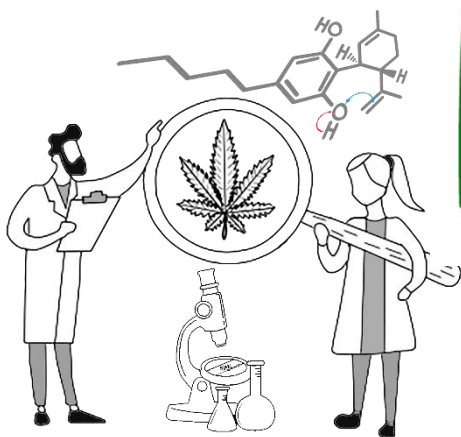


Maconhabrás

ISSN: 2764-0140



Coordenação: Joaquim Maurício Duarte-Almeida | Ricardo Tabach

Edição: Brayan Jonas Mano-Sousa

Revisão: Eliana Rodrigues | Gabrielle Dainezi

Editorial

Conseguimos: Estamos de volta

Nesta edição:

Editorial.....	1
Cannabis em Foco.....	2
Atualidades.....	3
Desvendando a História.....	3
Cannabis na Mídia.....	4

É com muito prazer que estamos relançando o boletim Maconhabrás. Ele foi criado inicialmente em outubro de 2013, pelo Prof. Elisaldo Carlini, juntamente com os pesquisadores Lucas Maia, Renato Filev, Paulo Mattos e Rafael Zanatto, com a finalidade de analisar e discutir diferentes aspectos sobre a *Cannabis*. Outros pesquisadores também fizeram parte do grupo até o ano de 2017 (número 6), quando por diversas razões, o boletim foi interrompido.

Desde a interrupção, em 2017, até os dias de hoje, muita coisa mudou e surgiram novos fatos em relação a essa planta e seus metabólitos: a liberação da Anvisa para prescrição médica e importação dos medicamentos, a produção nacional do primeiro medicamento à base de *Cannabis*, a autorização de cultivo para fins de pesquisa, concedida a uma universidade federal, bem como a criação de uma legislação própria para produtos canábicos, entre outros fatos, que, pela importância do tema, não poderiam ficar sem alguma divulgação.

Dessa forma, um grupo de pesquisadores que trabalhou ou teve alguma ligação com o professor Carlini resolveu dar continuidade ao Maconhabrás, principalmente por esse tema ter ganhado notoriedade na mídia e ter sido pauta nas esferas políticas e regulatórias.

O boletim está com novo layout e novas seções, a fim de torná-lo mais atual e dinâmico, permitindo a exposição de diferentes tópicos relacionados ao tema. As edições serão trimestrais e o formato eletrônico estará disponível nas mídias digitais.

A atual equipe do boletim é formada por: Joaquim Maurício Duarte Almeida,

farmacêutico, professor da UFSJ; Ricardo Tabach, biólogo, professor da UNISA; Eliana Rodrigues, bióloga, pesquisadora coordenadora do curso de extensão de *Cannabis* Medicinal da UNIFESP; Graziela Rigueira Molska, farmacêutica, pesquisadora na Universidade de Toronto; Brayan Jonas Mano Sousa, farmacêutico, doutorando UFSJ; Bruna Cristina Alves, bioquímica, doutoranda UFSJ; Gabrielle Dainezi, coordenadora do curso de extensão de *Cannabis* Medicinal da UNIFESP.

Atualmente, Joaquim, Bruna e Brayan, trabalham em projetos ligados ao cultivo e produção de canabinoides com a autorização da Anvisa e buscam, por meio da biotecnologia vegetal, produzir compostos padronizados. Ricardo atua em cursos e palestras na área de farmacologia. Eliana Rodrigues orienta diversos projetos de mestrado e doutorado com ênfase em *Cannabis*, têm produzido material de divulgação científica e palestrado sobre o tema. Graziela tem coordenado pesquisas na área de farmacologia da dor e na doença de Parkinson. Outros pesquisadores eventualmente serão convidados a contribuir com artigos apresentados nos próximos boletins. Dessa forma, teremos muitos assuntos de interesse dos leitores, que também poderão sugerir, criticar e interagir com a equipe.

Com essa iniciativa, a equipe do **Maconhabrás**, tendo como objetivo manter viva a chama propagada pelo professor Carlini em relação ao estudo e divulgação da Ciência, gostaria de agradecer antecipadamente aos leitores e se compromete a fazer deste boletim um meio de informação segura, confiável e atual.

Boa leitura!

