomentando o interesse nos canabinoides como possíveis candidatos terapêuticos (ALVES et al., 2012).

Independentemente da origem ou classe química, sejam endocanabinoides ou fitocanabinoides, essas classes de compostos atuam em receptores CB1 distribuídos por todo o organismo, mais abundantes, especialmente, no sistema nervoso central (SNC). A ação dos canabinoides sobre esses receptores provoca a redução da liberação de neurotransmissores, diminuindo a excitação neuronal (PAMPLONA, 2014).

Os receptores CB1 apresentam maior expressividade em regiões que podem mediar a maioria dos efeitos que afetam as funções cognitivas, dor e memória de curto prazo (córtex cerebral e hipocampo), controle e coordenação motora (gânglios da base e cerebelo), hipotermia e hiperfagia (hipotálamo). São também encontrados na medula

espinal, gânglios da medula dorsal, sistema nervoso entérico, adipócitos, células endoteliais, hepatócitos, tecido muscular e trato gastrintestinal (BONFÁ et al., 2008).

A ação de agonistas sobre esses receptores, a exemplo do Δ^9 -THC, produz efeitos psicoativos correlacionados às funções fisiológicas citadas. Considera-se que a baixa toxicidade associada a pequenas doses dessas substâncias seja resultado da quantidade reduzida desses receptores no tronco cerebral, que comanda as funções vitais (HOWLETT, 2002).

No que se refere aos endocanabinoides, em particular, dependendo da região cerebral em que eles são produzidos, observam-se efeitos fisiológicos diferentes. Dentre as funções conhecidas, podem ser citadas a regulação de temperatura corporal, regulação do apetite, redução do limiar de dor e modulação de processos cognitivos. Já os fitocanabinoides da maconha, pelo fato de agirem indiscriminadamente em todas as regiões cerebrais onde os receptores CB1 são expressos, tendem a causar efeitos complexos, envolvendo todas as funções mencionadas e outras (RADWAN et al., 2008).

A denominada “tétrade” de efeitos canabinoides envolve a analgesia, hipotermia, sedação e catalepsia, configurando uma característica marcante do uso de fitocanabinoides, principalmente em doses altas (RADWAN et al., 2008).

No início dos anos 1990, um segundo tipo de receptores canabinoides foi clonado e passou a ser denominado CB2. Esses receptores estão localizados, principalmente, em células do sistema imunológico periféricas, como baço, amígdalas e timo. Ao contrário do que ocorre com os receptores CB1, agonistas dos receptores CB2 não produzem respostas psicoativas, porém podem suprimir a função imunológica (HOWLETT, 2002).

Destaca-se, ainda, que a maconha não é constituída apenas de moléculas que atuam em receptores canabinoides, incluindo compostos serotoninérgicos, esteroides, flavonoides, alcaloides, terpenos e outros que ainda são alvo de intensas pesquisas farmacológicas (PAMPLONA, 2014).

3.4 Principais efeitos do uso abusivo de *Cannabis sativa*

De acordo com Hall e Degenhardt (2009), a administração aguda de agonistas dos receptores CB1 provoca efeitos comportamentais como analgesia, catalepsia, hipotermia e diminuição da atividade motora. Considerando, especificamente, o Δ^9 -THC e análogos, acrescentam-se aos efeitos descritos o relaxamento físico, mudanças na percepção, euforia leve, diminuição da capacidade de raciocínio e aumento do apetite.

No que diz respeito aos efeitos adversos do uso agudo da maconha, os principais consistem em ansiedade e pânico, principalmente em novos usuários; sintomas psicóticos associados a altas doses; e acidentes de trânsito, caso a pessoa dirija sob o efeito da droga. Como efeitos decorrentes do uso crônico, manifestam-se síndrome de dependência, observada em 10% dos usuários; bronquite crônica e comprometimento da função respiratória, especialmente quando há histórico familiar; comprometimento do rendimento escolar em adolescentes que fazem uso regular da droga; e sutil comprometimento das funções cognitivas em usuários que utilizam a droga por período igual ou superior a 10 anos (HALL e DEGENHARDT, 2009).

