

Quais são e pra que servem os medicamentos à base de *Cannabis*?

Cannabis-based medicine: what is it good for?

Fabricio A. Pamplona

D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, Brasil

Contato: fabriciopamplona@gmail.com;
fabricio.pamplona@idor.org

Resumo. A *Cannabis* possui compostos com propriedades terapêuticas observadas em diferentes contextos. Alguns produtos à base de *Cannabis* já estão disponíveis no mercado internacional. Aqui iremos destacar as preparações que já estão em uso, para os quais há sólidas evidências científicas incluindo canabinoides de origem natural, sintéticos e extratos vegetais. O grande desafio é encontrar um equilíbrio entre os efeitos benéficos da *Cannabis* e os efeitos adversos, que podem ocorrer em uso crônico e altas doses. Apesar da similaridade de eficácia com os produtos farmacêuticos, a maconha fumada não é bem aceita por pacientes que não fazem uso recreativo. O produto herbal tende a ser preferido por usuários com experiência recreacional prévia. Neste caso, deve-se optar pela vaporização, para evitar os danos causados pela fumaça. Considerando um equilíbrio entre custo, eficácia e garantia de qualidade, os extratos padronizados parecem ser a melhor opção atualmente disponível.

Palavras-chave. *Maconha; Cannabis; Canabinoide; Sativex; Δ^9 -THC; CBD; Canabidiol; Dronabinol; Esclerose múltipla; Dor.*

Abstract. The *Cannabis* is constituted by compounds with therapeutic properties, observed in distinct contexts. Some *Cannabis*-based products are already available in the international market, and here we will highlight those already in use, which are supported by solid scientific evidence, including phytocannabinoids, synthetic cannabinoids and herbal extracts. The biggest challenge is to balance the beneficial effects of *Cannabis* and the potential adverse effects, which may happen after chronic high-dose use. Despite the equivalent efficacy, smoked *Cannabis* is not well tolerated by patients without previous recreative use. On the other hand, the herbal product is preferred by recreative users that become patients. In this case, one should vaporize the plant, to avoid the harms caused by the smoke. Considering cost-effectiveness, therapeutic efficacy and quality control, the standardized herbal extracts seem to be the best option, so far available.

Keywords. *Hemp; Cannabis; Cannabinoid; Sativex; Δ^9 -THC; CBD; Canabidiol; Dronabinol; Multiple sclerosis; Pain.*

Introdução

Apesar de ser conhecida há milênios, foi somente nas últimas décadas que a ciência realizou avanços palpáveis na compreensão de uma das plantas mais antigas conhecidas pela humanidade, a *Cannabis sativa*. É desta planta que se obtém as preparações psicoativas herbais conhecidas como maconha e haxixe. Além do uso como psicoativo, plantas do gênero *Cannabis* já foram úteis em diversos segmentos, incluindo a manufatura têxtil por suas fibras naturais de alta resistência. Segundo um estudo arqueológico, há evidência de que a *Cannabis* era uma planta conhecida há mais de 4 mil anos na Ásia (Russo et al., 2008). Esta planta era possivelmente cultivada e utilizada como recurso terapêutico pelos curandeiros ancestrais. Depois disso, no século passado, a tintura de *Cannabis* constava na farmacopeia portuguesa, e inclusive nas primeiras edições da brasileira, onde se tinha acesso detalhado aos processos de preparação desta forma farmacêutica, contendo princípios ativos da *Cannabis*. No século 19, o uso de tinturas e extratos de *Cannabis* era amplamente disseminado na Europa e América do Norte, em grande parte pela contribui-

ção do médico irlandês Dr. Willian B. O'Shaugnessy e do psiquiatra francês Jacques-Joseph Moreau, que haviam descoberto este medicamento em uma de suas inúmeras viagens ao Oriente. No início do século 20, vários laboratórios farmacêuticos produziam medicamentos à base de *Cannabis*, incluindo os gigantes Merck (Alemanha), Bristol-Meyers Squibb (Estados Unidos) e Eli-Lilly (Estados Unidos) (Fankhauser, 2002). Décadas mais tarde, apesar do uso milenar da *Cannabis*, inúmeras restrições legais limitaram o uso medicinal das tinturas nos Estados Unidos, com retirada oficial da farmacopeia na edição de 1941 com consequente eliminação do arsenal terapêutico dos médicos ocidentais (Grinspoon and Bakalar, 1993).

