

Cânabis como Terapia¹

Cannabis as Therapy

Renato Filev^{II}

Resumo

Da Ásia a cânabis percorreu o mundo por oferecer a humanidade possibilidades de nutrição, proteção e tratamento. Considerada um dos primeiros cultivares da revolução agrícola, a planta era utilizada para produzir redes de pesca, vestimentos e substâncias que interagem com nosso organismo e produzem diversos efeitos. Alguns efeitos são considerados terapêuticos e podem se revelar como a última alternativa para pessoas resistentes aos tratamentos convencionais adotados para uma série de enfermidades. Como todo fitoterápico, a cânabis expressa uma diversidade de moléculas. Entre estas, os canabinoides são uma grande família exclusiva da cânabis. As moléculas são produzidas pela planta em diferentes perfis de acordo com a variabilidade genética e epigenética da espécie. Quando ingeridos, estes compostos atuam em comitiva e dependendo deste perfil, do contexto de uso e do indivíduo que utiliza estão sujeitos a desencadear efeitos distintos, que podem ser considerados terapêuticos ou adversos. Discutir sobre a interação da planta com o organismo humano numa sociedade em que esta interação é proibida foi o exercício que levou à produção deste artigo.

Palavras-chave: Cânabis; Sistema endocanabinoide; Fitoterapia; Regulação.

Abstract

From Asia, cannabis has traveled the world for offering humanity possibilities for nutrition, protection and treatment. As one of the first cultivars of the agricultural revolution it was used to produce fishing nets, clothing and substances that interact with our organism producing various effects. Some of these are considered therapeutic which may prove to be the last alternative for people resistant to conventional treatments for a series of illnesses. Like all phytotherapies, cannabis expresses a diversity of molecules. Among these, cannabinoids are a large family exclusive to cannabis. These molecules are produced by the plant in different profiles according to the specie genetic variability. When ingested, these compounds act in entourage and, depending on the profile, the context of use and the individual who uses them, produce different effects that can be considered therapeutic, adverse, pleasurable and others. Discussing the interaction of the plant with the human organism in a society where this interaction is prohibited was the exercise that led to the production of this article.

Keywords: Cannabis; Endocannabinoid system; Phytotherapy; Regulation.

Introdução - a planta

Registros arqueológicos sugerem a cânabis como um dos primeiros cultivares da humanidade. As propriedades terapêuticas da cânabis são exploradas desde a Antiguidade. O primeiro relato de uso terapêutico foi de um imperador chinês que viveu cerca de 5 mil anos atrás. Ou seja, o emprego dos canabinoides como terapia é milenar, anterior ao advento do pensamento científico ou da Medicina. O papiro de Ebers, reconhecido como primeiro texto completo de tratamento em saúde, escrito cerca de

^I Este capítulo é dedicado em agradecimento à todos os importantes ensinamentos proferidos pelo Professor Elisaldo Carlini, que agora estão eternizados na história

^{II} Renato Filev (renatofilev@gmail.com) é bacharel em ciências biológicas - modalidade médica pela Universidade Federal de São Paulo e é doutor em neurociências pela mesma instituição. Pesquisador colaborador do Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) e coordenador científico da Plataforma Brasileira de Política de Drogas (PBDP).

1500 anos anteriores à Era Cristã, menciona as propriedades terapêuticas da cânabis¹. Os assírios, citas, árabes, fenícios, hebreus, hindus, chineses, egípcios dentre outros povos ancestrais faziam algum tipo de uso da planta. Para parte destas civilizações não havia distinção entre o uso místico, ritualístico, religioso ou terapêutico. As variedades de cânabis foram selecionadas por intervenção humana à medida que expressavam alguma característica de interesse, seja pela produção das alongadas e resistentes fibras, seja pela energia e nutrição provenientes do óleo de suas sementes e, também, pela resina de suas inflorescências, além de seus interesses terapêuticos e ritualísticos.

Acredita-se que a cânabis foi originada nas escarpas da Ásia Central às margens do mar Cáspio, região hoje pertencente ao Cazaquistão, Turcomenistão e Irã. Essa planta pertence à família *Cannabaceae*, juntamente com outros dois gêneros vegetais, o lúpulo e o celtis. Existe uma discussão abrangente a respeito da existência de uma única ou várias espécies do gênero *Cannabis*, no entanto, até o presente momento, as evidências são controversas e não apontam para uma definição. No século XVIII, Linnaeus classificou a *Cannabis sativa*, enquanto Lamarck classificou a *Cannabis indica*. Supostamente existem ainda outras classificações para espécies do gênero, Janisch classificou a *Cannabis ruderalis* e Vavilov a *Cannabis afghanica*².

