

CENTRO UNIVERSITÁRIO ATENAS

LORRANY ALEXYA FERNANDES NASCIMENTO

CANABINOIDES: Potencial farmacoterapêutico dos
canabinoides

Paracatu

2022

LORRANY ALEXYA FERNANDES NASCIMENTO

CANABINOIDES: potencial farmacoterapêutico dos canabinoides

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC II).

Área de concentração: Ciências farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Venâncio Símaro

Paracatu

2022

LORRANY ALEXYA FERNANDES NASCIMENTO

CANABINOIDES: potencial farmacoterapêutico dos canabinoides

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário UniAtenas, como requisito parcial para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC II).

Área de concentração: Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Venâncio Símaro

Banca Examinadora:

Paracatu – MG, 25 de maio de 2022.

Prof. Dr. Guilherme Venâncio Símaro
Centro Universitário Atenas.

Prof^a. Ma. Hellen Conceição Cardoso Soares
Centro Universitário Atenas.

Prof. Douglas Gabriel Pereira
Centro Universitário Atenas.

RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo mostrar algumas aplicações dos canabinoides na medicina e expor dificuldades para obtenção desses medicamentos por pacientes brasileiros. A *Cannabis sativa* popularmente conhecida como maconha, é uma planta rica em diversas substâncias, porém o destaque maior são os canabinoides THC e CBD que tem mostrado grande potencial terapêutico devido a sua capacidade de estimular receptores do organismo humano gerando uma resposta benéfica em algumas doenças neurológicas e neurodegenerativas que atualmente não possuem cura ou tratamento. O referencial teórico para esse trabalho foi retirado de artigos científicos depositados na base de dados Google Acadêmico, *Pub Med*, *Scielo* e em livros relacionados ao tema, pertencentes ao acervo do Centro Universitário Atenas – Paracatu, Minas Gerais.

As palavras-chave são: *Cannabis sativa*, Canabinoides, doenças neurológicas, comprovações, potencial farmacológico.

ABSTRACT

The present work aims to show some applications of cannabinoids in medicine and expose difficulties in obtaining these drugs by Brazilian patients. Cannabis sativa, popularly known as marijuana, is a plant rich in several substances, but the biggest highlight are the THC and CBD cannabinoids that have shown great therapeutic potential due to their ability to stimulate receptors in the human body, generating a beneficial response in some neurological diseases. and neurodegenerative disorders that currently have no cure or treatment. The theoretical framework for this work was taken from scientific articles deposited in the Google Scholar database, Pub Med, Scielo and in books related to the theme, belonging to the collection of the Athens University Center – Paracatu, Minas Gerais.

Keywords are: Cannabis sativa, Cannabinoids, neurological diseases, evidence, pharmacological potential

LISTA DE QUADROS

Quadro 1-Fármacos derivados dos canabinoides e seus usos terapêuticos.	17
Quadro 2- Vantagens dos canabinoides no tratamento da EM.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CBD	Canabidiol
EM	Esclerose múltipla
SUS	Sistema Único de Saúde
THC	Tetrahydrocannabinol
TRF	Tribunal Regional Federal
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 PROBLEMA DE PESQUISA	10
1.2 HIPÓTESES	11
1.3 OBJETIVOS	12
1.3.1 OBJETIVO GERAL	12
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	13
1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO	14
1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO	14
2 POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS CANABINOIDES	15
3 AÇÕES NA EPILEPSIA REFRATÁRIA, ESCLEROSE MÚLTIPLA E EFEITOS COLATERAIS DA QUIMIOTERAPIA	18
4 BARREIRAS PARA COMPROVAÇÃO E USO DE MEDICAMENTOS A BASE DE CANABINOIDES NO BRASIL	21
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

Historicamente, no Brasil, o uso de ervas e substâncias com ações calmantes, analgésicas e outros efeitos já se fazia presente no cotidiano de vida dos brasileiros. Apesar dos avanços em pesquisas que demonstram a efetividade do uso de tais substâncias, algumas, como os canabinóides, ainda apresentam usos limitados. Essa substância pode ser utilizada com fins medicinais, correspondendo a práticas milenares (SILVA *et al.*, 2018).

O uso dos canabinóides para fins terapêuticos é liberado em países como Estados Unidos, sendo um dos países mais avançados em relação regularização do uso medicinal, estima-se que em 2012 na Califórnia mais de 30mil pessoas usavam medicamentos à base de Canabinóides (CARNEIRO, 2018).

No Brasil ainda existe resistência na autorização e comprovações de medicamentos envolvendo canabinoides, em 2020 a RDC 335 foi publicada e revoga a RDC17/15, com a RDC 335 alguns aspectos foram alterados com intuito de facilitar a importação desses medicamentos, restringidos a formas orais e nasal. (MANGANELLI *et al.*, 2020).

Com o aumento da expectativa de vida e com os avanços da medicina a população idosa tem aumentado no Brasil estimando que passe de 5,1% para 14,2% até 2050, conseqüentemente, ocorre também um aumento na incidência de doenças neurológicas e neurodegenerativas (PIRES *et al.*; 2018).