O tratado internacional conhecido como “Convenção Única de Drogas Narcóticas” da publicado em 1961 pela Organização das Nações Unidas (ONU), implementada nos Estados Unidos pelo “Ato de Substâncias Controladas”, de 1970, concedeu ao *Drug Enforcement Administration* (DEA) e ao *Food and Drug Administration* (FDA) a responsabilidade de identificar quais substâncias eram

Recebido: 02mai14

Aceito: 26set14

Publicado: 13nov14

Revisado por Zé
Henrique Targino
e Anônimo

autorizadas ou proscritas, conforme classificação em schedules I, II e III. A proibição trouxe consequências bastante negativas para o recém-iniciado estudo das propriedades medicinais da *Cannabis* pela ciência ocidental, que havia sido impulsionada pela descoberta do princípio ativo Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) no início da década de 70 (Gaoni and Mechoulam, 1971). Hoje em dia está cada vez mais claro que a classificação da *Cannabis* e seus derivados como “*schedule I*”, ou seja, sem utilidade terapêutica e com potencial de causar dependência, não se sustenta em sólidas evidências científicas (Baker et al., 2003). Curiosamente, apesar do THC ter sido considerado *schedule I*, seu derivado sintético conhecido como dronabinol (Marinol®) foi classificado como *schedule III* (uso terapêutico reconhecido e baixo potencial para causar dependência), com dispensação mediante apresentação de receita médica.

Há fortes indícios de que este período obscuro da história médica e científica da *Cannabis* esteja sendo paulatinamente superado, com diversos países reconhecendo seu uso terapêutico, apesar da resistência das organizações médicas mais tradicionais. Alguns países mais liberais, ou quem sabe pragmáticos, estão tomando as rédeas do processo de regulamentação do seu uso, inclusive recreativo. Uruguai e Argentina são excelentes exemplos na América do Sul. Curiosamente, os Estados Unidos, que lideraram a campanha pela proibição, através da proclamação da “Guerra às Drogas”, hoje aceita o uso medicinal em diversos estados e o uso recreativo em pelo menos dois estados, na data de elaboração deste texto. Estes números podem se alterar em breve, já que as transformações neste campo têm ocorrido de maneira bastante veloz. O Brasil, pátria de alguns pesquisadores de relevância mundial na pesquisa em canabinoides, está recentemente entrando nesta discussão, com a autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a importação dos extratos padronizados produzidos por indústrias farmacêuticas internacionais para tratar de casos graves de epilepsia, refratários aos tratamentos tradicionais (ANVISA, 2014). Aneleticamente, reconhece-se que os extratos padronizados com alto teor de canabidiol (CBD) conseguem reduzir drasticamente a frequência e a severidade das convulsões, sendo utilizado inclusive em pacientes infantis (Hughes, 2013). Recomenda-se a leitura do artigo de revisão sobre a história da *Cannabis* como medicamento escrita por Antonio Zuardi para os interessados no tema (Zuardi, 2006).

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 esti-

mulação 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 (Radwan et al., 2008).

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 (Varvel et al., 2005), 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 (Crippa et al., 2004, Bhattacharyya et al., 2010, Bergamaschi et al., 2011a), 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 (Fadda et al., 2004). Por este motivo, estratégias farmacológicas mais modernas tem 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 600 mg não foi diferente do placebo nos parâmetros mencionados, e foi considerado seguro e bem tolerado (Martin-Santos et al., 2012).

A seguir, iremos explorar a utilização dos canabinoides em maior profundidade, considerando os potenciais terapêuticos já confirmados pela medicina, e os produtos comercialmente disponíveis para uso médico. O grande desafio do uso medicinal da *Cannabis* é encontrar uma forma de balancear seus usos terapêuticos benéficos com os efeitos adversos, que são observáveis com o uso crônico, em doses altas (Ashton, 2001). No próximo tópico, fica claro que é possível obter doses terapêuticas diárias de *Cannabis* na faixa de 30 mg de THC, onde podem ocorrer efeitos adversos similares aos de ansiolíticos benzodiazepínicos (tontura, baixa concentração, dificuldade em pilotar máquinas) enquanto que efeitos adversos mais graves associados a crise de abstinência (irritabilidade, alteração de humor e sono, perda de apetite) estão associados ao uso crônico (uso diário por pelo menos 20 dias) em faixas de dose cerca de 5 a 6 vezes maiores (150 - 180 mg) (Ashton, 2001).