Editorial redigido por Joaquim e Ricardo

As doenças sempre estiveram presentes na evolução humana e podem ser desencadeadas devido ao ambiente socioeconômico, ao organismo ou por micro-organismos. O mundo está passando por uma grave crise sanitária em razão da pandemia causada pelo coronavírus 2 da Síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), popularmente conhecida como COVID-19. Até 30 de agosto de 2021, o número de infectados ultrapassou a marca de 20 milhões de casos com mais de 579.643 de óbitos no Brasil.

Dessa forma, vários pesquisadores têm buscado novos tratamentos para essa enfermidade. A revista científica *Brazilian Journal of Health and Pharmacy* (BJHP) publicou, recentemente, um artigo de revisão sobre o uso da *Cannabis sativa* e, especialmente, dos canabinoides no tratamento COVID-19.¹

A COVID-19 pode se manifestar com uma variedade de sintomas, como febre, tosse e falta de ar. Também pode levar a síndrome respiratória aguda grave (SARS), caracterizada por inflamação pulmonar grave, falta de oxigenação e insuficiência pulmonar, além de provocar uma forte resposta inflamatória.

O SARS-CoV-2 se liga aos receptores da enzima conversora da angiotensina (ECAII) no sistema respiratório e libera o seu RNA nas células hospedeiras. Consequentemente, as interações vírus-células produzem um conjunto de diferentes respostas contra o vírus que podem ser mediadas pelos endocanabinoides.

Os receptores CB1 e CB2 foram amplamente demonstrados como indutores da imunossupressão. Assim, é concebível que, também na COVID-19, a ativação do sistema endocanabinoide possa ter influência no desenvolvimento e na gravidade da doença. De acordo com os autores,¹ os canabinoides foram eficazes na supressão das funções imunológicas e inflamatórias, e foi sugerido potencial atividade anti-inflamatória na COVID-19.

A estimulação seletiva do CB2 poderia reduzir a resposta inflamatória em pacientes positivos para COVID-19 e melhorar o prognóstico, além da possibilidade de controlar a cascata inflamatória em vários postos de controle, considerando a sua capacidade de reduzir a produção de um grande número de citocinas, ao contrário da ação muito seletiva dos anticorpos monoclonais. Por outro lado, a estimulação dos receptores CB2 apresenta efeito imunossupressor, reduzindo a proliferação das células imunes e a produção de anticorpos.

Os dois artigos incluídos nessa revisão são estudos em modelagem molecular e modelo de cultura celular

tridimensional. O primeiro demonstrou, bioinformaticamente, que o CBD pode se ligar na proteína *spike* do novo coronavírus. Enquanto o outro artigo demonstrou, *in vitro*, a capacidade dos extratos de *C. sativa* com alto teor de CBD em modular a expressão da ECAII nos tecidos-alvo. No entanto, os extratos usados no estudo possuíam perfis de canabinoides e terpenos diferentes, resultando na regulação positiva ou negativa dessa expressão. Nas buscas feitas pelos autores não foram encontrados estudos clínicos, preliminares ou concluídos, em humanos. No entanto, ressaltaram haver dois registros de estudos clínicos em andamento.

Em outro estudo *in vitro*, os extratos com elevado teor de CBD podem desregular a ECAII e a serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2), que são importantes vias de infecção do novo coronavírus. Assim, esses produtos canábicos poderiam ser uma estratégia preventiva na infecção por COVID-19 para limitar a entrada do vírus. Embora esse estudo avance na observação de que canabinoides poderiam servir como tratamento preventivo, existem evidências sugerindo que as atividades imunomoduladoras do CBD poderiam desempenhar um papel nos estágios posteriores da doença.

Os terpenos encontrados na *C. sativa* exibiram atividades antivirais, com a capacidade de minimizar a gravidade e o impacto do SARS, suprimindo a proteína TMPRSS2. Estudos preliminares, *in vivo*, com macacos vervet caribenses, indicaram que o extrato do óleo de *C. sativa* melhorou as funções pulmonares inspiratórias. Outro estudo sugeriu que o Δ^9 -THC suprimiu potently a função imune das células mieloides, sugerindo também reduzir as respostas imunológicas às síndromes respiratórias virais, como a influenza A e a COVID-19.

Embora não haja estudos clínicos, essa revisão demonstra que, coletivamente, há evidências científicas que apoiam a investigação dos canabinoides como uma alternativa a ser adicionada como adjuvante ou mesmo como tratamento na inflamação pulmonar induzida por SARS-CoV-2. Por fim, ainda ressaltaram a necessidade de novos estudos (*in vitro*, pré-clínicos e clínicos) para determinar quais canabinoides ou a mistura deles, e em quais concentrações, poderiam ser eficazes no tratamento da COVID-19.