Estudos recentes sugerem que esses canabinóides podem possuir um grande valor terapêutico no tratamento de diversas doenças. Sendo uma delas a doença de Parkinson, que ainda não possui um tratamento efetivo para todos os pacientes, uma vez que estes tratamentos, possuem efeitos adversos a longo prazo, além de perderem sua eficácia, surgindo assim, a necessidade de encontrar tratamentos e terapias alternativas (HONÓRIO *et al*, 2016).

Países como Austrália e Canadá tem utilizado os canabinoides em tratamentos dermatológicos em casos de doenças do sistema tegumentar que é formado pela pele e seus anexos. O sistema endocanabinoide interage com o homeostasia da pele e um desequilíbrio desse sistema envolvendo principalmente o receptor CB2, que está presente nas células periféricas e no sistema imune, podem interferir no crescimento e diferenciação das células, podendo gerar cicatrização anormal, fibroses, escleroses sistêmicas, estimular doenças como acnes, dermatites

e psicoríase. Estudos também mostram que estimulando o receptor CB1 o crescimento dos cabelos é favorecido, porque o canabinoide consegue retardar o alongamento da haste capilar, inibir proliferação de queratinócitos, produção de sebo e inflamações (SOARES *et al.*, 2022).

Um estudo realizado por Abrams *et al.*, no ano de 2020, com 23 pacientes com doença falciforme, afim de buscar efeitos analgésicos das substâncias nessa patologia. Outrossim, os pacientes inalaram *cannabis* vaporizada contendo 4,4% de THC e 4,9% de CBD mensalmente. Durante o estudo foi demonstrado que a *cannabis* consegue reduzir a dor e aumenta essa capacidade com o tempo de utilização da mesma, porém ainda não se sabe que efeitos nocivos podem ser causados com sua utilização em longos períodos (GOMES *et al.*, 2022).

Stout & Cimino (2014) realizaram estudos que apontaram uma capacidade de interação dos canabinoides com as enzimas do CYP450, podendo interferir de maneira indutiva ou inibitória a metabolização de outros fármacos. É possível que a *cannabis* afete a mesma zona de recompensa do álcool e opioides, mostrando chances de desenvolver tolerância e dependência a longo prazo, em casos de abstinência 61-96% dos pacientes tiveram sintomas como irritabilidade e alterações no sono, quando fumada a chance de desenvolver câncer de pulmão é equivalente ao do tabaco, pois possuem substâncias em comum, a carboxiemoglobina e alcatrão aumentam entre cinco e quatro vezes sua concentração tendo um terço retido nas vias respiratórias inferiores (HARTMANN, 2020).

Apesar de todos estudos e pesquisas, a aplicação de medicamentos à base de canabidiol ainda é delicada, pois necessita de mais conclusões sobre os efeitos adversos que podem ser provocados pela substância em humanos, além de existir a ilegalidade em solo brasileiro para algumas aplicações, sendo que mais debates e discussões são essenciais afim de promover a quebra de tabus e preconceitos em relação ao seu uso que está atrelado aos seus compostos químicos e não ao seu uso recreativo (NUNES *et al.*, 2017)

1.1 PROBLEMA DE PESQUISA

Qual o potencial farmacoterapêutico dos canabinoides?

1.2 HIPÓTESES

- a) Sugere-se que os extratos de canabinoides em concentrações específicas são eficientes para diminuição das crises epiléticas principalmente no que se refere a epilepsia refratária, também tem sido notado que os canabinoides possuem um grande potencial analgésico e redutor da resposta inflamatória causadas em doenças como a Esclerose Múltipla.
- b) Considera-se no Brasil a planta *Cannabis sativa* ilegal devido aos efeitos psicotrópicos causado por ela, além de estar inclusa na lista de controle de drogas da ONU, o que dificulta as pesquisas, estudos e comprovações dos seus potenciais farmacoterapêuticos.
- c) Acredita-se que os canabinoides tem sido promissores para o tratamento do alívio dos efeitos colaterais causados pela quimioterapia, sua alta propriedade antiémetica pode auxiliar na redução de náuseas, vômitos e equilibrar o sistema gastrointestinal dos pacientes, além de contribuir para o alívio da dor oncológica.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar estudo sobre as propriedades farmacológicas dos canabinoides, suas aplicações e apresentar as dificuldades para obtenção desses medicamentos no Brasil.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever os mecanismos que conferem aos canabinoides potenciais terapêuticos
- b) Abordar suas ações na epilepsia refratária, esclerose múltipla e tratamentos de efeitos colaterais da quimioterapia
- c) Expor os empecilhos para comprovação e uso dos medicamentos à base de canabinoides no Brasil.

1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Nas últimas décadas o Brasil tem passado por um período de transição demográfica, a população brasileira está envelhecendo cada vez mais, estima-se que até 2060 mais de um terço da população seja idosa, o que favorece o aumento das doenças neurológicas e neurodegenerativas como a Epilepsia e Esclerose múltipla. Estimativas revelam que no período de dezembro 2010 a dezembro de 2020, 51 mil casos de internações e 3 mil óbitos por essas doenças foram registrados, sendo que em 2019 teve maior índice de óbitos (PAZ *et al.*, 2021).