Aqueles que assumem a existência de diferentes espécies de cânabis discutem sobre a possível diferenciação entre as variedades de *sativa* e de *indica*. A primeira, apresentaria o perfil de uma plantas mais alongadas com folhas mais afiladas e capacidade de proporcionar efeito euforizante, deixando os usuários mais dispostos e eloquentes. Enquanto as variedades da segunda espécie apresentariam um perfil de plantas mais

baixas, com folhas mais largas, de odores mais pungentes e que permitiriam aos seus usuários experiências de relaxamento profundo. A grande variabilidade no fenótipo da planta, ou seja, de suas características aparentes, como tamanho, formato das folhas e flores, aromas, coloração, efeitos e etc, fizeram com que inúmeros nomes (como *skunk*) fossem designados a genéticas estabilizadas oriundas de cruzamentos sucessivos que selecionam características específicas e perpetuam variedades. Atualmente, milhares destas variedades com diferentes perfis estão disponíveis em diferentes bancos de sementes ao redor do mundo³.

Outra linha de pensamento avalia, para além da observação fenotípica, os genes e as moléculas presentes na planta. A variabilidade genética entre as supostas espécies de cânabis foi insuficiente para afirmar a existência dessa diferenciação. Ainda é possível que o cruzamento entre as supostas espécies diferentes proporcione descendentes férteis, o que diminui a força desta hipótese. Como não existe consenso entre a existência de uma ou mais espécies, convém utilizar o termo *Cannabis spp.*, assim é possível descrever todas as possíveis espécies do gênero *Cannabis* de maneira abrangente e sem comprometimento⁴.

Estas espécies ou variedades apresentam diferenças importantes na expressão das moléculas constituintes, o que resulta em plantas capazes de ocasionar efeitos completamente distintos. Até o momento, centenas de compostos foram identificadas na cânabis; dentre estes, mais de uma centena de terpeno-fenóis de característica lipídica e exclusivos desta planta, denominados canabinoides. Embora existam uma diversidade de canabinoides, a grande maioria está expressa na planta numa ordem de grandeza menor que o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)

e o canabidiol (CBD), presentes em maiores proporções. Além destas moléculas exclusivas, a cânabis produz diferentes tipos de terpenos, flavonoides, esteroides e outros compostos que completam o arsenal molecular da planta, muitas destas com ação em nosso organismo. Grande parte dos canabinoides e terpenos são produzidos e armazenados em glândulas chamadas de tricomas, produzidas em maior quantidade pelas inflorescências da planta fêmea e das folhas superiores que as acompanham. Os órgãos sexuais femininos se desenvolvem na região apical da planta e buscam o pólen oriundo de uma flor de cânabis macho para produzir seu fruto, que no caso corresponde à própria semente. Os tricomas, além de produzir e armazenar os canabinoides e terpenos, participam do complexo de proteção das inflorescências⁵.

A fim de propor uma solução à questão da classificação das variedades da cânabis, Ethan Russo e sua equipe, além de outros pesquisadores⁴, sugerem uma maneira objetiva de classificação, sem entrar na discussão entre *Cannabis sativa* ou *Cannabis indica*, muito menos entre as variedades vendidas com uma diversidade de nomes, como *skunk*. De maneira pragmática, o agrupamento das diversas variedades da cânabis foi proposto a partir dos seus componentes químicos. O perfil de canabinoides expressos poderiam distinguir as plantas a partir de suas características químicas, ou quimiovariantes, compondo três grandes grupos: o primeiro com plantas que expressam altos teores de THC e baixos de CBD; o segundo com altos teores de CBD e baixos de THC; e o terceiro com plantas híbridas e diferentes proporções de ambos os canabinoides.

Em outros momentos, o teor dos canabinoides foi utilizado como parâmetro para classificar as variedades da planta. O governo americano, por exemplo, define cânhamo (*hemp*) as

variedades com teores de THC abaixo de 0,3%, enquanto que maconha (*marijuana*) seriam as variedades com teores maiores que 0,3%⁶. As variedades de cânhamo são destinadas à retirada de sua fibra, semente e resina para produção com inúmeras finalidades industriais, inclusive com produção regulada em diversos países, como China e Estados Unidos. Já as variedades que expressam altos teores de THC vêm sendo aperfeiçoadas e estabilizadas ao longo dos anos por aqueles que se interessam pelos efeitos euforizantes, prazerosos e terapêuticos proporcionados pelo consumo destas. Os cruzamentos entre diferentes genéticas, com a finalidade de selecionar características, sejam fibras mais alongadas, maior quantidade de sementes, ou uma boa qualidade da resina com perfis específicos de canabinoides, foram feitos essencialmente por ação humana, ao longo dos anos de cultivo e experimentação⁷.