Além desses, podem ser observados outros efeitos relacionados ao uso regular de *Cannabis sativa*, dentre eles, câncer no sistema respiratório, desordens de comportamento em crianças cujas mães fizeram uso da droga na gravidez, desordens depressivas, mania, suicídio e utilização de outras drogas ilícitas, principalmente por parte de adolescentes (ALVES et al., 2012).

Efeitos no sistema endócrino também são atribuídos ao uso crônico de *Cannabis sativa*, como diminuição da testosterona, com conseqüente diminuição da libido masculina, diminuição do número de espermatozoides, diminuição de hormônio luteinizante e prolactina, alteração no período menstrual e ciclos anovulatórios (KALANT, 2004).

Nos últimos 50 anos, houve um acréscimo na quantidade de relatos de casos associando a utilização da maconha ao desenvolvimento de psicose, o que originou o termo “psicose da maconha” ou “psicose da *cannabis*” (PIERRE, 2011).

Segundo Alves et al. (2012), os sintomas psicóticos que podem ser desencadeados pelo uso da maconha incluem pensamento e fala desorganizados, delírios, alucinações e outras alterações na percepção. Por sua vez, o denominado transtorno psicótico, como a esquizofrenia, consiste em uma condição caracterizada por sintomas psicóticos persistentes e acompanhada por déficits funcionais sob diversos aspectos fisiológicos.

Dessa forma, os sintomas da esquizofrenia abrangem não apenas sintomas psicóticos positivos como os descritos anteriormente, mas também sintomas negativos, como falta de motivação, retraimento social e embotamento afetivo, entre outros, além de déficits cognitivos, como prejuízo na memória, na atenção e na função executiva (ALVES et al., 2012).

Evidências científicas atuais têm sustentado que a utilização de maconha por usuários jovens aumenta a probabilidade de desenvolvimento de esquizofrenia ou outras desordens psicóticas. Apesar de a exposição a *Cannabis sativa* não constituir causa necessária nem suficiente para o desencadeamento da esquizofrenia, provavelmente representa uma causa contribuinte que interage com outros fatores, tanto conhecidos, como a herança genética ou o ambiente onde os usuários estão inseridos, quanto desconhecidos, culminando no transtorno mencionado (SEMPLE et al., 2005).

De acordo com Jungerman et al. (2005), o conhecimento científico que se tem até o momento não permite afirmar, ainda, se as alterações cognitivas associadas ao uso crônico podem melhorar com a abstinência prolongada ou se os déficits neuropsicológicos podem ser irreversíveis.

O desenvolvimento da síndrome de dependência também é reconhecida clinicamente. No entanto, embora se saiba que esse risco aumenta conforme a extensão do consumo, não existem doses de THC formalmente definidas como geradoras ou

precursoras de dependência, em razão da dificuldade de se quantificar a dose que atinge a corrente sanguínea. Também não são bem conhecidos os efeitos psicotrópicos responsáveis por desenvolverem a síndrome. Contudo, A maioria dos usuários não se torna dependente e uma minoria desenvolve uma síndrome de uso compulsivo semelhante à dependência de outras drogas (RIBEIRO et al., 2005).

3.5 Potencial terapêutico de *Cannabis sativa* e medicamentos contendo canabinoides

Estudos clínicos têm demonstrado que a *Cannabis sativa* e os canabinóides oferecem benefícios a pacientes sem possibilidades de cura, como portadores de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), câncer terminal e doenças neurológicas, a exemplo da esclerose lateral amiotrófica (ELA) (BONFÁ et al., 2008).

Os avanços nas pesquisas química e farmacológicas observados nos últimos anos proporcionaram a síntese de canabinóides ativos puros, que se sobressaem por possuírem composição, estabilidade e dose precisamente conhecidas, em contraposição à *Cannabis sativa in natura*, a qual apresenta potência e composição variadas. A desvantagem do composto sintético, no entanto, se refere aos elevados custos de fabricação, se comparados aos correspondentes à extração simples a partir do vegetal. Estes custos acabam sendo transferidos para o consumidor, o que inviabiliza, em muitos casos, o acesso ao tratamento (BONFÁ et al., 2008).