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 regulação fina dos receptores, e extratos padronizados contendo fitocannabinoides (Baker et al., 2003, Di Marzo et al., 2004, Pamplona and Takahashi, 2012). 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 fitocannabinoides, sugerimos (Izzo et al., 2009, Hill et al., 2012). O objetivo deste artigo é destacar as preparações que já estão em uso por pacientes, sob cuidados médicos, para os quais há sólidas evidências da utilidade clínica dos canabinoides (Grotenhermen and Muller-Vahl, 2012).

Notavelmente, 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 (Gadde and Allison, 2006). De fato, a eficácia terapêutica do medicamento era muito boa, com resultados

duradouros, comparado aos outros medicamentos disponíveis (Gadde e Allison, 2006). 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. Foram relatados diversos efeitos colaterais graves, incluindo depressão e tentativas de suicídio, o que resultou na retirada do produto do mercado (European_Medicines_Agency, 2008, 2009). Uma outra experiência mais bem sucedida, foi a de utilizar uma versão sintética do THC conhecido como dronabinol (Marinol®) e sua variação estrutural nabilona (Cesamet®) para ativar diretamente os receptores CB1. Ambas as preparações são autorizadas para o alívio das náuseas causadas pela quimioterapia no tratamento do câncer, além de aumentar o apetite em pacientes anoréxicos (FDA, 2004). Elas tem sido bem sucedidas e constituem estratégias clinicamente disponíveis desde a década de 70. Para reconhecer o potencial terapêutico do dronabinol e da nabilona, ambas moléculas foram classificadas como Schedule III no FDA dos Estados Unidos, o que permite sua comercialização com prescrição médica (FDA, 1974).

É curioso, no entanto, que apesar do THC sintético ter seu potencial terapêutico reconhecido, o THC de origem vegetal (fitocannabinoides, essencialmente a mesma molécula) e a própria planta *Cannabis* (constituída majoritariamente do princípio ativo THC) tenham continuado como *Schedule I*, ou seja, sem potencial terapêutico reconhecido e de comercialização proibida (FDA, 1974). É de se notar, por exemplo, que o análogo sintético do THC, nabilona, produz isoladamente mais efeitos indesejados do que a maconha fumada (Ware and St Arnaud-Trempe, 2010). Por outro lado, na Holanda, desde 2003 uma linhagem padronizada de *Cannabis* conhecida como Bedrocan® era fornecida por farmácias autorizadas e inicialmente indicada para vômitos associados à quimioterapia, perda de peso e dor neuropática associado ao HIV/AIDS (Haney et al., 2005, Ellis et al., 2009). Variedades de Bedrocan® já foram estudadas com resultados positivos em dor crônica, glaucoma, esclerose múltipla (Zajicek et al., 2005, Nucci et al., 2008, Ware et al., 2010). Estudos epidemiológicos tem mostrado que cerca de 10 a 15% dos pacientes com dor crônica usam maconha para reduzir a dor, melhorar o humor e a qualidade do sono (Ware et al., 2003). O Bedrocan® é basicamente uma maconha padronizada, que os pacientes podem fumar, vaporizar, ou usar na preparação de comestíveis de base oleosa (manteigas, por exemplo). Para administração por via pulmonar, sugere-se evitar a inalação de fumaça, substituindo o uso de cigarros de maconha pela utilização de vaporizadores, que pela regulação da temperatura a que submetem a maconha (cerca de 250°C), maximizam a volatilização de compostos canabinoides, sem produzir grande parte dos compostos cancerígenos associados à combustão. O vaporizador mantém a mesma farmacocinética do THC no plasma, com significativa redução da quantidade de CO inalado (Abrams et al., 2007). A concentração de THC nas variedades comercializadas pela Bedrocan vão de 14% (para uso vaporizado) a 24% (para produção de extratos e comestíveis). Há também uma variedade Bediol, contendo 6% de THC e 8% de CBD, além de Bedrolite, praticamente sem THC e com 9% de CBD (Bedrocan, 2014).