Diante desse cenário é imprescindível a busca por medicações que aumentem a qualidade de vida da população portadora de doenças neurológicas e neurodegenerativas, dentro os quais destaca-se os canabinoides. Essas substâncias têm se mostrado promissoras para o alívio e tratamento dessas doenças. Um ensaio realizado nos Estados Unidos com um *spray* oromucoso de CBD mostrou uma redução significativa dos espasmos e da dor causada pela Esclerose múltipla e a Canabidivarina (fitocanabinoide) teve comprovação da eficácia para redução de crises convulsivas causada na Epilepsia (FRAGUAS- SÁNCHEZ; TORRES-SUÁREZ, 2018).

Deste modo, o incentivo a pesquisa na área de produtos naturais é de extrema importância, para que desta forma, possa se ampliar o banco de dados a respeito dos efeitos farmacológicos, e de possíveis efeitos tóxicos relacionados aos canabinóides, tornando-o um fármaco seguro e eficaz.

1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO

A pesquisa desenvolvida no presente trabalho fundamenta-se em revisão bibliográfica do tipo descritiva e explicativa, visto que assume como propósito identificar fatores que determinam ou contribuem para ocorrência de fenômenos específicos. Embasando-se em livros e artigos, visa proporcionar maior compreensão sobre o tema abordado com o intuito de torná-lo mais explícito.

O referencial teórico foi retirado de artigos científicos depositados na base de dados Google Acadêmico, *Pub Med*, *Scielo* e em livros relacionados ao tema, pertencentes ao acervo do Centro Universitário Atenas – Paracatu, Minas Gerais. As palavras-chave utilizadas para a finalidade da busca são: *Cannabis sativa*, Canabinoides, doenças neurológicas, comprovações, potencial farmacológico.

1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO

O presente trabalho foi elaborado em 5 capítulos, o primeiro aborda a introdução do estudo, o problema de pesquisa, as hipóteses levantadas, o objetivo geral e específicos, justificativa de estudo, metodologia de estudo utilizada e estrutura de trabalho.

O segundo capítulo fala sobre os canabinoides e seu potencial terapêutico, abordando seus principais mecanismos de ação, receptores e o sistema endocanabinoide.

O terceiro capítulo aborda as ações dos canabinoides na Esclerose Múltipla, Epilepsia Refratária e alívio dos efeitos colaterais da quimioterapia.

O quarto capítulo aborda sobre as dificuldades para obtenção de medicamentos a base de canabinoides no Brasil, trazendo todas as legislações vigentes que regulamentam esses medicamentos.

2 POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS CANABINOIDES

Conhecida como maconha, a planta *cannabis sativa* pertence à família *Cannabaceae* e é uma planta com alto valor terapêutico, isso porque, ela é produtora de mais de 420 substâncias químicas, entre eles os canabinoides, há cerca de 61 tipos de canabinoides produzidos pela planta, mas os principais são o THC, sendo o composto responsável pelo efeito psicoativo podendo causar dependência e o CBD que não possui a atividade psicoativa por não estimular os receptores CB1 e CB2, mas é capaz de estimular outros sistemas podendo atuar em diversos receptores (MEDEIROS, 2020).

Os canabinoides são classificados em dois grupos: Endocanabinoides que são canabinoides produzidos pelo próprio organismo humano através do sistema endocanabinoide que é formado por 2 receptores CB1 e CB2, e a etanolamina araquidonoil, conhecida como anandamida, sendo o principal endocanabinoide, possui funções regulatórias importantes para o sistema nervoso central (SNC) e imunológico, E o segundo grupo corresponde aos canabinoides exógenos que são substâncias derivadas da planta *Cannabis Sativa* e compostos sintéticos baseados nessas substâncias capazes de estimular os receptores canabinoides (CB1 e CB2) os principais canabinoides exógenos são o Delta-9-tetraidrocanabidiol (THC) e o Canabidiol (CBD) (NEVES, 2020).

Os receptores CB1 são principalmente encontrados em regiões do SNC relacionadas ao comportamento, como nos ramos de nervos, amígdalas e hipotálamo, a ação analgésica dos canabinoides está associada a estimulação desse receptor nos ramos dos nervos reduzindo a propagação da dor, já os receptores CB2 são encontrados em células do sistema imune e sistema nervoso periférico e reduzem inflamação e dor quando estimulados (RABELO *et al.*, 2019)

O potencial farmacoterapêutico dos canabinoides é amplo, e pode ser explicado pela importância do sistema endocanabinoide do organismo humano. Evidências atuais mostram a utilização dos canabinoides no tratamento de náuseas e vômitos associados a quimioterapia, dor, rigidez muscular da esclerose múltipla, e recentemente na epilepsia (ROSADO, 2015).

Justifica-se as aplicações medicinais dos canabinoides pelo modo que ele age dentro do organismo humano, após a administração sendo sintético ou natural, o THC passa pelo metabolismo de primeira passagem e é distribuído pelo o organismo,

tendo maior afinidade em tecidos mais vascularizados como cérebro, rins e fígado, ao sofrer a metabolização ele é transformado em 11-hidroxi-delta-9-tetra-hidrocannabinol, composto capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e chegar ao Sistema Nervoso Central, e lá ativa receptores que podem inibir ou estimular a abertura de canais de cálcio/potássio alterando assim a liberação de neurotransmissores, por isso apesar dos canabinoides terem efeitos em outros sistemas ou órgãos, a sua principal ação se dá no Sistema Nervoso Central (FORTUNA,2017).