1. Mano-Sousa, B. J.; *et al.* 2021. Os derivados da *Cannabis sativa* têm potencial para limitar a severidade e a progressão da COVID-19? Uma revisão da literatura. **BJHP**, v. 2, n. 3, p. 83-96.

INPI declara nula a patente de CBD e permite produção medicinal

Por *Brayan Jonas Mano Sousa*

Em fevereiro de 2021, a empresa Prati-Donaduzzi obteve uma patente para o óleo de canabidiol (CBD). O documento BR112018005423-2 conferiu a empresa proteção a “uma composição oral líquida caracterizada por consistir de 20 a 250 mg/mL de CBD”.

Considerando a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 327 de 2019, aprovada pela Anvisa, bem como o PL 399/15 que legaliza o plantio da *Cannabis* para fins medicinais e industriais, é indiscutível o potencial econômico do mercado canábico. E, devido a esse potencial, a manutenção dessa patente concedida à empresa paranaense, configuraria um impedimento a atuação de novas empresas no país. Dessa forma, houve vários pedidos de nulidade dessa patente, já que ela não poderia ser considerada como invenção, por se tratar de uma modificação trivial que está dentro das habilidades ordinárias da área de tecnologia farmacêutica.

Apesar do tema que envolve patentes ser sempre polêmico, a decisão teve um caráter exclusivamente técnico. Não houve a, popularmente chamada, quebra de patente, já que ela foi reanalisada após interposição de recurso pedindo a sua nulidade.

Ao analisarem o artigo de Zuardi *et al.*,¹ que não foi citado durante o exame da patente, os avaliadores concluíram que havia muitas características técnicas em comum com a referida patente, o que caracterizava como falta de novidade. Esse artigo já revelava uma composição oral de CBD em óleo de milho, veículo que evitava a interconversão *in vivo* de CBD em THC.

Os avaliadores entenderam que o problema técnico já havia sido resolvido por Zuardi e colaboradores. Um profissional da área de tecnologia farmacêutica estaria apto a acrescentar excipientes, como conservante, edulcorantes e antioxidante, de modo a se obter a composição de CBD conforme reivindicada com melhores características organolépticas e estabilidade.

No entanto, mesmo com a nulidade dessa patente, o laboratório paranaense não perde totalmente a exclusividade na produção e comercialização de um medicamento à base de CBD, uma vez que houve um pedido de divisão, BR122019017588-8, que originou da patente nula, e ainda está em exame com pedido inicialmente negado por falta de inventividade. Esse novo pedido reivindica uma composição oral compreendendo canabinoides em um solvente oleoso, o processo para a sua preparação e para seu uso no tratamento de epilepsia refratária, epilepsia, doença de Parkinson, esquizofrenia, distúrbios de sono, transtorno pós traumático, ansiedade, autismo e alívio de dores crônicas.

Por fim, vale lembrar que a nulidade da primeira patente pode ser revertida através de ação judicial interposta até 27 de julho de 2026.

1. ZUARDI, A. W., et al. 1993. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J. Psychopharmacol.*, v. 7, p. 82-88.

Onde tudo começou

Por *Bruna Cristina Alves*

A maconha (*Cannabis sativa* L.) é uma droga reconhecida por seu uso milenar, característico da sua multiplicidade de aplicações. Com isso, seu resgate histórico faz-se importante para compreendermos as diversas informações em torno de seus registros.

A princípio, seu uso iniciou-se pelos chineses, atribuído ao imperador/farmacêutico Shen Nieng, em seu trabalho medicinal aplicado no tratamento de reumatismo e como sedativo.¹⁻³ No entanto, relatos contrastam sua origem na Índia, tendo como embasamento textos escritos na Era Védica, 2.500 a. C., como também na região do mar Cáspio e Pérsia, que hoje correspondem aos países do Paquistão, Irã e Afeganistão.^{4,2} Na Índia seu uso era indicado para constipação intestinal, falta de concentração e malária. Além disso, seitas Hindus usavam a maconha para fins religiosos e alívio do estresse.

Segundo Nahas,³ os sacerdotes cultivavam-na em seus jardins e utilizavam a bebida de suas flores, folhas e caules cozidos, denominada bhang, em rituais como um presente do deus Shiva para a humanidade. Declaravam que a bebida era fonte da felicidade, alegria e libertar da ansiedade.

O cultivo da maconha se expandiu da Índia para Oriente Médio, Ásia, Europa e África. A entrada dessa planta na Europa se deu por volta de 430 a. C. pela Grécia, devido as suas propriedades medicinais e, em Roma, para confecções de velas para barcos e também, vestimentas. Além disso, relata-se o uso por parte dos Aztecas em rituais religiosos na América.