Mais recentemente, foram desenvolvidos extratos medicinais padronizados de *Cannabis*, com concentrações conhecidas

CONHEÇA OS MEDICAMENTOS DE AÇÃO CANABINOIDE DISPONÍVEIS PARA USO TERAPÊUTICO

ORIGEM DO PRODUTO



Figura 1. Diferentes classes de medicamentos com ação canabinoide que estão ou já estiveram disponíveis no mercado para uso terapêutico. Em verde, os medicamentos de origem extritamente vegetal, sendo na forma natural ou de extrato padronizado. Os medicamentos estão descritos pelas suas classes, sem mencionar nomes genéricos ou marcas, visto que há mais de uma marca ou fabricante, e podem até mesmo serem preparados de forma “caseira”. Em vermelho, os medicamentos de origem exclusivamente sintética, ainda que inspirados em moléculas de origem vegetal. Dronabinol é o nome genérico do THC sintético comercializado como Marinol, rimonabant é o nome genérico do antagonista canabinóide sintético comercializado como Acomplia. Ícones retirados do site “The Noun Project” (thenounproject.com) sob licença Creative Commons.

de THC e CBD, os dois fitocannabinóides 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 (Wade et al., 2003, Barnes, 2006, Bergamaschi et al., 2011b, Martin-Santos et al., 2012). Sabe-se que o CBD balanceia efeitos adversos do THC, por exemplo, no que tange ao prejuízo de memórias declarativa (Fadda et al., 2004), um efeito adverso típico do princípio ativo da *Cannabis* (Hart et al., 2002). O CBD também reduz a susceptibilidade à psicose (Zuardi et al., 2012). Além disso, fitoterápicos à base da *Cannabis* podem se beneficiar dos potenciais efeitos dos outros compostos canabinóides e não canabinóides 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 (Carlini et al., 1974, Fairbairn and Pickens, 1981). Da mesma maneira, 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 (Russo, 2011). Há relatos anedóticos que o THC sintético provoque mais efeitos disforicos do que a maconha (Calhoun et al., 1998). 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 canabinóides presentes nas variedades de *Cannabis* selecionadas pelos autores do estudo (Ilan et al., 2005). Para uma descrição detalhada do perfil farmacológica da mistura de THC/CBD sobre o THC puro, leia (Russo and Guy, 2006).

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 (Vaney et al., 2004). 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 sub-ótimas de THC, além da pobre caracterização dos componentes químicos e baixo rigor no controle de qualidade

do medicamento (Killestein et al., 2002). 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 (Barnes, 2006). Por ser de origem hidro-alcoólica, é comum haver irritação temporária do local de aplicação (Scully, 2007), e uma quantidade considerável dos pacientes relata efeitos similares ao da maconha, mas com duração bem mais curta (Killestein et al., 2002, Vaney et al., 2004). Seu uso foi considerado clinicamente relevante no tratamento de dores neuropáticas decorrentes da esclerose múltipla (Barnes, 2006). Em um estudo de Fase III, aproximadamente 47% dos pacientes atingiram melhora clinicamente significativa na espasticidade relacionada à esclerose múltipla após 4 semanas de tratamento com Sativex®. Uma grande porcentagem destes pacientes melhorou acima de 30% da linha de base após 16 semanas de tratamento (Novotna et al., 2011). Este uso clínico é amparado por evidências anedóticas dos pacientes (Consroe et al., 1997), dados pré-clínicos (Baker et al., 2000) e estudos prévios de Fase II (Killestein et al., 2002, Wade et al., 2003). Uma meta-análise reunindo os dados de 298 pacientes tratados com extratos de *Cannabis* padronizados confirmou a eficácia dos canabinoides no tratamento das dores neuropáticas e dores associadas à esclerose múltipla (dados combinados). Não há evidências de que o Sativex® tenha sido abusado pelos pacientes que o utilizaram clinicamente, sendo que uma leve tontura foi o efeito adverso mais relatado (Iskedjian et al., 2007). A Fig1 ilustra as diferentes classes de medicamentos com ação canabinoide que já estão ou estiveram disponíveis no mercado para uso terapêutico.

Uso médico, recreativo e panorama global da legislação

Após cerca de 50 anos da “Convenção Única de Drogas Narcóticas” que proibiu seu porte, consumo e comercialização, a *Cannabis* é reconhecida como a droga ilícita mais usada no mundo (Di Forti et al., 2007). Hoje em dia, há críticas severas quanto à lógica utilizada na época para classificação das substâncias psicoativas em lícitas e ilícitas, arbitrária e sem relação com o potencial destas substâncias em causar danos ao indivíduo que as usa, ou aos outros em seu contexto social (Nutt et al., 2007). A escala proposta por David Nutt a partir da avaliação objetiva de psiquiatras, sugere divergências em relação à classificação arbitrária utilizada na convenção da ONU. Considerando o prejuízo