Estão sendo realizados estudos acerca do benefício do uso de CBD no tratamento e pós contaminação por covid-19, por ter ação no sistema imune, agindo como modulador, inibindo citocinas inflamatórias e estimulando citocinas anti-inflamatórias. Tais resultados abrem a possibilidade de sua utilização na doença, buscando reduzir as citocinas liberadas durante a infecção, outra probabilidade de uso seria enxaguantes bucais com alto teores de CBD, que agiria reduzindo a ACE2 (receptor da enzima conversora de angiotensina 2) na cavidade bucal, mas ainda é necessário mais pesquisas e evidencias que comprovem tais atuações no tratamento da covid-19 (PEREIRA *et al.*, 2022).

Pesquisas tem mostrado que os canabinoides também possuem efeitos benéficos em neoplasias e em seu respectivo seu tratamento. Além disso, podem ser utilizados como adjuvantes na quimioterapia, uma vez que, essas substâncias possuem interação com receptor CBD, podendo induzir autofagia em células de glioma, melanoma, fígado, pâncreas e próstata, além de impedir a multiplicação de células cancerosas da mama, tireoide, pulmão, cervical e colorretal. Quando usados em associação com Docetaxel e Bicalutamida diminuíram efetivamente o aumento do tumor, isso se deve ao fato do CBD aumentar espécies reativas de O₂ que induzem a morte celular e autofagia de células cancerosas (JUNIOR *et al.*, 2021).

Com a descoberta dessas ações dos canabinoides no organismo humano a indústria farmacêutica passou a investir em pesquisas para criar medicamentos inovadores que possam trazer benefícios em doenças que até o momento não se tem tratamentos, atualmente existem alguns medicamentos à base de canabinoides comercializados, como mostrado na **Quadro 1**(LIMA, 2021)

Quadro 1-Fármacos derivados dos canabinoides e seus usos terapêuticos.

Nome comercial	Denominação Comum Internacional	Utilização terapêutica
Marinol®	Dronabinol	Estimulação do apetite e antiemético em doentes oncológicos e com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).
Cesamet®	Nabilona	Estimulação do apetite e antiemético em doentes oncológicos e com SIDA
Sativex®	THC E Canabidiol	Tratamento da rigidez muscular e dor neuropática em doentes com Esclerose Múltipla; Analgésico em doentes oncológicos terminais

Fonte: RIBEIRO, 2014.

Por outro lado, preparações a base de *cannabis sativa* podem produzir efeitos inesperados como a diminuição da memória e da concentração, afetar a impulsividade motora e o tempo de reação, além disso, podem causar psicoses em pacientes pré-dispostos. Embora em muitos países a prescrição desses medicamentos seja comum, pouco se sabe sobre a segurança, dosagem e a real eficácia, além de que, também deve ser considerado a dependência e a tolerância causada pelos canabinoides, comum em usos recreativos (FONSECA *et al.*, 2019).

3 AÇÕES NA EPILEPSIA REFRACTARIA, ESCLEROSE MÚLTIPLA E EFEITOS COLATERAIS DA QUIMIOTERAPIA

A epilepsia é uma doença neurológica onde ocorrem episódios de atividades exacerbadas dos neurônios, podendo ser por um breve período ou período mais prolongado. Quando se trata da refrataria, é intratável e os anticonvulsivantes normalmente utilizados não surtem efeito, sendo necessário a busca por novas terapias (FERNANDES,2018).

Sabe-se que durante uma crise convulsiva há uma liberação excessiva de neurotransmissores, como o glutamato, causando uma grande excitação neuronal. A capacidade do THC (canabinoide derivado da *cannabis sativa*) de estimular os receptores CB1 que são acoplados a proteína G inibitoria, induz a inibição da liberação desses neurotransmissores, levando a diminuição da excitação neuronal e por consequência diminuindo a crise convulsiva, porém, o CBD (canabinoide derivado da *cannabis sativa*) demonstra a maior eficácia e segurança no tratamento de crises convulsivas e possuem menor efeitos adversos psicotrópicos, pois não agem em receptores e sim através de uma ação indireta, ao estimular o receptor vaniloide de potencial transitório 1 (TRVP1) que participa da modulação do influxo de Ca⁺ celular, diminuindo assim a excitação neuronal (JUNIOR *et al.*,2021).

A primeira utilização de canabinoides para tratamento de convulsões foi relatado em 1843 pelo médico William Brook O' Shaughnessy, ele administrou tintura de *cannabis sativa* em uma criança de 45 dias que sofria diversos episódios de convulsões e descreveu uma redução das crises, seguida de sono profundo, não se sabe ao certo como foi prosseguido o tratamento, porém, foi relatado que a menina estava em perfeito estado de saúde após o tratamento e atualmente existem informações de pais que administram medicamentos a base de canabinoides em crianças obtendo resultados satisfatórios. (GONTIJO *et al.*,2021)

Ademais, o óleo de *cannabis sativa* mostrou resultados eficientes na redução da frequência de crises convulsivas em crianças com epilepsia grave infantil, como na síndrome de Dravet. Em casos de pacientes com doença de Parkinson severa a administração do canabinoide THC promoveu uma recuperação no comprometimento da transmissão dopaminérgica, diminuindo a morte celular dopaminérgica (RIBEIRO *et al.*, 2021).