Ao inalar os vapores de cânabis *in natura*, os indivíduos absorvem grande parte dos componentes que se desprendem devido ao aquecimento. Uma característica comum aos fitocannabinoides é que estes são produzidos na forma ácida. Os canabinoides ácidos apresentam efeitos significativos em nosso organismo e com potencial terapêutico promissor⁸. No entanto, os efeitos dos canabinoides nas formas ácidas ou neutras são diferentes. O aquecimento proporciona aos canabinoides ácidos a perda de uma molécula de dióxido de carbono (CO₂), que resulta na neutralização da molécula. Por exemplo, quando aquecido ou exposto à luminosidade o canabinoide THCA perde um CO₂ e se transforma em THC; o mesmo ocorre para o CBD e outros fitocannabinoides⁸.

Para indivíduos que consomem extrato de cânabis por ingestão oral e buscam obter os efeitos dos canabinoides na sua forma neutra (CBD, THC, etc) é preciso aquecer adequadamente as

plantas antes de produzir o extrato. Existem diversos trabalhos⁹⁻¹⁰ que mostram curvas de descarboxilação dos canabinoides por meio do aquecimento, ao longo do tempo. Tal informação é essencial para aqueles que desejam obter canabinoides para fins terapêuticos. Vale enfatizar que, embora as formas ácidas apresentem efeitos em nosso organismo (alguns deles considerados terapêuticos), as formas neutras dos canabinoides são mais estudadas e apresentam evidências mais consistentes quanto a sua ação em nosso organismo¹¹.

Sistema endocanabinoide

Uma das questões que desperta amplo interesse é compreender como ocorre a interação dos fitocannabinoides com o nosso organismo e como estes compostos atuam para exercer determinados efeitos terapêuticos, além dos eventos adversos. Para isso, é necessária a compreensão do sistema endocanabinoide. Os canabinoides expressos pela planta mimetizam a ação de moléculas produzidas por nossas células denominadas “endocannabinoides”, responsáveis por diversas funções fisiológicas e metabólicas em nosso organismo. Estes compostos interagem com receptores canabinoides (CB1 e CB2), que estão dispostos por todo o nosso sistema nervoso central e periférico, mas também nos tecidos cardiovascular, hepático, adiposo, muscular e imune, entre outros. Esses receptores são transportadores de membrana que capturam os endocannabinoides da fenda sináptica. Enzimas de síntese e degradação completam o sistema, produzindo e depurando estes canabinoides¹².

Uma versão expandida deste sistema nos permite dimensionar a sua relevância. A interação dos endocannabinoides com outros sistemas de neurotransmissão e mediadores lipídicos é capaz de realizar funções de comunicação

complexa e, por vezes, paradoxal. As moléculas cana-binoides são capazes de interagir com receptores e enzimas de outros sistemas e vice versa, o que reforça a complexidade, redundância e promiscuidade deste sistema expandido e responsável por diversas funções vitais para o nosso organismo¹².

Os endocannabinoides mais estudados são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2AG). A AEA atua preferencialmente como agonista parcial ou total do receptor CB1, enquanto o 2AG é agonista dos CB1 e CB2. Os endocannabinoides atuam também em outros receptores como o TRPV1, o PPARs e em alguns receptores órfãos. Diferentes vias de síntese e degradação são capazes de produzir e eliminar os endocannabinoides produzidos sob demanda e que atuam em regiões específicas, proporcionando efeitos capazes de afetar a atividade do organismo, como uma resposta imunológica, a neuroproteção, o equilíbrio energético, a regulação de processos fundamentais, entre outras funções. De acordo com a região ou o tipo de célula nas quais os receptores estão expressos, efeitos distintos podem ocorrer; o sistema endocanabinoide é, por exemplo, capaz de inibir a atividade de diversos sistemas de neurotransmissão, como do glutamato, da GABA, da serotonina, da dopamina, da noradrenalina, da acetilcolina, entre outros, o que configura-se em efeitos distintos a depender da região que é estimulada¹³.