físico ao indivíduo, prejuízo social aos familiares/comunidade e potencial de causar dependência, substâncias ilícitas como a heroína, crack, cocaína e meta-anfetamina foram classificadas como de alto risco. No entanto, maconha, ecstasy e LSD foram classificadas abaixo de substâncias hoje consideradas lícitas, como álcool e tabaco. De fato, neste estudo, o álcool foi considerado a substância mais potencialmente danosa, principalmente considerando-se os danos causados aos outros (Nutt et al., 2010). Não é novidade para ninguém que o consumo abusivo de álcool está diretamente relacionado com acidentes graves de trânsito, violência doméstica, entre outras consequências danosas (Reichenheim et al., 2011).

Considerando os canabinoides, objeto de discussão deste estudo, 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 sensibilidade e aumentaram a tolerância à dor em humanos (comparado com placebo em um estudo randomizado, duplo cego, em condições controladas) (Cooper et al., 2013). 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 (Grotenhermen, 2003).

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 (Kalant, 2008). Por outro lado, o produto herbal tende a ser mais facilmente aceito, melhor tolerado e preferido por usuários com experiência recreacional prévia (Bostwick, 2012). Nestes casos, a vaporização é o método de administração recomendado para uso medicinal, a fim de se minimizar os efeitos adversos associados à fumaça (Abrams et al., 2007, Hall and Degenhardt, 2009). 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 (O'Connell and Bou-Matar, 2007). Estas limitações não ocorrem com os sprays de absorção pela mucosa oral.

Curiosamente, os mesmos efeitos colaterais que potencialmente limitam o uso médico da maconha fumada (prejuízo de memória de curto prazo, alteração na percepção de tempo, diminuição de foco, incoordenação motora e sedação, por

Tabela 1: Custo estimado de produtos canabinoides, em dólares (USD) ou euros (EUR) por miligrama de THC. Fonte: Boletim da Associação Internacional para Medicamentos Canabinoides (IACM), publicado em junho de 2010 e acessado em maio de 2014. ND: informação não disponível. (IACM, 2010).

Produto	Origem	Custo/mg de THC nos EUA	Custo/mg de THC na Europa
Bedrocan®	Herbal (in natura)	0,08 USD	0,05 EUR
Sativex®	Herbal (extrato)	0,76 USD	ND
THC-Pharm®	Herbal (extrato)	ND	0,36 EUR
Marinol®	Sintético	2,20 USD	0,80 EUR

exemplo) são exatamente as sensações apreciadas pelos usuários recreativos (Bostwick, 2012). Considerando o grupo atual de usuários de maconha medicinal, há uma grande parcela que já eram usuários recreacionais prévios. Em um estudo com usuários HIV positivos, 43% dos pacientes já eram usuários recreacionais antes de se automedicarem, e 80% do grupo assumiu também fazer uso recreacional após conhecerem os efeitos de estimulação do apetite, indução de sono e redução da ansiedade (Furler et al., 2004). A combinação de efeitos “prazerosos” e terapêuticos é um motivador para que os usuários tenham maior aderência ao tratamento (O’Connell and Bou-Matar, 2007), por outro lado, curiosamente, usuários de maconha medicinal tendem a consumir menos do que usuários recreacionais (Cohen, 2009).

Todos estes fatores nos levam a questionar se o usuário recreativo deva ser obrigado a utilizar um produto farmacêutico, mesmo se já tenha experiência prévia, boa tolerância e prefira utilizar a *Cannabis* na forma inalada. Um dos pontos que favorecem o uso de *Cannabis* herbal é o preço pago pela quantidade de THC ingerida. A principal desvantagem, é a possível dificuldade de se garantir a qualidade. De acordo com o fabricante Bedrocan, suas linhagens de plantas padronizadas possuem de 6% a 24% de THC, e cada grama de Bedrocan® é fornecido por 7,5 dólares americanos (USD), independente da concentração de THC (Bedrocan, 2014), gerando opções de compra que vão de cerca de 60 mg a 240 mg / grama de Bedrocan®, a um custo aproximado de 0,08 USD/mg de THC. Já o THC sintético (Dronabinol) custa para o usuário cerca de 2,20 USD/mg de THC nos Estados Unidos. O extrato padronizado Sativex na formulação de 10 ml contendo 243 mg de THC custa 185 USD, ou seja 0,76 USD/mg de THC. Em uma comparação direta, no mesmo país, o THC sintético (dronabinol) custa 0,80 EUR/mg, enquanto 1g de extrato herbal da THC Pharm contendo 630 mg de THC custa 225 EUR, equivalente a 0,36 EUR/mg de THC. O preço médio do produto herbal in natura Bedrocan® contendo 19% de THC é de 9 EUR, equivalente a 0,05 EUR/mg de THC. Esta pesquisa teve como fonte o site da IACM (*International Association for Cannabis-Based Medicine*), em post publicado em junho de 2010 (IACM, 2010). Ainda que os preços possam ter variado ao longo do tempo, a lógica que fica clara é que a *Cannabis* herbal (in natura) oferece um custo de THC substancialmente menor, comparado às outras alternativas, seja extrato padronizado ou composto sintético. Nas estimativas mais conservadoras, a diferença de custo para o usuário é da ordem de 5x (500%) em relação ao extrato e 15x (1.500%) em relação ao composto sintético. Esta relação de preço de venda provavelmente reflete os custos para produção e a tecnologia envolvida (síntese mais cara do que extração, que é mais cara do que o produto herbal).