Testes realizados em animais mostram que os canabinoides possuem

efeito antiemético ao estimular o receptor CB1 presentes no estômago, duodeno e colón, reduzindo a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas e diminuindo a motilidade, também é provável a existência dessas receptores no tronco encefálico e na área de postrema que é a zona de gatilho do vômito atuando no controle da êmese, pacientes em quimioterapia pode ter náuseas tardias e os canabinoides tem se mostrado efetivo no controle desses efeitos adversos (GÓMEZ et al., 2020).

Os primeiros estudos em relação a essa capacidade antiemética dos canabinoides foi em 1975 com o intuito de avaliar sua utilidade para pacientes em tratamentos quimioterápicos, os resultados após longos ensaios clínicos levaram a aprovação do Dronabinol, nome comercial de Marinol, Nabilona (Cesamet), Sativex e outros medicamentos, com sua utilização limitada em vômitos e náuseas associada a quimioterapia, espasmos associados a esclerose múltipla e dores neuropáticas, porém, o Canadá passou a incluir o medicamento Sativex para terapia adjuvante de dores oncológicas (LOPES, 2019).

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória degenerativa crônica autoimune, ou seja, os anticorpos passam a atacar células saudáveis do organismo, nesse caso, ocorre a destruição da mielina que é barreira protetora dos nervos, causando lesões no cérebro levando a uma serie de sintomas como espasmos e câimbras musculares, fala lenta, espasticidade e dores, os sintomas dependem da região cerebral afetada (SANTOS,2016).

Alguns dos medicamentos utilizados atualmente para a Esclerose Múltipla são imunossupressores e imunomoduladores como: Betainterferona que reduz citocinas inflamatórias e estimula as citocinas anti inflamatórias e Teriflunomida sendo um imunossupressor, existem outras opções de medicamentos no mercado na mesma linha de atuação, com risco-benefício que deve ser avaliado com cautela, tornando o tratamento complexo (Brito et al., 2018).

Uma pesquisa realizada no sangue de indivíduos portadores de Esclerose Múltipla, mostra que a uma elevação dos níveis de anandamida e na enzima responsável pela sua produção (fosfolipase D), além da redução da enzima que realiza a degradação da anandamida (amida hidrolase de ácidos graxos) o que revela que há alterações no sistema endocanabinoide, sendo um provável mecanismo de proteção do SNC contra o sistema imunológico, com isso os estudos buscaram

encontrar medicamentos à base de canabinoides possa trazer benefícios ao tratamento da doença.

O agonista CB52 em animais, se mostrou eficiente, protegendo os oligodendrócitos que são as células produtoras da bainha de mielina, da toxicidade causada pelos peroxinitritos e pelo Zinco que é uma das prováveis causas da morte dessas células, levando a degradação da bainha de mielina (LARRUSSA, *et al.*, 2015).

O Sativex, fármaco já citado nesse trabalho, também é utilizado para controle da espasticidade e rigidez causada na EM, composto por extrato de CBD e THC 1:1, ainda não se sabe ao certo qual mecanismo de ação é exercido, acredita-se o THC estimule os receptores CB1 e CB2 de forma direta e o CBD pode agir de diversas maneiras como: aumentando os níveis de endocanabinoides, modulando os receptores CB2, e sendo antagonista a efeitos colaterais do THC, fazendo com que a terapia seja mais aceita pelos pacientes por causar menos efeitos colaterais, além de trazer outros benefícios quando comparado com os tratamentos convencionais (**Quadro 2**) (CURRY *et al.*, 2020)

Quadro 2- Vantagens dos canabinoides no tratamento da EM

Tratamento com Canabinóides	Tratamento Convencional
Efeito analgésico comprovado em dores neuropáticas	Ausência de benefício funcional em dores neuropáticas.
Potencia 200 vezes maior que a morfina, sem apresentar efeitos colaterais	Não existem dados suficientes para comprovação da efetividade.
Comprovação de eficácia na redução da dor.	Não apresenta resultados aceitáveis na redução da dor.
Alta tolerabilidade a efeitos adversos e colaterais	Efeitos colaterais que limitam o uso

Adaptado de: RABELO, 2019

Nota-se que a *cannabis sativa* possui um alto valor terapêutico no tratamento das patologias citadas e no alívio dos efeitos colaterais da quimioterapia, com tendência cada vez maior em ganhar espaço na medicina, deixando de ser resumida apenas a uma droga ilegal e sendo reconhecida como planta medicinal com grande potencial farmacológico (ABREU,2015)

4 BARREIRAS PARA COMPROVAÇÃO E USO DE MEDICAMENTOS A BASE DE CANABINOIDES NO BRASIL

O uso dos canabinoides para fins medicinais é relatado a mais de 3.000 a.C. países como a China e Índia utilizavam a planta para tratamento de reumatismo, malária, analgésicos e tranquilizantes, o uso nas Américas se iniciou pela América do Sul chegando ao Brasil por volta do século XIX, e se espalhando por toda a América. Por volta de 1900 o uso da planta aumentou rapidamente gerando controvérsias sobre éticas e aplicações baseados em estudos limitados, fazendo com que fosse criadas leis que impediram pesquisas para possíveis aplicações terapêuticas (BRUCKI *et al.*, 2021).

