



Maconhabrás

by: Elizaldo Carlini

ISSN: 2764-0140

Coordenação: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida | Ricardo Tabach

Edição: Bryan Jonas Mano-Sousa

Revisão: Equipe Maconhabrás

CEBRID
Centro Brasileiro de Informações
sobre Drogas Psicotrópicas

Editorial

Cannabis e Zebrafish

Nesta edição:

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

Na tentativa de entender melhor as doenças, durante muitos anos foi predominante a utilização de roedores como modelo animal em pesquisas científicas. Porém, recentemente um peixe de água doce, chamado *Danio rerio* e conhecido por paulistinha ou zebrafish (ZF) vem atraindo muitos pesquisadores, especialmente dentro da neurociência e toxicologia. Uma busca na base Pubmed com as palavras *Cannabis* e zebrafish resultou em 39 publicações, começando em 2013 até o presente momento, de maneira exponencial.

O ZF apresenta muitas vantagens práticas, como fertilização externa, transparência, tamanho pequeno, alta fecundidade e baixo custo de criação, o que garante o respeito ao princípio dos 3Rs (*reduction, replacement e refinement*), exigido atualmente para experimentos envolvendo animais. Esse pequeno animal ainda apresenta similaridades neuroanatômicas e genéticas com os humanos. Por exemplo, o cérebro do ZF contém neurotransmissores comuns aos vertebrados superiores, como ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato, dopamina, noradrenalina, serotonina, histamina e acetilcolina, além de receptores e enzimas, incluindo o sistema endocanabinoide (SEC). O SEC do ZF contém ortólogos de praticamente todos os genes de sinalização de canabinoides humanos, com padrão de expressão bastante semelhante. Estudar o SEC em ZF, por exemplo, através de modelos *knockout*, pode servir para elucidar os mecanismos dos circuitos e vias bioquímicas envolvidos tanto no SEC, quanto nos efeitos dos fitocanabinoides.

Os embriões e as larvas do ZF são transparentes, portanto, é possível avaliar o efeito das substâncias *in vivo* e em tempo real em microscópio óptico. Uma recente pesquisa avaliou a toxicidade de extrato de *Cannabis sativa* L. (CS) em ZF e não foram apresentados efeitos negativos no desenvolvimento nem na sobrevivência, e ainda foi demonstrada uma melhora no desempenho locomotor das larvas

tratadas. Outro estudo apresentou os efeitos do Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) em modelos de ZF com neuro-hiperatividade. Um dos resultados foi que, quando associados, a concentração necessária para melhora da alteração comportamental é menor, validando efeito sinérgico e eficácia no tratamento da epilepsia. .

O SEC atua de forma bastante complexa, como um sistema de comunicação entre o cérebro e o corpo, mantendo a homeostase, envolvendo vários mecanismos fisiológicos, funcionando sob demanda. Apesar de muitos avanços sobre o SEC e a CS, existem lacunas a serem esclarecidas, onde o ZF pode atuar como excelente modelo para um diagnóstico mais preciso e precoce ou até prevenir doenças. E ainda, possibilita demonstrar mecanismos de ação, efetividade e segurança da CS, auxiliando nesta proposta terapêutica promissora para muitas patologias, inclusive àquelas de difícil tratamento, como as neurodegenerativas, reduzindo desinformações e preconceitos.

Licitra, R.; et al. In Vivo Evaluation of Cannabis sativa Full Extract on Zebrafish Larvae Development, Locomotion Behavior and Gene Expression. **Pharmaceuticals** 2021, 14, 1224.

Samarut É, et al. Single and Synergistic Effects of Cannabidiol and Δ -9-Tetrahydrocannabinol on Zebrafish Models of Neuro-Hyperactivity. **Front Pharmacol.** 2019 20;10:226.

Bailone RL, et al. The endocannabinoid system in zebrafish and its potential to study the effects of Cannabis in humans. **Lab Anim Res.** 2022 22;38(1):5

Esse editorial foi escrito, a convite, pela farmacêutica Dra. Kássia Martins Fernandes Pereira, pesquisadora pós-doc em Neurociência pelo Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP.

Em outubro de 2022, o Prof. Mechoulam - no alto dos seus 92 anos, tendo dedicado 50 deles ao estudo da planta *Cannabis sativa* L. e ao Sistema Endocanabinoide, conhecido como o pai da *Cannabis medicinal* e pioneiro no estudo da planta, junto ao nosso querido Prof. Carlini - ofereceu uma aula gravada para um dos nossos projetos de extensão da UNIFESP, em colaboração com o Núcleo de Desenvolvimento em Medicina Canabinoide e Integrativa e a Cannabis & Saúde. Esta aula, em inglês, recebeu legendas em português e seu link encontra-se no final deste texto. O Prof. Mechoulam faleceu no dia 10 de março de 2023, tendo deixado um enorme legado para esta área médica.