Segundo Pamplona (2014), embora o CBD tenha sido inicialmente considerado não psicoativo, esse fato foi contestado em estudos mais recentes. Porém, demonstrou-se que o CBD isolado realmente não induz os efeitos euforizantes do THC, além de balancear alguns efeitos adversos que este último compostos apresenta individualmente, como os relativos ao prejuízo de memórias.

Nesse sentido, atualmente têm se desenvolvido estratégias farmacológicas baseadas na utilização de uma combinação de THC e CBD em diferentes proporções, em detrimento da utilização de THC isolado, como se considerava anteriormente. Isso, tendo

em vista, principalmente, que o THC puro via oral pode produzir efeitos adversos, como taquicardia, disforia, sintomas psicóticos e sedação física e mental em indivíduos saudáveis. Por outro lado, em termos comparativos, CBD oral até 600 mg foi considerado seguro e bem tolerado (MARTIN-SANTOS et al., 2012).

Existe uma variedade de canabinoides cujo potencial terapêutico encontra-se sob investigação. As classes estudadas envolvem agonistas e antagonistas dos receptores canabinoides, inibidores da recaptação e/ou degradação que aumentam os níveis endógenos dos canabinoides, moduladores alostéricos que fazem uma regulação fina dos receptores, além de extratos padronizados contendo fitocanabinoides. Alguns destes compostos se encontram em fase de testes clínicos, sendo que poucos deles já estão, inclusive, disponíveis comercialmente para uso terapêutico (PAMPLONA, 2014).

O primeiro relato de uso clínico em larga escala de canabinoide culminou em uma experiência mal sucedida. Trata-se do medicamento rimonabante (Accomplia®), produzido pelo laboratório farmacêutico Sanofi-Synthelabo e que consiste em um antagonista sintético seletivo dos receptores CB1, divulgado como uma esperança na terapia de emagrecimento. Embora sua eficácia tenha sido comprovada, os efeitos adversos observados não confirmaram a segurança da alternativa terapêutica. Foram relatadas disfunções importantes na função mental dos pacientes, provocando principalmente desregulação emocional, depressão e tentativas de suicídio, resultando na retirada do produto do mercado (PAMPLONA, 2014).

De outra forma, a versão sintética do THC conhecida como dronabinol (Marinol®) e sua variação estrutural nabilona (Cesamet®), desenvolvidas para ativar diretamente os receptores CB1, alcançaram maior sucesso, constituindo estratégias clinicamente disponíveis desde a década de 70. Esses medicamentos foram aprovados pelo respectivo órgão regulador americano, FDA, com indicações para o tratamento de náusea causada pela quimioterapia do câncer e para aumentar o apetite em pacientes anoréxicos (PAMPLONA, 2014).

Na Holanda, farmácias autorizadas comercializam, desde 2003, uma linhagem padronizada de *Cannabis sp.*, conhecida como Bedrocan®. O medicamento foi inicialmente indicado para vômitos associados à quimioterapia, perda de peso e dor neuropática associada à síndrome da imunodeficiência adquirida – SIDA, tendo sido relatados resultados positivos também para o tratamento de dor crônica, glaucoma e esclerose múltipla. A concentração de THC nas variedades comercializadas desse tipo de maconha padronizada vão de 14% (para uso vaporizado) a 24% (para produção de extratos e comestíveis). Há também uma variedade contendo 6% de THC e 8% de CBD, e outra com 9% de CBD e praticamente sem THC (PAMPLONA, 2014).

Mais recentemente, foram desenvolvidos extratos medicinais padronizados de *Cannabis*, os quais apresentam concentrações conhecidas de THC e CBD, selecionados como indicadores de qualidade, tendo em vista constituírem os dois fitocannabinoides majoritários da planta. Essa categoria de medicamentos é conhecida como “medicamento à base de *Cannabis*” para indicar sua origem vegetal. De acordo com a legislação sanitária brasileira, esses medicamentos seriam considerados fitoterápicos. Existem evidências de que extratos crus de *Cannabis sp.* possuem efeito superior ao que seria esperado em relação exclusivamente ao seu conteúdo de THC, assim como a *Cannabis* integral possui mais qualidades terapêuticas e é mais bem tolerada do que o THC sintético. Isso poderia ser explicado pela sinergia entre os diversos fitocompostos presentes no vegetal (PAMPLONA, 2014).

