

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS



Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas
www.cebrid.epm.br / planfavi-cebrid.webnode.com/

Coordenação Geral: Ricardo Tabach

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ)

Revisão: Edna Myiake Kato (USP)

Supervisão Geral: E. A. Carlini.

Editorial

Cannabis: Histórico e regulamentação

Cânabis, canábis, cânhamo, maconha, liamba, diamba, pango são termos em português que remetem à planta asiática *Cannabis sativa*. Especula-se que a planta configura no rol dos primeiros cultivares da humanidade há cerca de 12 mil anos. Os usos tradicionais explanam sua versatilidade: a resistente fibra para confecção de tecido e papel; o óleo das sementes como alimento e combustível; a resina das inflorescências como potente remédio com vasta coleção de usos terapêuticos.

No que diz respeito ao emprego dos canabinoides para fins terapêuticos, existem relatos milenares sobre a prática. Na pré-história o imperador chinês Shen Nung transmitia estas propriedades terapêuticas por tradição oral. Hindus, persas, assírios, egípcios, dentre outros povos ancestrais, mantinham relação com a planta e suas potencialidades. O papiro de Ebers, considerado o primeiro texto médico completo já escrito, traz a descrição destas propriedades. A evidência ancestral é corroborada pela ciência biomédica contemporânea. Na década de 1960 Raphael Mechoulam e colaboradores isolaram o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) da resina da cânabis. Posteriormente a descoberta de receptores, ligantes endógenos, transportadores, enzimas de síntese e degradação proporcionou a abertura de um novo campo do conhecimento. A compreensão sobre as propriedades do sistema endocanabinoide e a potencialidade de sua manipulação estão se tornando mais conhecidas. Embora tenha sido descrito recentemente, as pesquisas sobre seu papel crescem exponencialmente e atingem um grau de evidência alto para determinadas enfermidades. Pesquisadores de diferentes países buscam compreender as funções fisiológicas, metabólicas, psicológicas e

patológicas desse sistema em nosso organismo, bem como a melhor forma de incidir no mesmo, a fim de alterar sua função e auxiliar no tratamento de diversas moléstias, sobretudo atenuando seus sintomas.

O Brasil tem posição de vanguarda entre a comunidade científica no que diz respeito às pesquisas com canabinoides. Surpreendentemente, a relevância da produção científica nacional sobre o tema se destaca em detrimento de uma legislação que criminaliza a planta, seus componentes e dificulta o acesso para aqueles que desejam pesquisa-la ou obter seus efeitos terapêuticos. Graças à mobilização de representantes das mais variadas esferas da sociedade como: pessoas com algum agravo à saúde, seus familiares, usuários e cultivadores da planta, professores e pesquisadores de Universidades, médicos e outros profissionais da saúde, advogados e outros operadores da justiça, jornalistas e outros profissionais de comunicação que se dispuseram à enfrentar o preconceito, e a ignorância sobre esse tema e vêm denunciando a legislação que dificulta o acesso ao tratamento com derivados da cânabis. A reunião destes atores é essencial para a ruptura do estigma, da desinformação e possibilita uma mudança na compreensão sobre a planta e suas propriedades. Até mesmo o Brasil conservador se rendeu de certa maneira à discussão, e mesmo com resistência por parte da sociedade e do próprio governo, a Anvisa regulou a importação de produtos terapêuticos e de insumos para o desenvolvimento de medicamentos. Não houve aprovação do cultivo em território nacional, fator que um dia poderá fortalecer a autonomia, minimizar custos públicos e privados e seguramente ampliar o acesso.

Esse editorial foi escrito, a convite, por Renato Filev, doutor em psicofarmacologia (UNIFESP) e pesquisador do Cebrid.