Nesta aula, o Prof. Mechoulam nos apresentou três tópicos que vêm sendo investigados por ele e sua equipe e que irei brevemente relatar abaixo. Se estas são de fato as últimas contribuições do Prof. Mechoulam à área não se pode afirmar, no entanto as “novidades” trazidas por ele certamente nos coloca em um outro ponto de reflexão, não só sobre a planta, mas também sobre o SE. Estas informações certamente são e/ou serão foco de muitos estudos, quer seja por empresas farmacêuticas, quer seja pelo universo acadêmico.

O primeiro ponto trazido na aula aborda a “*A Pesquisa dos Fitocanabinoides*”, e o fato de que a planta surpreendentemente não sintetiza os delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), principais fitocanabinoides que conferem toda a fama a esta planta. Ela sintetiza seus precursores (ácidos): ácido tetrahydrocannabinólico e ácido canabinólico, respectivamente. Estes compostos não foram minuciosamente investigados, uma vez que não são estáveis, oferecendo, portanto, dificuldades nas suas investigações químicas.

No segundo tópico, o Professor explica “*Como os Endocanabinoides (2AG, p.e.) estão Envolvidos na Resposta Protetora do Cérebro*”. Ele explica que o estímulo do receptor CB1 promove diversos efeitos terapêuticos amplamente conhecidos. Enquanto o receptor CB2 é estimulado proporciona efeitos protetores em diversos campos (cérebro, problemas cardíacos, aterosclerose, entre outros). Segundo ele, já devem ter empresas farmacêuticas trabalhando no desenvolvimento de compostos que agem no receptor CB2 para doenças específicas.

Sua equipe sintetizou dois deles: o HU-308 (Universidade Hebráica-308), que só se liga ao CB2, e o HU-910, que se liga aos receptores CB1 e CB2 (mas de maneira fraca ao primeiro receptor). Portanto, tanto o

2AG, quanto estes dois agonistas estão envolvidos em efeitos protetores conforme mencionado acima.

O terceiro tema refere-se a “*Compostos Endógenos ou Similares à Anandamida como Medicamentos*”. O Professor parte de dados anteriores, onde se observou que camponeses gregos pareciam ter menores índices de osteoporose quando comparados aos do norte da Europa (Noruega, Alemanha, Suécia etc.). Sua equipe queria saber o porquê. Descobriram então que os ossos contêm uma substância presente também no cérebro, a oleoil serina, que age no receptor CB2 e promove apoptose dos osteoclastos, aumentando assim a formação óssea. Os medicamentos disponíveis hoje para osteoporose interrompem a doença, mas não conseguem promover a formação saudável de ossos; portanto essa é uma revolução nessa área de tratamento e na Doença de Prader-Willi. Embora o Professor não deixe claro qual a relação entre a oleoil serina e os camponeses, provavelmente os gregos produzem esta substância em quantidades suficientes para prevenir a osteoporose.

Dentro desse terceiro tipo de estudo, explicou também que muitos antibióticos não são mais tolerados por micro-organismos, e que passam a ser quando prescritos junto com endocanabinoides, por exemplo, com a anandamida. E finalmente, deu um último exemplo dentro dessa abordagem, envolvendo vício em nicotina. Explicou que a oleil glicina, um composto exógeno intimamente ligado à anandamida, age no receptor CB2 e pode ser utilizado como um composto antidependência em relação à nicotina, e pode ainda eliminar respostas de abstinência à nicotina e opiáceos. Seu grupo de pesquisa conseguiu desenvolver um composto ainda mais ativo e estável para esta atividade, a oleoil alanina.

Deixo nossos agradecimentos aos cerca de 50 anos de dedicação ao estudo da planta e do Sistema Endocanabinoide ao Prof. Raphael, que deixa muitos filhos, netos e bisnetos científicos, que certamente conduzirão e continuarão inspirando outros grupos de pesquisa pelo mundo afora!

O NOSSO MUITO OBRIGADO!

Referências

Prof. Raphael Mechoulam – Center on Cannabinoid REsearch, Hebrew University, Jerusalém.

Link para a sua aula de outubro de 2022 - <https://www.youtube.com/watch?v=sN3F7b5Q9sQ>

Link para o filme “O Cientista” - <https://www.youtube.com/watch?v=REyGrspt4Zs>.

EUA: ingestão acidental de *Cannabis* por crianças

Por Brayan Jonas Mano Sousa

Recentemente, pesquisadores americanos divulgaram um estudo¹ na revista científica *Pediatrics*, que revelou um aumento de 1.375% nos últimos anos. Entre 2017 e 2021, o número de casos relatados passou de 200 para 3.054 casos. A maioria das notificações, 97,7%, ocorreu em ambientes residenciais, sendo que 90,7% ocorreu na própria residência da criança. O relatório mostrou que mais da metade das crianças intoxicadas tinham entre 2 e 3 anos.