Em 1839, o médico irlandês, William O'Shaughnessy, passou uma temporada na Índia e publicou o primeiro artigo relatando seus efeitos terapêuticos. Neste artigo, evidenciou-se que em altas dosagens a *C. sativa* era benéfica no tratamento de desordens espásticas e convulsivas, na hidrofobia, cólera e diminuição do grau de abstinência por certas drogas.⁴ O'Shaughnessy obteve seus resultados com extrato da planta em animais e humanos a partir das recomendações dos nativos, bem como sua experiência profissional. O'Shaughnessy contribuiu e disseminou o uso da maconha medicinal pelo Ocidente até chegar aos Estados Unidos.⁵ De lá, a prática se difundiu para as Américas, incluindo o Brasil.

1. CARLINI, E. A. 1980. Maconha (*Cannabis Sativa*): da "erva de diabo" a medicamento do establishment? *Ciência e Cultura*, 32(6), 684-690.

2. COSTA, M.R.S. & GONTIES, B. 1997. Maconha: Aspectos farmacológicos, históricos e antropológicos. *Revista Unipê*, 1(2), 12-24.

3. NAHAS, G. G. 1986. A maconha ou a vida. Rio de Janeiro: Nórdica.

4. ZUARDI, A. W. 2006. History of *Cannabis* as a medicine: a review. *Rev. Bras.Psiq.*, v. 28, n. 2, p. 153-157.

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

Os nomes do Ano

Por Joaquim Maurício Duarte Almeida

Como recomendar esse boletim sem citar alguns nomes que se destacaram nos últimos momentos sobre o assunto *Cannabis*. Sentimos muito a perda de duas importantes figuras no cenário da defesa do uso medicinal desta planta: Professor Elisaldo Carlini, incansável defensor da Ciência e da liberdade de estudo de qualquer assunto que possa ser utilizado para fins terapêuticos; e Padre Ticão (Pe Antonio Luiz Marchioni), afirmava que “plantas são de Deus”, também mantinha a mente aberta para auxiliar as pessoas no conhecimento medicinal dessa planta. Mas a vida segue, inclusive no legislativo.

O deputado federal Paulo Teixeira, presidente da comissão especial da Câmara Federal onde tramita o Projeto de Lei (PL) 399/2015, agradeceu o debate qualificado e afirmou: “colocamos o Brasil na fronteira científica e médica pelo bem-estar das pessoas”. Apesar da resistência interna, foi aprovado e segue os trâmites para votação em plenário. Abaixo deixamos uma ilustração feita pela agência de notícias da Câmara dos Deputados, em que resume o projeto de Lei de autoria do Deputado de Fábio Mitidieri. Dessa forma, podemos pensar que o Brasil está conseguindo aos poucos alcançar o que em muitos países já é realidade.

MEDICAMENTOS FEITOS COM CANNABIS SATIVA
O que o Projeto de Lei 399/15, em análise na Câmara dos Deputados, propõe

Cultivo	Medicamentos	Cânhamo
 <ul style="list-style-type: none"> ● Permite o cultivo em todo o País para fins medicinais, científicos, veterinários e industriais, desde que feito por pessoa jurídica ou associação de pacientes ● Exige autorização da Anvisa (no caso de remédios) ou do Ministério da Agricultura (no caso de uso veterinário e industrial) ● Exige certificação dos teores de tetraidrocanabinol (substância psicoativa da maconha) das sementes de Cannabis comercializadas ● Exige o controle de acesso ao local do cultivo, que não poderá ter identificação 	 <ul style="list-style-type: none"> ● Exige a comercialização em embalagens invioláveis e com prescrição médica ● Remete o controle de preço e publicidade à Anvisa ● Permite que farmácias fitoterápicas do SUS cultivem Cannabis medicinal para elaboração de produtos ● Permite que farmácias de manipulação façam produtos de uso humano ou veterinário com Cannabis 	 <ul style="list-style-type: none"> ● Autoriza a produção e comercialização de produtos fabricados a partir do cânhamo industrial, como cosméticos, produtos de higiene pessoal, celulose e fibras
		<p>Importação e exportação</p>
		 <ul style="list-style-type: none"> ● Permite que pessoas jurídicas importem e exportem sementes, plantas e derivados de Cannabis, exclusivamente para fins medicinais ou industriais

Fonte: PL 399/15

Arte: Thiago Fagundes/Agência Câmara.

Fonte: Agência Câmara de Notícias - 08/06/2021

11/05/2021