Pamplona (2014) afirma que o primeiro medicamento formulado a partir de extrato padronizado de *Cannabis sp.* foi o Cannador®, constituído 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 resultados clínicos, no entanto, não se mostraram satisfatórios.

Outro medicamento à base de *Cannabis sp.* é o Sativex®, o qual possui concentrações controladas de THC e CBD, produzido a partir de cultivares isogênicos com alto teor de THC (Tetranabinex®) e alto teor de CBD (Nabidiolex®). Trata-se de um extrato

hidroalcoólico administrado na forma de spray oral, possibilitando a absorção dos canabinoides pela mucosa bucal. Os resultados de seu uso demonstraram ser clinicamente relevante no tratamento de dores neuropáticas decorrentes da esclerose múltipla (PAMPLONA, 2014).

O uso medicinal de *Cannabis sativa* e seus derivados, contudo, deve considerar as limitações relacionadas a essa alternativa terapêutica. Além da diversidade de compostos existentes na espécie vegetal e a necessidade de avaliação prévia de cada um deles por meio de estudos clínicos completos e confiáveis, há ainda que serem superados os debates envolvidos nesse tema sobremaneira complexo, sob os aspectos médico, ideológico, político e econômico.

3.6 Controle internacional e nacional do uso de *Cannabis sativa* e derivados

O controle internacional sobre narcóticos e substâncias psicotrópicas remonta ao início do século XX. Naquela época, a preocupação inicial se referia ao alto índice de consumo de ópio e suas consequências para a saúde, o que levou diversos países a se reunirem pela primeira vez na Comissão do Ópio de Xangai, em 1909. Posteriormente, tendo em vista tanto os resultados das primeiras estratégias de controle quanto, por outro lado, a diversificação das drogas e o aumento da capacidade de sintetização dessas substâncias, os países, já no âmbito das Nações Unidas, assinaram as três convenções sobre drogas que hoje são a referência legal para os signatários (UNODC, 2015).

As três convenções das Nações Unidas sobre o controle de drogas são complementares, sendo elas a Convenção Única sobre Entorpecentes (1961, emendada em 1972), Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas (1971) e Convenção Contra o Tráfico Ilícito de Entorpecentes e Substâncias Psicotrópicas (1988). A principal proposta das duas primeiras é sistematizar as medidas de controle internacional com o objetivo de assegurar a disponibilidade de drogas narcóticas e substâncias psicotrópicas para uso médico e científico, e prevenir sua distribuição por meios ilícitos. A última, por sua vez, se distingue

por prever medidas abrangentes contra o tráfico de drogas, incluindo métodos contra a lavagem de dinheiro e o fortalecimento do controle de percussores químicos (UNODC, 2015).

A primeira convenção, publicada pela Organização das Nações Unidas (ONU) em 1961, foi implementada nos Estados Unidos pelo “Ato de Substâncias Controladas”, de 1970. Este ato concedeu ao *Drug Enforcement Administration* (DEA) e ao *Food and Drug Administration* (FDA) a responsabilidade de identificar quais substâncias seriam autorizadas ou proscritas, conforme classificação em *schedules* I, II e III. A *Cannabis sp.* e seus derivados foram posteriormente classificados como *schedule* I, ou seja, sem utilidade terapêutica e com potencial de causar dependência, tornando-se, em razão disso, substâncias proscritas (PAMPLONA, 2014).

Essa restrição impactou negativamente o desenvolvimento de estudos sobre as propriedades medicinais da maconha, que haviam sido impulsionados pela recente descoberta do princípio ativo Δ^9 -THC no início da década de 70. Atualmente, percebe-se que a classificação da *Cannabis sativa* e seus derivados como *schedule* I não se sustenta em sólidas evidências científicas. Vale ressaltar, inclusive, que, apesar do THC ter sido considerado *schedule* I, seu derivado sintético conhecido como dronabinol (Marinol®) foi classificado como *schedule* III, ou seja, de uso terapêutico reconhecido e baixo potencial para causar dependência, o que autoriza sua dispensação mediante apresentação de receita médica (PAMPLONA, 2014).