Após a ingestão, a maioria das crianças sofreu impactos leves; 22,7% precisaram de hospitalização e outros 8% de cuidados intensivos. De acordo com o estudo, 70% dos casos seguiram um desfecho conhecido, com algum grau de depressão do sistema nervoso central. Os sintomas causados incluem depressão do sistema nervoso central (incluindo coma), taquicardia (batimentos cardíacos anormalmente rápidos) e vômitos. No geral, as crianças foram tratadas com fluidos intravenosos.

Acredita-se que aumento no número dessas intoxicações "é considerado associado a um aumento no número de estados que permitem o uso recreativo de maconha por adultos". No entanto, a pandemia da COVID-19 também pode ter contribuído para o aumento desses casos, já que as crianças ficaram mais tempo em casa e, portanto, tiveram mais oportunidades de serem expostas a esses produtos. Embora nenhuma morte tenha sido registrada durante o período do estudo, esses acidentes podem ser perigosos em crianças pequenas, principalmente devido a uma dose muito elevada para seu peso.

Grande parte das crianças encontrou a substância psicoativa dentro da própria residência, uma vez que existem muitos produtos comestíveis feitos com o delta-9-tetrahydrocannabinol, como gomas, chocolates, pirulitos e biscoitos, o que atrai a atenção da criança.

O estudo sugere que o ideal seria que esses produtos fossem guardados em locais desconhecidos para a criança, e em um recipiente bem fechado, preferencialmente fora da cozinha, para ficar longe de outros alimentos. Além disso, eles também pedem que esses produtos sejam vendidos em embalagens opacas, difíceis de abrir por crianças, com uma mensagem de advertência e o número de telefone do centro nacional de controle de intoxicações. Alguns estados norteamericanos, como a Califórnia, já implementaram tais medidas, mas nos Estados Unidos não existe uma lei nacional

Referências

Tweet, M. S.; Nemanich, A.; Wahl, M. 2023. Pediatric edible *Cannabis* exposures and acute toxicity: 2017-2021. *Pediatrics*, n. 2, v. 151, p. e2022057761.

A evolução das informações sobre a *Cannabis* no Brasil

Por Bruna Cristina Alves

Como vimos nas edições anteriores, a *Cannabis* é uma planta de uso milenar e, em termos históricos, suas propriedades medicinais já eram descritas há muitos anos. No entanto, sua prescrição como uso terapêutico sucedeu-se há bem pouco tempo. Apesar dos avanços nas pesquisas científicas em vários países e os diversos relatos clínicos de pacientes tratados com medicamentos à base da planta, há um enorme preconceito que precisa ser desmistificado.

Hoje, com a facilidade de divulgar informações, é de extrema importância transmitir os avanços científicos de forma didática para a sociedade. O Brasil inaugurou o primeiro museu dedicado a propagar a história da *Cannabis* e sua contribuição terapêutica. A criação do museu é uma iniciativa da Organização Não-Governamental "Abraça Esperança", no Parque Solon de Lucena, no Centro de João Pessoa, Paraíba.

Além de contar a história do uso medicinal da planta, o museu tem o intuito de apoiar as pesquisas e contextualizar as legislações. Neste local são expostos frascos medicinais antigos fornecidos em farmácias, jornais, revistas e capas de filmes antigos sobre o tema, além de depoimentos de pessoas que ajudaram no progresso científico. Ainda, há relatos de mães mostrando como a planta mudou a vida de seus filhos e sua luta diária por apoio governamental.^{1,2}

A princípio, o documentário "O Outro Mundo de Sofia", conta a história da menina Sofia Langernbach, que apresenta uma síndrome rara, mostrando a luta de sua família para ter acesso ao tratamento com *Cannabis* no Brasil. O documentário estreou no dia 08 de maio e tem repercutido por trazer à tona diversos debates, os quais incluem a descriminalização e a relevância dos estudos de suas propriedades medicinais. Sua família foi a primeira do país a conseguir autorização da Justiça para cultivar a planta para uso medicinal e, hoje, Guete, mãe de Sofia, e seu marido Marcos administram a Associação de Apoio à Pesquisa e Pacientes (Apepi). Guete tornou-se a maior ativista canábica do país.³

"Acabar com o preconceito em torno do uso medicinal da *Cannabis* pode ser a maior arma contra a desinformação" -Cláudio Lottenberg

Referências

- [1.https://agenciabrasil.ebc.com.br/radioagencia-nacional/saude/audio/2023-04/museu-brasileiro-da-cannabis-reune-contribuicoes-da-erva-medicinal](https://agenciabrasil.ebc.com.br/radioagencia-nacional/saude/audio/2023-04/museu-brasileiro-da-cannabis-reune-contribuicoes-da-erva-medicinal)
- [2.https://smokebuddies.com.br/museu-brasileiro-da-cannabis-e-inaugurado-em-joao-pessoa-pb/](https://smokebuddies.com.br/museu-brasileiro-da-cannabis-e-inaugurado-em-joao-pessoa-pb/)
- [3.https://viventeandante.com/critica-o-outro-mundo-de-sofia-planta-medicinal/](https://viventeandante.com/critica-o-outro-mundo-de-sofia-planta-medicinal/)

Anote na Agenda!