No Brasil, o censo comum sobre a maconha ainda está associado aos produtos de baixa qualidade, possivelmente contaminados/adulterados e sem padronização fornecidos pelo tráfico. Se a maconha medicinal for uma alternativa ao alto custo dos produtos farmacêuticos, é necessário que se introduza no país linhagens isogênicas certificadas, com garantia de qualidade e concentrações conhecidas dos principais canabinoides, a exemplo do que acontece na Holanda. Nosso vizinho Uruguai deu recentes indicativos de que irá nesta direção, permitindo o cultivo da *Cannabis* para uso medicinal e recreativo (Palomo, 2013). Obviamente, não se deve restringir as alternativas tera-

pêuticas ao produto herbal inalado, uma vez que já sabemos que pacientes de maconha medicinal sem prévio uso recreativo tem preferência por produtos farmacêuticos industrializados. Neste caso, pelo custo e equilíbrio entre efeitos terapêuticos e adversos, deve-se optar por extratos padronizados. A via inalatória também não é recomendada para crianças ou adolescentes que necessitem fazer uso terapêutico de derivados de *Cannabis*, que podem optar por exemplo pelos sprays orais. Além disso, o período de neurodesenvolvimento em que se encontram é crítico para garantir uma maturação adequada dos processos cerebrais, e já se sabe que a maconha pode prejudicar este desenvolvimento (Grotenhermen, 2007). Neste caso, prefere-se o uso de extratos padronizados contendo altas concentrações de CBD, como recentemente observado em um caso emblemático de paciente infantil com epilepsia grave, conhecido como síndrome de Dravet (Young, 2013).

O ano de 2014 será marcado por um grande avanço no uso terapêutico de canabinoides em nosso país, uma vez que uma paciente infantil com epilepsia grave teve autorização para importação de CBD (Oliveira, 2014), e certamente será seguida por outros em condições similares. Até o momento da publicação deste artigo, 10 países já regulamentaram o uso terapêutico de canabinoides para alguma patologia, 21 estados americanos já aprovaram a mesma prática, e 2 estados (Colorado e Washington) regulamentaram inclusive o uso recreativo. Na América do Sul, o Uruguai autorizou o cultivo para uso recreativo e medicinal. É uma época de mudanças em todo o mundo, e o Brasil parece acompanhar esta tendência, em consonância com a grande tradição do país na pesquisa canabinoide, em nível internacional. Como mencionado no início deste artigo, há diversos outros compostos e estratégias terapêuticas sendo investigadas em âmbito experimental, e mais utilidades terapêuticas de canabinoides tem sido paulatinamente confirmadas pela ciência. Há uma grande esperança de que nos próximos anos, produtos focando o sistema endocanabinoide expandam o arsenal médico, com grande potencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, aliviando sintomas ainda não controlados pelas alternativas atualmente disponíveis.