No Brasil, a repressão contra o uso da maconha teve início na década de 1930, sendo que os primeiros registros de prisões pelo comércio ilegal dessa droga datam de 1933. Em 1938, o Decreto-Lei n. 891 do Governo Federal proibiu totalmente o plantio, cultivo, colheita e exploração por particulares da maconha, em todo território nacional (BRASIL, 1938; OBID, 2015).

Atualmente, a política nacional sobre drogas é comandada pela Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas – Senad, criada pela Medida Provisória n. 1.669/1998 e,

posteriormente, transferida para a estrutura do Ministério da Justiça pelo Decreto n. 7.426/2011, ao qual também se encontram vinculados o Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas – Conad e a gestão do Fundo Nacional Antidrogas – Funad (BRASIL, 1998a, 2011).

Vinculado ao Senad encontra-se o Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas – OBID, lançado em 2002 durante a Semana Nacional Antidrogas. Esse órgão tem como objetivo reunir e coordenar o conhecimento disponível sobre drogas para fundamentar o desenvolvimento de programas e intervenções dirigidas à redução de demanda e oferta de drogas (OBID, 2015).

De acordo com o Decreto 5.912/2006, que regulamenta a Lei n. 11.343/2006, a qual trata das políticas públicas sobre drogas, compete ao Ministério da Justiça articular e coordenar as atividades de repressão da produção não autorizada e do tráfico ilícito de drogas, sendo que o órgão executivo dessas atividades é o Departamento de Polícia Federal (BRASIL, 2006).

Já a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, criada pela Lei n. 9.782/1999, é a agência reguladora responsável por fazer cumprir a legislação relativa ao controle sanitário dos estoques, produções, importações, exportações, consumos e perdas das substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sujeitas a controle especial, bem como os medicamentos que as contenham (BRASIL, 1999).

Estas substâncias constam das listas anexas à Portaria SVS/MS n. 344/1998, as quais são publicadas e atualizadas pela Anvisa, sendo elas as seguintes: “A1” (substâncias entorpecentes), “A2” (substâncias entorpecentes de uso permitido somente em concentrações especiais), “A3” (substâncias psicotrópicas), “B1” (substâncias psicotrópicas), “B2” (substâncias psicotrópicas anorexígenas), “C1” (outras substâncias sujeitas a controle especial), “C2” (substâncias retinóicas), “C3” (substâncias imunossupressoras), “C4” (substâncias antirretrovirais), “C5” (substâncias anabolizantes), “D1” (substâncias precursoras de entorpecentes e/ou psicotrópicos), “D2” (insumos

químicos utilizados como precursores para fabricação e síntese de entorpecentes e/ou psicotrópicos), “E” (plantas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas), “F1” (substâncias de uso proscrito no Brasil – entorpecentes) e “F2” (substâncias de uso proscrito no Brasil – psicotrópicas) (BRASIL, 1998b).

Recentemente, por meio da Resolução-RDC n. 3, de 26/1/2015, que atualizou o Anexo I da Portaria SVS/MS n. 344/1998, a Anvisa incluiu o canabidiol (CBD) na lista “C1”, ou seja, de substâncias sujeitas a controle especial, excetuando-o, portanto, da lista de substâncias proscritas. No entanto, o tetrahidrocanabinol (THC) continua classificado na lista de substâncias psicotrópicas proscritas “F2”, bem como a *Cannabis sativa* permanece na lista “E” de plantas proscritas (ANVISA, 2015a).

A decisão foi fundamentada nas evidências científicas de que a substância, isoladamente, não está associada a dependência, além das possibilidades terapêuticas do CBD. A agência reguladora considera que a medida pode incentivar a pesquisa dessa substância, favorecendo o desenvolvimento e registro de medicamento contendo canabidiol como princípio ativo, em território nacional. Além disso, entende-se que o enquadramento do CBD na lista “C1” pode ter efeito na disposição dos profissionais de saúde em utilizar a substância como recurso quando a avaliação médica apontar essa necessidade, tendo em vista que seu uso no país não é mais considerado ilegal (ANVISA, 2015b).