Por Joaquim Maurício Duarte Almeida
Ricardo Tabach

Os eventos relacionados ao uso medicinal da *Cannabis* estarão centralizados em São Paulo esse ano. Abaixo, alguns eventos, anote em sua agenda!

1. We Need to Talk about Cannabis (WNTC)

Data: 13/06/2023

Local: São Paulo – SP

Inscrições e maiores informações

www.weneedtotalkaboutcannabis.com.br

2. Cicmed – II Conferência Internacional da Cannabis Medicinal 66ª Seção da UNODC

Data: 3 a 05/08/2023

Local: São Paulo – SP

Inscrições e maiores informações

<https://www.cicmed.com.br/>

3. Cannabis thinking

Diferente de muitos eventos, o Cannabis Thinking não aborda o tema apenas medicinal da planta e, sim, traz uma perspectiva diversa sobre a maconha e o avanço de sua regulamentação no mundo. O objetivo principal é informar e educar o público em torno dessa planta tão importante.

Data: sem data definida

Periodicidade: Anual

Número de edição: 4ª edição

Organizadores: The Green Hub

4. ExpoCannabis Brasil

O evento ExpoCannabis é conhecido em todo o mundo como um dos maiores e mais populares eventos da América Latina, que começou inicialmente no Uruguai e vem se expandindo por outros países, inclusive no Brasil. Na edição do Brasil, a expectativa é de um evento mais voltado para o B2B, com geração de novos negócios e conteúdo.

Data: 15 a 17/09/2023

Local: São Paulo – SP

Organizadores: MiCasa420, Open Green e Smokebuddies

Os eventos internacionais também são relevantes para o mercado no Brasil. A ExpoCannabis, no Uruguai, por exemplo, é um dos maiores acontecimentos canábicos do mundo, e a maioria do público que frequenta é composta por brasileiros, o que mostra o interesse por esse tema e as oportunidades que existem no país.

"Nova" Cannabis que não é Cannabis?

Por Marna Eliana Sakalem

Um grupo de pesquisadores israelenses do Weizmann Institute of Science identificou que uma planta sul-africana, "guarda-chuva lanoso", popularmente conhecido na região como Keeribos (*Helichrysum umbraculigerum*) produz grande quantidade de canabinoides. Apesar de não terem parentesco, a espécie sul-africana apresenta diversos fitocomponentes em comum com a *Cannabis*, além de mais de 30 canabinoides inéditos, que apresentam potencial para efeitos medicinais.

A Keeribos, da família das margaridas, é popular por ser aromática; ainda, fontes históricas indicam que a planta era utilizada para intoxicação em rituais folclóricos.

Os canabinoides da Keeribos estão presentes nas folhas, diferentemente dos canabinoides da *Cannabis*, predominantes nas flores. Cerca de 40 compostos diferentes, sendo que seis também são encontrados na "prima" mais famosa.

Pesquisas da década de 1970 já indicavam que a Keeribos possuía "compostos muito semelhantes ao canabigerol (CBG)", o que foi relatado por outros grupos de pesquisa ao longo dos anos; mas os pesquisadores israelenses afirmam se tratar do mesmo composto, e que a espécie ainda apresentaria seu precursor, o ácido canabigerólico (CBGA).

O grande potencial medicinal desta espécie está no fato de que ela não produz THC - que também apresenta efeitos terapêuticos. No entanto, pelo fato de ser psicoativo apresenta restrições nas formulações em muitos países. Pesquisas futuras desvendando e classificando os demais compostos canabinoides da espécie, bem como a verificação de seu efeito farmacológico, deverão nos dar mais respostas. Por ora, fica a promessa de uma "*Cannabis*" que não é *Cannabis*, mas que pode nos oferecer efeitos terapêuticos interessantes.

Referências

- Chavez, B. G.; D'Auria, J. C. 2023. Tuning a new leaf on cannabinoids. **Nature Plants**, p. 1-2.
- Chaves, G. S. B.; Furtado, J. P. D.; Matheus, M. E. inheiro, B. S. et al. 2021 Importância da incorporação da *Cannabis sativa* L. no SUS. **Revista científica eletrônica de ciências aplicadas da fait**. V. 17, p. 1-12.