Alguns países tem voltado atrás na proibição do uso da *cannabis sativa* para fins terapêuticos, em 2012 no Uruguai o ex presidente José Mujica anunciou os planos de venda de *cannabis* pelo estado com o intuito de diminuir os tráficos e por questões medicinais, em 1996 a Califórnia, estado federado dos Estados Unidos, legalizou o uso da maconha medicinal, em 2012 Colorado e Washington e em 2019 Illinois também entrou para a lista, sendo o 11º estado do Estados Unidos a liberar o uso, no Canadá desde 2001 é liberado o uso medicinal e em 2018 foi liberado o uso recreativo da planta. Até 2020 cerca de 35 países já liberam o uso da planta de alguma forma seja científico, medicinal, industrial ou recreativo (CASTRO, 2020).

Já no Brasil, a introdução desses fármacos ainda é recente e muito discutida no âmbito de políticas públicas, nesse contexto mesmo tendo inúmeras evidências do potencial terapêutico dos canabinoides conseguir acesso a essas terapias é um desafio, pois a percepção da adoção da *cannabis sativa* para uso medicinal ainda é muito confundido com o uso recreativo, mesmo sendo completamente opostos (VIEIRA *et al.*, 2020).

Mudanças significativas na legislação brasileira em relação aos canabinoides foram a partir de 2014, no ano seguinte em 2015 a RDC nº3 incluiu os canabinoides na lista C1 de controle especial da portaria nº344 e no mesmo ano a RDC nº17 definiu os critérios para importação de canabinoides e derivados, em casos de excepcionalidade, por pessoa física ou para uso próprio mediante a prescrição de um profissional legalmente habilitado. Em 2019 com a RDC nº327 foi aprovada pela ANVISA, estabelecendo os procedimentos para o consentimento da Autorização Sanitária para fabricação e importação do canabinoides, além de os requisitos para comercialização, dispensação, monitoramento e fiscalização. E em 2020 a RDC

335/2020 definiu os critérios de importação de derivados de *cannabis* por pessoa física para uso próprio mediante a prescrição, criou-se também uma autorização de importação de produtos a base de *cannabis* reconhecido pela ANVISA, válida por 2 anos, essa autorização agiliza o processo de obtenção desses produtos (PEREIRA; OLIVEIRA, 2021).

O grande avanço em relação aos canabinoides no Brasil se deu pela RDC 327/19 onde a ANVISA autorizou a importação, fabricação e comercialização desses medicamentos pela indústria farmacêutica, então a empresa Prati-Donaduzzi se uniu a USP, realizou estudos relacionados a essa substância e passou a produzir o “Canabidiol Prati Donaduzzi” sendo um produto que contém apenas CBD purificado livre de qualquer outro canabinoide, disponível em concentrações de 20mg/ml 50mg/ml e 200mg/ml, a comercialização desse produto na farmácia deve ser mediante a apresentação do receituário tipo B (GREGÓRIO *et al.*, 2022).

Com o apoio da Academia Brasileira de Neurologia as evidências científicas relatadas sobre os benefícios dos canabinoides em doenças neurológicas, em alguns estados do Brasil a prescrição de medicamentos à base de *cannabis* estão sendo liberados, como é o caso de São Paulo, porém, deve-se seguir as exigências já descrita pela ANVISA na RDC 335, onde é necessário laudo e prescrição de um profissional médico habilitado, além do termo de responsabilidade (MOLLINAR *et al.*, 2020).

Apesar de todos os ajustes nas legislações brasileiras o processo para importação de canabinoides é extremamente burocrático e inviável financeiramente para grande parte dos pacientes e indústrias o que mostra que a regulamentação dos canabinoides no país ainda é incompleta, sendo que o cultivo e produção própria da *cannabis* também é proibida no Brasil (RESENDE, 2020).

Anny Fischer foi a primeira brasileira a conquistar o direito de importação e o uso de medicamentos à base de *cannabis*, a menina de 5 anos de idade é portadora da encefalopatia epilética infantil precoce tipo 2, a doença causa diversas crises convulsivas, Anny chegava a ter 80 crises semanais e os tratamentos convencionais não surtiam efeito, os pais então resolveram importar ilegalmente um medicamento a base de *cannabis* após longas pesquisas sobre seus benefícios em crises convulsivas, a menina passou a ter uma melhora significativa após a administração do fármaco, e na segunda tentativa de importação a medicação foi retida pela ANVISA, então os pais entraram com um processo judicial para liberação de

importação e ganharam a causa, o TRF levou em consideração o direito à vida e à saúde da menina, diante disso vários pacientes passaram a buscar a justiça para conseguir acesso a essas medicações (RODRIGUES,2020).