A dimensão da importância do sistema endocanabinoide é de tal monta que animais com sistema nervoso rudimentar, como as esponjas, já apresentam genes canabinoides. Sabe-se também, por exemplo, que a inibição do receptor CB1 diminui a ingestão de alimentos pelas hidras, outra espécie igualmente ancestral¹⁴. Em roedores, os agonistas do sistema endocanabinoide desencadeiam uma tétrede clássica de efeitos

comportamentais, com manifestação da hipolocomoção, analgesia, catatonia e hipotermia¹⁵. Em seres humanos, o sistema endocanabinoide em seu papel fisiológico é capaz de regular e interferir em processos como o apetite, o sono, os sonhos, o equilíbrio, a criatividade, a motivação, a imunomodulação, a neuroproteção, o estresse oxidativo, a respiração celular, o metabolismo hepático, a reprodução, a atividade física, a dor, o humor, a ansiedade, emoções, memória, cognição, entre outros¹³.

A ação deste sistema, portanto, desencadeia efeitos importantes para a regulação, restauração do equilíbrio do organismo humano, retorno ao estágio basal pós determinado estímulo. Existem hipóteses que apontam que o desequilíbrio hipo ou hiper funcional do sistema endocanabinoide e seus componentes está relacionado com o aparecimento das mais variadas enfermidades e sintomas que acometem os seres humanos. Por isso, incidir em possíveis alvos deste sistema pode proporcionar efeitos terapêuticos, como a redução de sintomas e auxílio para a reabilitação de diversas enfermidades. Esta hipótese ousada vem sendo confrontada pela ciência contemporânea e alguns achados interessantes vêm sendo feitos.

Ações terapêuticas dos canabinoides

O sistema endocanabinoide, como foi dito, sobretudo em sua versão expandida, é complexo, promíscuo e redundante¹⁶. Diversas moléculas naturais, os fito e os endocanabinoides, assim como as sintéticas, são capazes de interagir com alvos deste sistema, como receptores, transportadores e enzimas, a fim de produzir respostas fisiológicas, metabólicas e comportamentais. As principais moléculas naturais oriundas da cânabis foram isoladas por Raphael Mechoulam e seus colegas da Universidade Hebraica de

Jerusalém¹², ainda na década de 1960. Já as moléculas do sistema endocanabinoide produzidas em nosso corpo foram descobertas na década de 1990 e abriram novos caminhos para a compreensão da importância e capacidade de incidência neste sistema.

Moléculas sintéticas que atuam no sistema endocanabinoide foram desenvolvidas inicialmente para estudar e compreender o funcionamento deste sistema, pois são capazes de estimular ou bloquear receptores, inibir os transportadores e as enzimas de síntese e a degradação dos endocanabinoides. As moléculas sintéticas atuam de maneira mais específica e, por vezes, mais intensa que os canabinoides naturais. Atualmente, também o mercado ilícito produz canabinoides sintéticos para mimetizar os efeitos dos fitocanabinoides, visando burlar a proibição dos derivados da planta. Diversas destas substâncias são muito mais potentes que os canabinoides naturais e por isso podem promover eventos adversos mais intensos e de maior gravidade à saúde¹⁷.

O CBD é um fitocanabinoide com vasta capacidade de interação, seja em receptores canabinoides, como em receptores de outros sistemas de neurotransmissão e com interação enzimática. O CBD atua nos receptores canabinoides de maneira inversa ao THC e também tem uma interação promíscua com diversos outros alvos do sistema, o que resulta em um efeito final de diminuição da atividade geral do sistema nervoso central. O CBD apresenta ação anticonvulsivante, ansiolítica, antipsicótica, imunomodulatória, antioxidante, indutora de sono, analgésica e relaxante, entre outras. Quando utilizado em associação com o THC, é capaz de atenuar estes efeitos, reduzindo os sintomas psicóticos, ansiosos e cardiovasculares. O THC, além destas funções, tem um potente efeito euforizante e de modulação do humor, prazer e motivação; por conta disso,

existe um risco associado à compulsividade associada ao seu consumo. Alguns desses efeitos do THC são tolerados, outros não; a hilaridade, por exemplo, é um dos efeitos proporcionados que é tolerado com a repetição do consumo, já o relaxamento, dificilmente é tolerado.