Dessa forma, há que se considerar as implicações para a saúde e também para a segurança pública decorrentes da utilização de produtos contendo canabidiol, ante a possibilidade de que eles também contenham outros canabinoides, como o THC, que continua relacionado na lista “F2” de substâncias proscritas, da Portaria SVS/MS n. 344,/1998. De acordo com a Anvisa, inclusive, os produtos derivados da *Cannabis sativa L.* atualmente disponíveis no mercado contêm em sua composição outros canabinoides que continuam proibidos no país, entre eles o THC (ANVISA, 2015b).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O principal desafio do uso da maconha para o tratamento de doenças é encontrar uma forma de balancear seus efeitos benéficos com os efeitos adversos, os quais, conforme discutido neste trabalho, são observáveis com o uso crônico e em doses altas. Isso indica que ainda existe um caminho a ser percorrido no sentido de comprovar cientificamente a eficácia e segurança terapêutica dos medicamentos formulados à base de *Cannabis sp.*

Considerando que extratos de *Cannabis sativa* contêm um complexo de substâncias, incluindo canabinoides diversos, deve-se ressaltar a importância do desenvolvimento de meios alternativos à extração direta a partir da planta de maconha para a produção do CBD, como a síntese química, no sentido de garantir o acesso a medicamentos contendo exclusivamente esse princípio ativo, ou seja, o CBD em sua forma pura.

Paralelamente, é importante a elaboração e validação de metodologias para análise química dos produtos importados e os que futuramente poderão ser produzidos no Brasil, visando identificar a presença de outros canabinoides e contribuir para o controle dessas substâncias proscritas.

Conclui-se que ainda são necessários amplos debates, além de um maior aprofundamento das pesquisas científicas sobre o assunto, no sentido de alcançar um maior grau de consciência sobre a importância dessa alternativa terapêutica para os casos de pacientes refratários a outros recursos disponíveis. A partir do aprimoramento dessa discussão é que será possível a mudança de atitudes, pensamentos e leis, tudo em favor da proteção à saúde de todos os doentes envolvidos.

REFERÊNCIAS

ALVES, A. O.; SPANIOL, B.; LINDEN, R. Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. **Rev Psiq Clín**, v. 39, n. 4, pp. 142-148, 2012.

ANVISA. Resolução-RDC n. 3, de 26 de janeiro de 2015. Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e dá outras providências. Brasília, DF, 28 Jan 2015a.

ANVISA. Canabidiol é reclassificado como substância controlada. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2015/canabidiol+e+reclassificado+como+substancia+controlada>> Acesso em 18 mar 2015b.

BONFÁ, L.; VINAGRE, R. C. O.; FIGUEIREDO, N. V. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Rev Bras Anestesiol**, v. 58, n. 3, Jun 2008.

BORDIN, D. C.; MESSIAS, M.; LANARO, R.; CAZENAVE, S. O. S.; COSTA, J. L. Análise forense: pesquisa de drogas vegetais interferentes de testes colorimétricos para identificação dos canabinoides da maconha (*Cannabis sativa L.*). **Quim Nova**, v. 35, n. 10, Set 2012.

BRASIL. Decreto-Lei n. 891, de 25 de novembro de 1938. Aprova a Lei de Fiscalização de Entorpecentes. Rio de Janeiro, RJ, 31 Dez 1938.

BRASIL. Medida Provisória n. 1.669, de 19 de junho de 1998. Altera a Lei nº 9.649, de 27 de maio de 1998 que dispõe sobre a organização da Presidência da República e dos Ministérios, e dá outras providências. Brasília, DF, 22 Jun 1998a.

BRASIL. Portaria SVS/MS n. 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Brasília, DF, 31 Dez 1998b.

BRASIL. Lei n. 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília, DF, 27 Jan 1999.