Referências

- Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB, Jay C, Kelly ME, Benowitz NL. 2007. Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clinical pharmacology and therapeutics* 82:572-578.
- ANVISA (2014) Importação de medicamentos sem registro no Brasil. vol. 2014.
- Ashton CH. 2001. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 178:101-106.
- Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, Layward L. 2000. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* 404:84-87.
- Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. 2003. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet neurology* 2:291-298.
- Barnes MP. 2006. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert opinion on pharmacotherapy* 7:607-615.
- Bedrocan (2014) Bedrocan Varieties. vol. 2014.
- Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schroder N, Nardi AE, Martin-Santos R, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA. 2011a. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naive social phobia

- patients. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 36:1219-1226.
- Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. 2011b. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current drug safety* 6:237-249.
- Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C, CM OC, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK. 2010. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35:764-774.
- Bostwick JM. 2012. Blurred boundaries: the therapeutics and politics of medical marijuana. *Mayo Clinic proceedings* 87:172-186.
- Calhoun SR, Galloway GP, Smith DE. 1998. Abuse potential of dronabinol (Marinol). *Journal of psychoactive drugs* 30:187-196.
- Carlini EA, Karniol IG, Renault PE, Schuster CR. 1974. Effects of marijuana in laboratory animals and in man. *British journal of pharmacology* 50:299-309.
- Cohen PJ. 2009. Medical marijuana: the conflict between scientific evidence and political ideology. Part two of two. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy* 23:120-140.
- Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. 1997. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *European neurology* 38:44-48.
- Cooper ZD, Comer SD, Haney M. 2013. Comparison of the analgesic effects of dronabinol and smoked marijuana in daily marijuana smokers. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 38:1984-1992.
- Crippa JA, Zuardi AW, Garrido GE, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, Azevedo-Marques PM, Hallak JE, McGuire PK, Filho Busatto G. 2004. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29:417-426.
- Di Forti M, Morrison PD, Butt A, Murray RM. 2007. Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? *Current opinion in psychiatry* 20:228-234.
- Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. 2004. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nature reviews Drug discovery* 3:771-784.
- Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H, Atkinson JH. 2009. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 34:672-680.
- European_Medicines_Agency (2008) EMEA/537153/2008: Questions and answers on the recommendation to suspend the marketing authorisation of Acomplia (rimonabant)
- European_Medicines_Agency (2009) EMEA/39457/2009: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union.
- Fadda P, Robinson L, Fratta W, Pertwee RG, Riedel G. 2004. Differential effects of THC- or CBD-rich cannabis extracts on working memory in rats. *Neuropharmacology* 47:1170-1179.
- Fairbairn JW, Pickens JT. 1981. Activity of cannabis in relation to its delta⁹-trans-tetrahydro-cannabinol content. *British journal of pharmacology* 72:401-409.
- Fankhauser M. 2002. History of cannabis in Western Medicine. In: Cannabis and Cannabinoids (Grotenhermen, F. and Russo, E., eds), pp 37-51 New York: The Haworth Integrative Healing Press.
- FDA (1974) CFR - Code of Federal Regulations Title 21 (21CFR1308.13), vol. 9.
- FDA. 2004. NDA 18-651/S-021: Marinol capsules.
- Furler MD, Einarson TR, Millson M, Walmsley S, Bendayan R. 2004. Medicinal and recreational marijuana use by patients infected with HIV. *AIDS patient care and STDs* 18:215-228.
- Gadde KM, Allison DB. 2006. Cannabinoid-1 receptor antagonist, rimonabant, for management of obesity and related risks. *Circulation* 114:974-984.
- Gaoni Y, Mechoulam R. 1971. The isolation and structure of delta-1-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *Journal of the American Chemical Society* 93:217-224.
- Grinspoon L, Bakalar JB. 1993. *Marihuana: the forbidden medicine*. New Haven: Yale University Press.
- Grotenhermen F. 2003. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical pharmacokinetics* 42:327-360.
- Grotenhermen F. 2007. The toxicology of cannabis and cannabis prohibition. *Chemistry & biodiversity* 4:1744-1769.
- Grotenhermen F, Muller-Vahl K. 2012. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Deutsches Arzteblatt international* 109:495-501.
- Hall W, Degenhardt L. 2009. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 374:1383-1391.
- Haney M, Rabkin J, Gunderson E, Foltin RW. 2005. Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood. *Psychopharmacology* 181:170-178.
- Hart CL, Ward AS, Haney M, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. 2002. Comparison of smoked marijuana and oral Delta(9)-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology* 164:407-415.
- Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. 2012. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacology & therapeutics* 133:79-97.
- Hughes S (2013) FDA Approves Cannabis Extract Study in Pediatric Epilepsy. vol. 2014.
- IACM (2010) IACM Bulletin of 04 July 2010. Sativex now available in pharmacies., vol. 2014.
- Ilan AB, Gevins A, Coleman M, ElSohly MA, de Wit H. 2005. Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behavioural pharmacology* 16:487-496.
- Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. 2007. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Current medical research and opinion* 23:17-24.
- Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. 2009. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in pharmacological sciences* 30:515-527.
- Kalant H. 2008. Smoked marijuana as medicine: not much future. *Clinical pharmacology and therapeutics* 83:517-519.
- Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Kalkers NE, Van Loenen AC, Staats PG, Gorter RW, Uitdehaag BM, Polman CH. 2002. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 58:1404-1407.
- Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S, Allen P, Seal M, Langohr K, Farre M, Zuardi AW, McGuire PK. 2012. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Current pharmaceutical design* 18:4966-4979.
- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P. 2011. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex(R)), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of*