Em 2017 o primeiro fármaco a base de canabinoides foi registrado no Brasil, o Mevatyl, registrado em outros países como Savitex, o fármaco é composto por THC e CBD, e é indicado para alívio dos sintomas causados pela Esclerose Múltipla, como rigidez e espasmos, porém o medicamento é importado da Inglaterra e o seu valor de venda no Brasil é em torno de 3 mil reais, sendo inacessível por grande parte dos pacientes (PORCIONATO *et al.*, 2021).

O Ministério da Cidadania afirma existir um processo junto ao Ministério de Saúde para disponibilizar medicamentos a base de *cannabis* no SUS, desde que tenha comprovação científica, mostrando que, mesmo com todas as mudanças realizadas na legislação ainda não é suficiente para que o acesso a essas medicações seja facilitado para pacientes necessitados, o Governo Federal deixa claro sua posição contrária a desburocratização da *Cannabis*, como mostrado nessa declaração feita através do Ministério de Cidadania e o porta voz Onyx Lorenzoni;

“Atuamos na proteção da família e da vida humana. Aceitamos, reconhecemos e já temos legislação para dar atendimento aqueles pacientes que se beneficiam do cannabidiol nas crises convulsivas, mas de maneira nenhuma o governo do presidente Jair Bolsonaro concorda com qualquer outra ação para flexibilizar em território brasileiro o uso da maconha”

Foram criadas por pacientes e apoiadores algumas instituições não governamentais, por exemplo: APEPI (Apoio á Pesquisa e Pacientes de Cannabis Medicinal) e ABRACE (Associação Brasileira de Pacientes de Cannabis Esperança), o intuito dessas instituições é prestar informações sobre acesso as medicações, andamento das legislações em relação a liberação de plantio e outras orientações relacionadas ao assunto. (SILVA, 2022)

O Brasil precisa rapidamente estimular pesquisas e estudos científicos sobre as propriedades farmacológicas da *cannabis* se aliando com países desenvolvidos e garantindo tratamentos eficazes a diversos pacientes brasileiros que sofrem com doenças neurológicas e neurodegenerativas e não conseguem acesso

rápido e fácil as medicações, além de estimular a quebra de tabus sociais com criações de campanhas e propagações de informações científicas sobre a planta. (LEITE; BORGES, 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das pesquisas feitas para a realização desse trabalho, pode-se concluir que os canabinoides THC e CBD derivados da planta *cannabis sativa*, são substâncias com alto valor terapêutico e com diversas aplicações que podem trazer inovações em tratamentos de doenças neurológicas e neurodegenerativas, além de outras áreas medicinais como a dermatologia (SOARES, 2022).

É necessário investir em mais estudos clínicos que possam elucidar a farmacodinâmica e farmacocinética dos canabinoides, afim de comprovar sua eficácia e conhecer possíveis efeitos adversos que podem ser causados com o uso de medicamentos à base dessas substâncias.

A falta de informações científicas acerca da planta *cannabis sativa* devido ao seu uso recreativo tem sido um dos empecilhos para que países como o Brasil possa autorizar o uso medicinal da planta, fazendo com que pacientes que realmente necessite do uso de medicamentos à base de canabinoides tenha que passar por diversos processos burocráticos e muitas vezes de alto custo para conseguir importar o medicamento, o que mostra mais uma vez ser indispensável que se invista em estudos profundos dessas substâncias.

Ainda existe um longo caminho a ser percorrido, tanto cientificamente quanto socialmente, para que esses medicamentos possam realmente ganhar espaço na medicina e trazer uma qualidade de vida para indivíduos portadores de doenças neurológicas ou neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

- BRITO G. C. et al., **Tratamento farmacológico da esclerose múltipla: uma revisão atualizada**. Acta medica - ligas acadêmica, v.39, 2018.
- BRUCKI, S. M. D. et al., **Cannabinoids in Neurology - Position paper from Scientific Departments from Brazilian Academy of Neurology**. Arquivos de neuropsiquiatria, v.79, 2021.
- CARNEIRO D. A. . **Uso medicinal de cannabis sativa**. 2018.
- CASTRO M., **Cannabis e Desenvolvimento: mudanças sociais, políticas e econômicas no mercado da maconha**. Revista de ciências humanas, v.13, 2020.
- CURRY R. M. et al., **O sistema endocanabinoide e o potencial terapêutico da cannabis como antiespasmódico: uma revisão da literatura**. Revista Brasileira de Iniciação Científica, v.7, 2020.
- DINIZ J. P. S.; SOUZA V. A.. **O uso do canabidiol no tratamento de parkinson**. Revista Saúde em Foco, v.12, 2020
- FERNANDES L. P. A. **O uso do canabidiol como forma de tratamento da epilepsia refrataria: uma revisão integrativa**, 2018.
- FONSECA B. M.; SOARES A.; TEIXEIRA N., SILVA G. C. **Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais**. 2019
- FORTUNA N.S. et al., **Cannabis sativa: UMA ALTERNATIVA TERAPÊUTICAPARA SAÚDE**, Revista UNINGÁ Review, v.29,2017.
- FRAUGAS-SÁNCHEZ, A. I.; TORRES-SUÁREZ A. I. **Medical Use of Cannabinoids**. Drugs, v.78, 2018.
- GÓMEZ O. G. et al., **Efectos terapéuticos de los cannabinoides**, EsTuSalud: Revista de Estudiantes de la Salud en Las Tunas, v. 2, 2020.
- GOMES B. C. et al., **O uso de canabinoides no tratamento da dor em pacientes com doença falciforme**, International Journal of Health Management Review, v.8, 2022.