1. Planta em foco

Cannabis sativa L. (Cannabaceae)

Giuseppina Negri
Brayan J. Mano-Sousa

A espécie *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha e cânhamo, pode ter sido a primeira planta não alimentícia cultivada pelo ser humano. Os primeiros registros de uso desta planta em preparações medicinais e religiosas são de mais de dois mil anos atrás, tendo sua origem associada à Ásia Central.¹



Partes usadas: Dependendo da finalidade, a planta toda é usada, embora os maiores teores de canabinoides sejam encontrados nas flores¹

Usos populares: Contra náuseas, vômito, falta de apetite, dores crônicas, como calmante, em casos de ansiedade. Na China Antiga, os frutos do tipo aquênio (popularmente, semente) foram utilizados para tratar fadiga, reumatismo, malária, doenças inflamatórias e eczema. Mulheres egípcias usaram as raízes para reduzir dor e melhorar humor.²

Fitoquímica

Até o momento, mais de 500 compostos foram identificados na planta. Entre eles, destacam-se os monoterpenos, sesquiterpenos, flavonoides, esteroides e compostos nitrogenados. Os canabinoides são os principais constituintes biologicamente ativos no tratamento farmacológico da dor. Os mono e sesquiterpenoides estão relacionados às características organolépticas das variedades de *Cannabis*, sendo os sesquiterpenos, em especial o óxido de cariofileno, frequentemente associado ao odor característico da planta.³

Farmacologia

Os canabinoides apresentam diversas propriedades farmacológicas, sendo que o canabidiol (CBD) e Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) são os principais compostos biologicamente ativos. O Δ^8 -THC pode atuar associadamente ao Δ^9 -THC no alívio de náuseas.⁴ O Δ^9 -THC apresentou propriedades anti-inflamatória, analgésica, antiemética, sobre o glaucoma e possui efeito psicótico, em testes realizados em modelos animais e células humanas (*in vitro*). O ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) apresentou propriedade antimicrobiana em estudos com culturas *in vitro*. O ácido canabidiólico (CBDA) possuiu atividade anti-inflamatória e pode inibir o crescimento de células cancerígenas em modelos celulares *in vitro*. O canabigerol (CBG) possuiu propriedade antifúngica, anti-inflamatória, antibacteriana e analgésica em estudos *in vitro*. No caso do ácido canabigerólico (CBGA) foi relatado ter

atividade anti-inflamatória, analgésica e bacteriostática em estudos *in vitro*. Recentemente, Santos, Scherf e Mendes (2019) conduziram uma revisão sistemática, em que o CBD apresentou ação anticonvulsivante na epilepsia, porém, ainda há discordância quanto aos mecanismos de ação e segurança no uso deste composto.⁵ Ainda, foram encontradas pesquisas que reportaram que o CBD não possui efeitos psicoativos e também apresenta amplo espectro de ação farmacológica.⁶ Possui efeito antiepiléptico, contudo, alguns pontos não estão bem esclarecidos, como: segurança na administração a longo prazo, a farmacocinética, mecanismo de ação e interação farmacológica.⁷ Devinsky et al.⁸ ressaltam a importância de avaliar e considerar o risco-benefício em pessoas em desenvolvimento cognitivo, como crianças e adolescentes.⁸ O CBD mostrou-se mais eficaz e seguro do que medicamentos utilizados no tratamento de usuários de drogas de abuso, como maconha e opioides, em estudos clínicos.⁹

Reações adversas

Existem claros indícios de que o THC pode aumentar os efeitos sedativos, psicomotores e respiratórios, bem como outros efeitos produzidos pelo álcool e por medicamentos depressores do SNC. Alguns canabinoides podem causar taquicardia, dessa forma não podem ser usados concomitante com anticolinérgicos, cocaína ou simpaticomiméticos. O uso de dissulfiram ou fluoxetina concomitante com a maconha podem promover sinais e sintomas de hipomania. O uso de canabinoides concomitante com varfarina pode aumentar o risco de sangramentos.⁹