Uma questão importante sobre o efeito dos canabinoides é o seu efeito paradoxal. Na farmacologia, os canabinoides compartilham um padrão de curva dose-resposta. Esta curva demonstra que a ação dos fármacos podem variar de acordo com a dose e que, inclusive, podem apresentar efeitos distintos. O THC, por exemplo, em baixas doses é capaz de apresentar efeitos de redução da ansiedade e do limiar convulsivo; enquanto que em altas doses é capaz de deflagrar quadros de ansiedade e convulsões. Este fenômeno reforça a necessidade de alerta ao se iniciar um tratamento com extratos enriquecidos com o THC. Um ajuste da dosagem e acompanhamento são importantes para manejar os possíveis eventos adversos que possam surgir de sua administração¹⁸.

Estudos mostram que o CBD isolado apresenta menor eficácia, quando comparado ao extrato vegetal que contém também outras moléculas. Em 2015, pesquisadores israelenses observaram em modelos animais o efeito analgésico mais amplo do extrato vegetal de uma variedade de cânabis em comparação ao canabidiol isolado¹⁹. Em 2018, Fabrício Pamplona, um dos grandes pesquisadores brasileiros sobre a temática, e seus colaboradores realizaram um estudo de meta-análise²⁰ que buscou comparar os tratamentos para epilepsia refratária com extratos que continham CBD *versus* o CBD isolado. Esta análise mostrou que os extratos apresentaram resposta terapêutica melhor do que o produto isolado. Recentemente, Uliel-Sibony, em um congresso anual da Sociedade Americana de

Epilepsia²¹, apresentou um trabalho mostrando que indivíduos tratados com produtos purificados que continham a proporção de 20:1 entre CBD e THC relataram tolerância em relação aos efeitos anticonvulsivantes após alguns meses de tratamento. É possível que uma proporção adequada de THC:CBD e o efeito comitiva, ou seja, a ação das inúmeras moléculas presentes no extrato agindo em seus múltiplos alvos farmacológicos, protejam a tolerância provocada pelos produtos isolados.

No início dos anos 2000, diversas substâncias sintéticas foram desenvolvidas para atuar no sistema endocanabinoide. Duas delas se tornaram medicamentos, inclusive acessíveis aos brasileiros. Ambas atuam no receptor CB1, uma inibindo e a outra estimulando este receptor. A primeira ficou conhecida como pílula anti-barriga e contava com uma grande expectativa médica e estética, pois era um medicamento indicado para redução do diâmetro abdominal²²⁻²³. Entretanto, a substância ficou pouco tempo disponível para consumo e logo se percebeu que inibir o receptor CB1 poderia ser nocivo, pois a população que consumiu o medicamento apresentou aumento significativo de sintomas depressivos e de ideação suicida. Estudos prévios²⁴ realizados em roedores mostraram que este mesmo bloqueador diminuiu o interesse por comida palatável, fato que reforça a ideia de um comportamento desmotivado proporcionado pela substância. O outro produto sintético, desenvolvido para atuar nos receptores canabinoides, era/é um comprimido com efeito oposto ao primeiro e capaz de ativar parcialmente o receptor CB1. Trata-se de uma cópia sintética idêntica ao THC natural que vem sendo indicado para náusea e vômitos em decorrência de quimioterapias para câncer, sobretudo em pacientes que apresentam resistência aos antieméticos convencionais²⁵.

As enfermidades que acometem o sistema nervoso são aquelas que apresentam evidências mais consistentes quanto à manipulação do sistema endocanabinoide para tratar seus sintomas. Pesquisadores do século XIX relataram os benefícios dos canabinoides, sobretudo para o tratamento de doenças neurológicas e psiquiátricas. O primeiro artigo publicado nos moldes da ciência contemporânea que relatou o efeito terapêutico da cânabis foi publicado pelo médico irlandês William Brooke O'Shaughnessy, em 1839, em que descreve o caso de uma criança recém nascida que apresentava convulsões incessantes e resistente às alternativas terapêuticas disponíveis na época. As crises foram cessadas com o uso de poucas gotas de um extrato de cânabis²⁶. Posteriormente, nos anos 1980, Elisaldo Carlini e sua equipe publicaram o primeiro ensaio clínico demonstrando a eficácia dos canabinoides no tratamento da epilepsia²⁷, com um medicamento canabinoide comercializado em mais de 20 países, inclusive no Brasil, desenvolvido a partir de extratos naturais com a mesma proporção de THC e CBD e indicado para o tratamento de espasmos decorrentes da esclerose múltipla. Atualmente, existem medicamentos registrados, estudos clínicos e inúmeros relatos de casos que atestam a eficácia da terapia com extratos de cânabis enriquecidos com CBD, como adjuvante ao tratamento para a redução da frequência de crises convulsivas resistentes aos tratamentos convencionais, que se manifestam em decorrência de síndromes genéticas raras, como a Dravet, a Lennox-Gastaut, dentre outras. Estas pesquisas vêm corroborando com as evidências clínicas progressas, em especial aquelas que investigam as doenças neurológicas²⁸⁻²⁹.