GONTIJO E. C. et al., **Canabidiol e suas aplicações terapêuticas**, Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres, v.5, 2016.

GREGÓRIO L. E. et al., **O uso medicinal da Cannabis sativa L.: regulamentação, desafios e perspectivas no Brasil**, Lium concilium,v.22, 2022.

HARTMANN R. P. et al., **Canabinóides - que indicações e contraindicações?**,2020.

JUNIOR W. S. P. et al., **A eficácia terapêutica da Cannabis no tratamento da Epilepsia: uma revisão sistemática**. Brazilian Journal of Development v. 7, 2021.

JUNIOR M. Z. S. et al., **Uso do cannabis em tratamentos quimioterápicos: uma revisão sistemática**, 2021.

LARRUSSA G. T. et al., **A influência do sistema endocanabinoide na fisiopatologia da esclerose múltipla**, 2015.

LEITE G. L.; BORGES F. A. M. **O uso de medicamentos à base de canabinoides no brasil: um estudo de caso**, 2019.

LESSA M. A. et al., **Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain**, 2016.

LIMA A.A. et al., **O uso da maconha (Cannabis sativaL.) na indústria farmacêutica: uma revisão**, Research, Society and Development, v. 10, 2021.

LOPES J. I. F. **Medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis: aspetos farmacológicos e toxicológicos**, 2019.

MANGANELLI L. A. G.; FONSECA Y. S.; CORREIA A. P.; BORGES G. F.; VIEIRA W. H.; ARAUJO L. S. L. R. de. **Uso terapêutico de canabinóides no tratamento de epilepsia em crianças no Brasil**. 2020

MEDEIROS F.C. et al. **Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia**. Brazilian Journal of Development Braz, v.6, 2020.

MOLLINAR A. B. P. **O uso da maconha para o tratamento da esclerose múltipla**, Brazilian journal of Development, v.6, 2020.

NEVES N.. **Potenciais terapêuticos dos canabinoides**. Acta Farmacêutica Portuguesa, v. 9, 2020.

NUNES K. M. S. et al., **Canabidiol (cannabis sativa): associada no tratamento de doenças neurológicas e sua legalização**, Revista brasileira militar de ciências, v.7, 2017.

PAZ, E. G.; MENDES, D. d. J. S.; BRITO, S. N.; BARBOSA, W. O. **Doenças neurodegenerativas em adultos e idosos: um estudo epidemiológico descritivo**. Revista Neurociências, v. 29, 2021.

PEREIRA L. S.; OLIVEIRA F. G.; **Medicamentos à base de canabidiol no brasil: uma revisão de literatura**, Trajetórias e pesquisas nas ciências farmacêuticas, v.2, 2021.

PEREIRA C. F. et al., **Implicações do uso da Cannabis e canabinoides na COVID-19: revisão de escopo**, Revista Brasileira de Enfermagem, v.1, 2022.

PIRES A. J. et al., **Doenças neurodegenerativas e oncologia**. v.18, 2018.

PIMENTEL K. G. B. et al., **Utilização terapêutica do canabidiol no tratamento da esquizofrenia**, Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management, v.13, 2017.

PORCIONATO I. S. et al., **Cannabis sativa (Maconha): A “LUTA” para liberação do uso medicinal no Brasil**, 2021.

RABELO A. Q. et al., **Uso terapêutico de canabinóides na esclerose múltipla**, Ensaios USF, v.3, 2019.

RESENDE J. R. V. **A criminalização das drogas como fator limitante ao acesso à maconha medicinal**, revistas unibh, v.13, 2021.

RIBEIRO G. R. et al., **Potencial do uso terapêutico dos compostos canabinoides: canabidiol e delta-9-tetrahydrocannabinol**. 2021.

ROSADO J. R. S. **Potencial farmacológico dos canabinóides sintéticos nas doenças neurodegenerativas**, 2015.

RODRIGUES A. P. A. L. **Lobby como instrumento de participação social: a**

regulamentação do uso medicinal da cannabis no Brasil, Instituto CEUB de Pesquisa e Desenvolvimento, 2020.

SANTOS A. O. **Riscos e benefícios do uso de canabinóides no tratamento da esclerose múltipla**, 2016.

SILVA D. A. **Cannabis medicinal no tratamento da dor crônica**, 2021.

SILVA M. D. et al., **O direito a saúde e a sua judicialização em relação ao uso do canabidiol**, Latin American Journal of Development, v.4, 2022.

SOARES M. G. et al. **O uso de canabinoides em fisiopatologias dermatológicas: uma revisão sistemática**. Research, society and development, v.11, 2022.

SOUZA Y. P. **Sínteses e Aplicações Recentes do Δ^9 -Tetraidrocanabinol (THC) e seus Derivados em Química Medicinal**, 2017.

VIEIRA L. S.; MARQUES A. E. F.; SOUSA A. V.; **O uso de Cannabis sativa para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura**. Scientia Naturalis, v. 2, 2020.