Referências

- Fortuna NS, et al. 2017. *Cannabis sativa*: uma alternativa terapêutica para saúde. **Rev Uningá**. v. 29, p.144–8.
- Bonini SA, et al. 2018. *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **J Ethnopharmacol**. v.227, p.300–15.
- ElSohly MA, et al. 2015. Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. **Prog Chem Org Nat Prod**. v.103, p.1–36.
- Witte S. 2015. O uso medicinal da Canábis. 1ª. São Paulo: Chiado Brasil. 218 p.
- Santos AB, et al. 2019. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. **Acta Bras**. v. 3, p.30.
- Schier AR de M, et al. 2012. Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an anxiolytic drug. **Rev Bras Psiquiatr**. v. 34, p.S104–17.
- Brucki SMD, et al. 2015. Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. **Arq Neuropsiquiatr**. v.73, p.371–4.
- Devinsky O, et al. 2014. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**. v. 55, p.791–802.
- Gaston TE, et al. 2017. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. **Epilepsia**. v. 58, p.1586–92.

2. Reações adversas no Brasil

Cannabis como medicamento no Brasil

Julino A. R. Soares Neto

Não existem muitas informações documentadas sobre problemas relacionados ao uso de medicamentos contendo *Cannabis* no Brasil, considerando-se que há apenas um produto registrado atualmente e que o mesmo não teve uma ampla comercialização até o momento. O medicamento aprovado no Brasil em 2017 é o internacionalmente comercializado como Sativex®, que recebeu no Brasil o nome Mevatyl® e com venda sob prescrição médica. O produto em questão foi enquadrado na categoria de Medicamento Específico, nos termos da RDC nº 24/2011, por conter, como princípios ativos, dois fitofármacos: tetraidrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), ambos isolados a partir da espécie vegetal *Cannabis sativa* L. A indicação proposta para o medicamento é o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla, sendo destinado a pacientes adultos não responsivos a outros medicamentos antiespásticos e que demonstram melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados à espasticidade durante um período inicial de tratamento com o Mevatyl¹. De acordo com a bula do produto, Mevatyl não é recomendado para uso em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade por não haver dados de segurança e eficácia. Nas primeiras semanas do tratamento, o paciente pode apresentar tontura leve ou moderada. Alguns episódios de desmaio foram observados com o uso do medicamento. Não é recomendado o uso de Mevatyl em pacientes com doença cardiovascular séria. Pacientes com histórico de epilepsia ou convulsões recorrentes devem ser tratados com cautela. Durante o tratamento com Mevatyl foram relatados sintomas psiquiátricos como ansiedade, delírios, alterações de humor e paranoia, que geralmente tem intensidade leve a moderada. O tratamento com o Mevatyl deve ser interrompido imediatamente e o paciente deve ser monitorado, caso apresente sintomas como desorientação, alucinações e delírios. A dependência de Mevatyl é improvável. O efeito do Mevatyl pode ser aumentado ou prolongado em pacientes com comprometimento da função dos rins ou do fígado. Pacientes cuja força muscular e coordenação motora não sejam suficientes para manter a postura podem ter o risco de quedas aumentado assim que houver diminuição da espasticidade decorrente do uso de Mevatyl. Se o tratamento de longo prazo com o Mevatyl for interrompido repentinamente, as consequências prováveis serão limitadas ao surgimento de perturbações transitórias do sono, emocionais e do apetite. Pacientes com potencial para engravidar, incluindo os seus parceiros, devem se assegurar de que mantêm precauções contraceptivas confiáveis durante toda a terapia e durante três meses após a descontinuação da terapia². Com a aprovação da nova norma da Anvisa criando a categoria de produtos de *Cannabis*, possivelmente mais produtos e informações estarão disponíveis brevemente no Brasil. Os pacientes que estiverem fazendo o uso do Mevatyl ou qualquer outro produto derivado da *C. sativa* devem ser incentivados a relatar suspeitas de reações adversas para os seus médicos ou notificar diretamente para a ANVISA. A notificação de eventos adversos contribui para a segurança de todos os pacientes e com a

avaliação dos medicamentos e produtos enquanto estiverem sendo comercializados.