Recentemente, diversos relatos de casos e estudos clínicos demonstraram efeitos promissores em indivíduos autistas tratados com

canabinoides, sobretudo para a redução da epilepsia. Alguns estudos mostram ainda uma redução da ansiedade e melhora dos problemas de sono. Ainda existe cautela, no entanto, para o seu uso clínico, pois existem dúvidas quanto à segurança e aos eventos adversos que podem estar associados ao tratamento, sobretudo aqueles contendo THC³⁰.

Uma enfermidade de grande prevalência e que apresenta boa qualidade de evidências para este uso é a dor crônica. Diversos, embora não todos, tipos de dor crônica são amenizadas pela terapia com canabinoides, sobretudo as dores que têm sua origem no tecido nervoso, ou as neuropatias. Questionários realizados em países onde a cânabis é permitida para fins terapêuticos, em que os pacientes foram perguntados por qual motivo utilizavam a cânabis, tiveram como resposta mais frequente a indicação de uso para redução da dor. Muitos dos entrevistados relataram também a redução significativa do consumo de outras substâncias analgésicas³¹. Pessoas com diversas doenças que acometem o sistema nervoso, como as neurodegenerativas Parkinson, Alzheimer, Huntington, esclerose e outras doenças desmielinizantes, encontram na terapia com canabinoides alívio dos sintomas e melhoras na qualidade de vida³², embora careçam de ensaios clínicos que atestem a sua eficácia. Para a insônia, a terapia canabinoide apresenta evidência moderada³². Existem ainda estudos promissores em psiquiatria para a manipulação do sistema endocanabinoide para o tratamento da ansiedade, depressão, transtornos psicóticos e de uso problemático de substâncias psicotrópicas, embora atualmente as evidências sejam insatisfatórias para cancelar esta prática clínica¹⁸. Em especial, para este último, a cânabis tem se mostrado de grande potencial em auxiliar indivíduos que desejam mudar a sua relação com o álcool,

tabaco e medicamentos. Embora os ensaios clínicos que comprovam estas hipóteses serem escassos, estudos utilizando métodos menos rigorosos descrevem diversos episódios em que a cânabis substituiu o padrão de consumo de outras drogas e, inclusive, o padrão de consumo de cânabis fumada foi reduzido com os produtos farmacêuticos contendo canabinoides³².

Diversas enfermidades que afetam outros órgãos e tecidos vêm sendo estudadas a fim de compreender como substâncias que interagem com o sistema endocanabinoide se comportam, na tentativa de reduzir sintomas, tratar e melhorar a qualidade de vida de pacientes³². Doenças metabólicas, como diabetes e obesidade, além das cardiovasculares e respiratórias, podem encontrar no sistema endocanabinoide uma promessa terapêutica³². Uma esperança também atrelada à ação dos canabinoides se dá por conta do seu efeito antitumoral. Diversos estudos experimentais em modelos celulares ou animais observaram que essas substâncias são capazes de reduzir a irrigação, a migração e, ainda, induzir a morte celular programada das células tumorais de determinados tipos de câncer, sobretudo aqueles que acometem o sistema nervoso³³. Embora estudos clínicos ainda se façam necessários para avaliar se o observado nos estudos experimentais se comprova em pacientes acometidos pela enfermidade, de forma a garantir a segurança e eficácia da terapêutica.

Eventos adversos e redução dos riscos e danos relacionados

Embora o consumo seja praticado há milênios, dúvidas sobre os eventos adversos do uso dos canabinoides ainda são frequentes. Algumas revisões apontam para eventos adversos leves ou moderados, com uma pequena parcela de indivíduos padecendo de eventos adversos mais

graves³². Os sintomas mais frequentes relatados por usuários para fins terapêuticos de produtos que tenham em sua composição baixos teores de THC são distúrbios de sono, gastrointestinais, tontura, fadiga, interações medicamentosas, risco hepático quando associados a determinados tratamentos, dentre outros eventos mais raros, como convulsões. Já os compostos com altos teores de THC podem apresentar outra gama de eventos adversos agudos, como boca seca, taquicardia, olhos vermelhos, visão turva, alterações na percepção do espaço e do tempo, hipotensão arterial, ataxias, alterações na memória operacional e na cognição, aumento do fluxo de pensamento, paranoia e vômitos; podendo, em casos mais graves, deflagrar convulsões, surtos de ansiedade ou psicóticos. Ainda, uma parcela de usuários é diagnosticada como dependente e relata problemas em decorrência deste uso.