BRASIL. Decreto n. 5.912, de 27 de setembro de 2006. Regulamenta a Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, que trata das políticas públicas sobre drogas e da instituição do Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - SISNAD, e dá outras providências. Brasília, DF, 28 Set 2006.

BRASIL. Decreto n. 7.426, de 7 de janeiro de 2011. Dispõe sobre a transferência da Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, do Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas - CONAD e da gestão do Fundo Nacional Antidrogas - FUNAD do Gabinete de Segurança Institucional da Presidência da República para o Ministério da Justiça, bem como sobre remanejamento de cargos para a Defensoria Pública da União. Brasília, DF, 10 Jan 2011.

CRIPPA, J. A. S.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E. C. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 32, n. 1, Mai 2010.

HALL, W.; DEGENHARDT, L. Adverse health effects of non-medical *cannabis* use. **Lancet**, v. 374, pp. 1383-1391, 2009.

HOWLETT, A. C. The cannabinoid receptors. **Prostaglandins & other Lipid Mediators**, v. 68-69, pp. 619-631, 2002.

JUNGERMAN, F. S.; LARANJEIRA, R.; BRESSAN, R. A. Maconha: Qual a amplitude de seus prejuízos? **Rev Bras Psiquiatr**, v. 27, pp. 5-6, 2005.

KALANT, H. Medicinal use of *cannabis*: history and current status. **Pain Res Manag**, v. 6, pp. 80-91, 2001.

KALANT, H. Adverse effects of *cannabis* on health: an update of the literature since 1996. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 28, pp. 849-863, 2004.

MARTIN-SANTOS, R.; CRIPPA, J. A.; BATALLA, A.; BHATTACHARYYA, S.; ATAKAN, Z.; BORGWARDT, S.; ALLEN, P.; SEAL, M.; LANGOHR, K.; FARRE, M.; ZUARDI, A. W.; MCGUIRE, P. K. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. **Current pharmaceutical design**, v. 18, pp. 4966-4979, 2012.

OBID. Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas. Disponível em: <<http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/index.php>> Acesso em 17 Jun 2015.

PAMPLONA, F. A. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de *Cannabis*? **Rev Biol**, v. 13, n. 1, Mai 2014.

PIERRE, J. M. *Cannabis*, synthetic cannabinoids, and psychosis risk: what the evidence says. **Curr Psychiatry**, v. 10, n. 9, pp. 49-58, 2011.

RADWAN, M. M.; ELSOHLI, M. A.; SLADE, D.; AHMED, S.A.; WILSON, L.; EL-ALFY, A. T.; KHAN, I.A.; ROSS, S.A. Non-cannabinoid constituents from a high potency *Cannabis sativa* variety. **Phytochemistry**, v. 69, pp. 2627-2633, 2008.

RIBEIRO M.; MARQUES, A. C. P. R.; LARANJEIRA, R. Abuso e dependência da maconha. **Rev Assoc Med Bras**, v. 51, pp. 247-249, 2005.

RUSSO, E. B.; JIANG, H. E.; LI, X.; SUTTON, A.; CARBONI, A.; DEL BIANCO, F.; MANDOLINO, G.; POTTER, D. J.; ZHAO, Y. X.; BERA, S.; ZHANG, Y. B.; LU, E. G.; FERGUSON, D. K.; HUEBER, F.; ZHAO, L. C.; LIU, C. J.; WANG, Y. F.; LI, C. S. Phytochemical and genetic analyses of ancient *cannabis* from Central Asia. **Journal of experimental botany**, v. 59, pp. 4171-4182, 2008.

SEMPLE, D. M.; MCINTOSH, A. M.; LAWRIE, S. M. *Cannabis* as a risk factor for psychosis: systematic review. **J Psychopharmacol**, v. 19, n. 2, pp. 187-194, 2005.

UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. Drogas: marco legal. Disponível em: <<http://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/drogas/marco-legal.html>> Acesso em 17 Jun 2015.

ZUARDI, A. W. História da *cannabis* como medicamento: uma revisão. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 28, n. 2, 2006.

ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C. *Cannabis sativa*: a planta que pode produzir efeitos indesejáveis e também tratá-los. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 32, n. 1, Mai 2010.