Referências

1. ANVISA. Esclarecimentos a respeito do registro do medicamento Mevatyl. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351923/NT++01+-+2017+-+Mevatyl.pdf/4e02e67a-34b6-48d6-9c34-d0aa4a5dd1fd>. Acesso em 7 dezembro 2019.
2. ANVISA. Bulário eletrônico. Mevatyl®. Bula do Profissional de Saúde. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em 7 dezembro 2019.

3. Reações adversas no Exterior

Cannabis e suas interações medicamentosas

Ricardo Tabach (Unifesp)
Brian Mesquita Moraes-Rocha

O sistema endocanabinoide (ECS) tem despertado considerável interesse como potencial alvo terapêutico em várias patologias como por exemplo carcinomas, condições relacionadas ao câncer, e também em doenças neurodegenerativas. Entre os processos em que os canabinoides têm sido utilizados, destacam-se a estimulação do apetite, o balanço energético, a modulação da dor e o controle da náusea e vômito induzidos pela quimioterapia. No entanto, os dados sobre as interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas provenientes do uso concomitante destes compostos com outros medicamentos ainda são escassos. Em geral, os canabinoides são bem tolerados, mas podem apresentar efeitos adversos com o uso concomitante de algumas classes de medicamentos. Um estudo clínico realizado com 39 adultos e 42 crianças avaliou a interação farmacocinética entre o canabidiol (CBD, Epidolex) e os medicamentos normalmente utilizados para o tratamento da epilepsia. Os resultados mostraram um aumento significativo dos níveis séricos de topiramato, rufinamida e N-desmetilclobazam tanto em crianças como em adultos, enquanto que os níveis de zonisamida e eslicarbazepina aumentaram apenas em adultos, após o aumento da dose de CBD. Em pacientes que receberam valproato concomitante com o CBD, foi observado um aumento significativo das enzimas hepáticas (AST e ALT). Em função disso, o funcionamento hepático deve ser monitorado com cuidado em pacientes submetidos a este tipo de tratamento. Outros estudos foram realizados recentemente e indicaram que os canabinoides aumentaram os efeitos analgésicos dos opioides sem alterar os níveis plasmáticos destes últimos; a maconha pode aumentar o risco de desenvolver uso constante de opioides; e o álcool, em doses baixas, aumentou os níveis sanguíneos de THC, comprometendo o desempenho em algumas tarefas rotineiras. Portanto, é necessário monitorar de perto as respostas dos usuários de *Cannabis* que fazem uso concomitante de outros medicamentos para garantir sua segurança, especialmente em idosos e pessoas com doenças crônicas ou problemas renais e hepáticos.

Referência:

- Alsherbiny, M. A; Li, C.G. 2019. Medicinal *Cannabis*— Potential Drug Interactions. **Medicines**, Basel, Suíça, v. 6, n. 3, p. 1-12

4. Curiosidades

Cannabis no arsenal terapêutico entre os séculos 19 e 20
Edna M. Kato (USP)

Há séculos, o cultivo do cânhamo (*Cannabis* spp.) tem sido relacionado à obtenção de fibras para a produção de cordas, tecidos e papel, mas sem desconsiderar o seu potencial terapêutico. Publicações históricas chinesas descrevem usos, como em dores reumáticas, constipação intestinal, além de preparação alcoólica empregada em cirurgias. Neste país, ainda se empregam suas sementes como laxante, que contém predominantemente proteínas e ácidos graxos. Na Índia relata-se o seu uso no tratamento de transtornos mentais. O reconhecimento de seu valor na medicina ocidental consta-se entre os séculos 19 e 20, bem como a produção de extratos elaborados por renomadas empresas farmacêuticas. O seu declínio decorreu da falta de obtenção de produtos com eficácia terapêutica replicável. Este fato pode ser relacionado ao local de cultivo, período de colheita, seleção da espécie, considerando a controvérsia quanto ao número de espécies pertencentes a *Cannabis*. Diversas publicações têm considerado *C. sativa* como a única espécie do gênero, com subespécies e variedades. Com o advento da identificação do delta-9-THC, a substância psicoativa, na década de 1960, intensificaram-se os estudos científicos buscando conhecer os efeitos benéficos ou não, da droga emblemática da contracultura. Mais de uma centena de canabinoides foram identificadas na planta e tem-se buscado dados de eficácia e segurança para o uso da *Cannabis* como medicamento. O uso da *Cannabis* medicinal é permitido em diversos países na atualidade, tais com Portugal, Canadá e Alemanha. Recentemente, a ANVISA aprovou o regulamento para produtos derivados de *Cannabis*, que prevê a sua revisão em até 3 anos após a publicação, considerando o estágio de conhecimento desses produtos no mundo, de forma a garantir o acesso a derivados eficazes e seguros aos pacientes.