Diversas outras revisões apontam para uma associação do consumo habitual com uma variedade bastante grande de eventos adversos físicos, psíquicos e, ainda, com o risco de acidentes³⁴⁻³⁵. No entanto, não se sabe ao certo a relação de causa e efeito. Transtornos de humor, prejuízos na função cognitiva e síndrome amotivacional também são frequentemente associados ao consumo de cânabis durante a adolescência. Parece existir uma associação positiva entre uso da cânabis na adolescência e depressão e suicídio na vida adulta³⁶. Estas evidências, embora encontrem uma associação positiva entre uso e desfecho psiquiátrico em longo prazo, não foram capazes de estabelecer o que veio primeiro, se o consumo ou o transtorno, se existem fatores comuns compartilhados entre os depressivos e os usuários de cânabis, ou se, de fato, um quadro multifatorial como a depressão pode ser deflagrado pelo consumo da planta durante a adolescência. A questão do consumo de cânabis e o

prejuízo no desenvolvimento da função cognitiva, parece seguir a mesma dificuldade de encontrar a causalidade dos eventos. Os efeitos cognitivos agudos proporcionados pela cânabis parecem inconclusivos quanto à permanência de algum prejuízo a longo prazo. Estudos mais rigorosos quanto ao tempo de abstinência de 72 horas antes da realização de testes, não encontraram diferenças na função cognitiva dos usuários em relação ao grupo controle³⁷. No entanto, estas associações existem e, portanto, o uso de cânabis durante a adolescência deve ser evitado e, caso praticado, feito com orientação e acolhimento, a fim de minimizar os possíveis riscos e danos que porventura ocorram, sejam agudos ou a longo prazo³⁴.

Como ocorre com qualquer outro fármaco, o consumo da cânabis é passível de eventos adversos. Existem determinados grupos de pessoas em que os riscos parecem ser mais relevantes. Crianças e adolescentes apresentam o sistema nervoso em intenso amadurecimento, por conta disso parece ser prudente não interferir no neurodesenvolvimento com substâncias que poderiam afetar este processo, inclusive aquelas que ativam o sistema endocanabinoide. Evidentemente deve-se considerar que outros inúmeros fatores culturais e sociais pressionam indivíduos na fase da adolescência, podendo interferir no neurodesenvolvimento, assim como o uso de substâncias. Além disso, existem inúmeras evidências de que a adolescência é a fase de experimentação, pois é nesta fase que a maioria dos indivíduos entra em contato com a maconha e outras substâncias como o álcool e o tabaco para se observar a possível preservação da estrutura biológica seria ideal que o adolescente pudesse postergar o consumo crônico de qualquer substância psicotrópica, inclusive de alimentos ricos em calorias, açúcares e sódio.

Entretanto, temos que reconhecer as

esferas biopsicossociais da vida e pensar em estratégias que possam minimizar os riscos, os danos e as consequências associadas não apenas ao consumo de substâncias psicotrópicas, mas aos comportamentos de risco associados a adolescência. Com as ferramentas metodológicas atuais, portanto, somos incapazes de afirmar as consequências de fato que o uso de canabinoides neste período da vida podem desencadear. Por conta disso, é necessário fornecer cuidado e informação para orientar a prática de consumo da cânabis. Em um cenário em que o acesso à cânabis fosse regulado, mas que os determinantes sociais e econômicos fossem menos desiguais e os fatores de vínculo e proteção prevalecesse sobre as vulnerabilidades, poderíamos especular se uma possível estratégia que minimizaria os riscos associados ao consumo da cânabis nesta população seria a possibilidade de acesso a variedades com teores moderados de THC e que o CBD estivesse presente para minimizar os eventos adversos da experiência. No entanto, não existem evidências neste sentido e são raras as situações de igualdade social que permitiriam este tipo de abordagem.

Embora haja poucas e inconclusivas evidências, o uso da cânabis por mulheres grávidas é desestimulado, pelos mesmos motivos descritos para adolescentes. Os estudos apontam para um baixo peso ao nascimento de filhos de mães consumidoras de cânabis, assim como ocorre em nascidos de mães tabagistas. Eventos adversos de maior gravidade não foram associados ao consumo de cânabis, como ocorre com a síndrome fetal alcoólica, que pode acometer filhos de mães alcoolistas³².