- Neurological Societies 18:1122-1131.
- Nucci C, Bari M, Spano A, Corasaniti M, Baggotta G, Maccarrone M, Morrone LA. 2008. Potential roles of (endo)cannabinoids in the treatment of glaucoma: from intraocular pressure control to neuroprotection. *Progress in brain research* 173:451-464.
- Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. 2007. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 369:1047-1053.
- Nutt DJ, King LA, Phillips LD. 2010. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 376:1558-1565.
- O'Connell TJ, Bou-Matar CB. 2007. Long term marijuana users seeking medical cannabis in California (2001-2007): demographics, social characteristics, patterns of cannabis and other drug use of 4117 applicants. *Harm reduction journal* 4:16.
- Oliveira M (2014) Justiça autoriza remédio derivado da maconha para menina com epilepsia., vol. 2014: G1.
- Palomo E (2013) Uruguai aprova uma lei inédita para regular o comércio de maconha. In: *El País* Montevideo.
- Pamplona FA, Takahashi RN. 2012. Psychopharmacology of the endocannabinoids: far beyond anandamide. *J Psychopharmacol* 26:7-22.
- Radwan MM, Elsohly MA, Slade D, Ahmed SA, Wilson L, El-Alfy AT, Khan IA, Ross SA. 2008. Non-cannabinoid constituents from a high potency Cannabis sativa variety. *Phytochemistry* 69:2627-2633.
- Reichenheim ME, de Souza ER, Moraes CL, de Mello Jorge MH, da Silva CM, de Souza Minayo MC. 2011. Violence and injuries in Brazil: the effect, progress made, and challenges ahead. *Lancet* 377:1962-1975.
- Russo E, Guy GW. 2006. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical hypotheses* 66:234-246.
- Russo EB. 2011. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology* 163:1344-1364.
- Russo EB, Jiang HE, Li X, Sutton A, Carboni A, del Bianco F, Mandolino G, Potter DJ, Zhao YX, Bera S, Zhang YB, Lu EG, Ferguson DK, Hueber F, Zhao LC, Liu CJ, Wang YF, Li CS. 2008. Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. *Journal of experimental botany* 59:4171-4182.
- Scully C. 2007. Cannabis; adverse effects from an oromucosal spray. *British dental journal* 203:E12; discussion 336-337.
- Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp E, Gattlen B, Hagen U, Schnelle M, Reif M. 2004. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler* 10:417-424.
- Varvel SA, Bridgen DT, Tao Q, Thomas BF, Martin BR, Lichtman AH. 2005. Delta9-tetrahydrocannabinol accounts for the antinociceptive, hypothermic, and cataleptic effects of marijuana in mice. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 314:329-337.
- Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. 2003. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical rehabilitation* 17:21-29.
- Ware MA, Doyle CR, Woods R, Lynch ME, Clark AJ. 2003. Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey. *Pain* 102:211-216.
- Ware MA, St Arnaud-Trempe E. 2010. The abuse potential of the synthetic cannabinoid nabilone. *Addiction* 105:494-503.
- Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, Gamsa A, Bennett GJ, Collet JP. 2010. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 182:E694-701.
- Wilkins MR. 2006. Cannabis and cannabis-based medicines: potential benefits and risks to health. *Clin Med* 6:16-18.
- Young S (2013) Marijuana stops child's severe seizure. *CNN International*.
- Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Ingram WM, Reilly SM, Nunn AJ, Teare LJ, Fox PJ, Thompson AJ. 2005. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 76:1664-1669.
- Zuardi AW. 2006. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr* 28:153-157.
- Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Bhattacharyya S, Atakan Z, Martin-Santos R, McGuire PK, Guimaraes FS. 2012. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Current pharmaceutical design* 18:5131-5140.