Referências:

- CARLINI EA. The good and the bad effects of (-) trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) on humans. *Toxicol*, v. 44, p. 461-7, 2004.
- WHO Expert Committee on Drug Dependence. Critical Review. *Cannabis* and *Cannabis* resin. World Health Organization, 179 p., 2018.

BOLETIM PLANFAVI
SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
IMPRESSO

Todo o conteúdo está licenciado com uma Licença Creative Commons | CC BY-ND 4.0



5. Mitos e realidades

Cannabis, religião e proibição
Joaquim M. Duarte-Almeida (UFSJ)

Plantas ajudam os homens em muitas atividades diárias. Também são utilizadas nas atividades divinas para que possam alcançar níveis elevados de espiritualidade. Entre as plantas mais utilizadas, *Cannabis* tem sido citada em uso por algumas religiões ao longo da história. Zoroastrismo é uma das religiões mais antigas do mundo (século VI a.C.) fundada no Império Persa, mas ainda praticada no Irã (antiga Pérsia) e por indianos. Em um dos hinos Avestan contidos no livro sagrado desta religião, Gatha, a referência à defesa do meio ambiente e aos cuidados com a 'planta sagrada' é pensada como uma referência à *Cannabis*¹. Inicialmente no século VI d.C., o islamismo, sucessor do Zoroastrismo, também possuía rituais e desempenho espiritual utilizando esta planta¹. As atividades psicoativas do tetrahydrocannabinol (THC) podem justificar os efeitos de "aprofundamento espiritual". O movimento Rastafari é uma prática religiosa étnica que tem sua origem em 1930 na Jamaica e possui base semelhante ao judaísmo, com a inspiração de liberdade e retornarem à terra prometida, Etiópia. Esse movimento religioso também busca no hábito de fumar maconha, um ato espiritual acompanhado de estudos bíblicos². Os cultos utilizando a *Cannabis* tem encontrado algumas resistências legais em alguns países onde são praticados. Na Europa e demais países onde estes cultos estão sendo praticados, há necessidade de se encontrar alternativas para que possam conviver com as leis nacionais e proteção ao direito à religião.

Referências:

1. Guiabi, M et al. 2018. Islam and *Cannabis*: Legalisation and religious debate in Iran. **International Journal of Drug Policy**, v. 56, p.121-127.
2. Albayrak, K. 2017. Rastafarianism as a syncretic and black religious movement. **Bilimname**, v.34, p.247-286.

5. Plan-News

- 1) I Simpósio de Toxicologia e Terapia com Plantas Mediciniais – 7 a 9 de abril de 2020 – Recife, Pernambuco para saber mais, acesse <https://www.even3.com.br/sttpm/>
- 2) The European Congress on Legal and Regulations in *Cannabis* 13-14 de fevereiro de 2020 - Viena, Austria. <https://lr-Cannabis.com/congress-agenda/>
- 3) 43ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - 25 a 28 de maio de 2020. Maceió, AL

Rua Marselhesa, 557
04020-060 – São Paulo – SP
Telefone: 11-5081-2120

<http://www.cebrid.com.br>
<http://www.facebook.com/planfavi>
<http://planfavi-cebrid.webnode.com/>