Vale enfatizar que cerca de 9 em cada 100 indivíduos que utilizam a cânabis são diagnosticados como dependentes³⁸, uma condição que traz sofrimento à vida do indivíduo. Pessoas com

predisposição ou histórico familiar de transtornos psicóticos fazem parte do grupo de risco, pois consumir teores elevados de THC pode diminuir o limiar para um surto psicótico, o que para alguns indivíduos com predisposição pode se tornar um agravo crônico e que, sem dúvida, compromete a vida deste indivíduo de maneira significativa.

Existe também um fenômeno neurológico chamado tolerância. Alguns dos efeitos da cânabís, tal como os de outras substâncias são tolerados quando o consumo se repete com maior frequência. Efeitos tolerados podem ser restabelecidos caso haja interrupção do consumo, outros são bastante difíceis de serem atingidos, mesmo com aumento da dose, quando os usuários já apresentam um tempo de experimentação mais longo³⁹. Todas as substâncias psicotrópicas são capazes de promover fenômenos neurológicos de adaptação, como a tolerância, no entanto esta adaptação não é capaz de explicar a busca por outras substâncias e experiências.

O interesse em experimentar as substâncias psicoativas das mais diversas está relacionada a fatores culturais e socioambientais que favorecem o contato e o consumo de substâncias psicotrópicas que agenciam efeitos e comportamentos distintos daqueles proporcionados pela cânabís. A minoria dos usuários dessas substâncias iniciou sua vida de experimentação com a maconha. Parte considerável iniciou com o álcool e o tabaco, nem por isso essas são e nem devem ser consideradas portas de entrada para outras substâncias, como se atribui à maconha. O uso de qualquer substância é um fenômeno biopsicossocial que é fortalecido ou enfraquecido a partir múltiplos fatores que são permeados por situações de risco e proteção, das vulnerabilidades e vínculos que cada pessoa está inserida.

Durante os últimos anos, por intervenção humana, foram selecionadas as variedades que

apresentassem teores mais altos de THC a fim de que garantissem um bom rendimento na colheita com efeitos intensos e sabores marcantes. Com o aumento da tecnologia empregada na produção da cânabís e de seus extratos surgiram produtos com teores muito variados dos canabinoides, que proporcionam efeitos totalmente distintos. Atualmente, existem extratos destilados que podem alcançar 90% de pureza de THC. O THC em altas concentrações tem a probabilidade de desencadear eventos adversos com maior frequência que as variedades com teores mais moderados deste canabinoide. Inclusive, quando associado ao CBD, esses eventos adversos podem ser minimizados. Existem limites nos teores etílicos para o álcool regulado e é proibida a venda de bebidas com teores acima do limite estabelecido. No caso da cânabís, esta deverá ser uma prática a ser discutida num futuro processo regulatório.

Variedades com altos teores de THC são capazes de deflagrar alterações psiquiátricas, como aumento da paranoia, dos transtornos psicóticos e crises de ansiedade aguda com maior facilidade, como foi exposto. Transtornos psicóticos crônicos apresentam uma etiologia multifatorial da qual o THC pode ser um disparador e antecipar o aparecimento dos sintomas, visto que um dos principais fatores de risco associados ao aparecimento dos sintomas está o consumo de substâncias psicotrópicas, dentre estas a cânabís⁴⁰. Dado as suas características multifatoriais torna-se difícil prever quem poderá apresentar um prejuízo crônico ao consumir essas substâncias. Pessoas com histórico pessoal ou familiar de transtornos psicóticos tem aumentadas as chances de desenvolver problemas dessa natureza.

Existem orientações e estratégias para se fazer um consumo mais seguro da cânabís e as políticas de Redução de Danos têm proposto

diversas orientações a serem passadas aos consumidores nos territórios em que o uso adulto é permitido. Um artigo Canadense⁴¹ sugere 10 abordagens de redução dos riscos e danos associados ao uso adulto da cânabis, dentre estas: manter-se abstinente, retardar o início do consumo, optar por baixos teores de THC, não usar canabinoides sintéticos, evitar combustão, evitar inalação profunda e prender a fumaça, evitar o uso diário, abster-se ao dirigir, evitar caso faça parte da população de maior risco e a combinação destes fatores.

Atualmente no Brasil e em boa parte do mundo, a política que regula a planta gera mais malefícios à sociedade do que os efeitos dos canabinoides no organismo. As implicações sociais da política de proibição e guerra às drogas afetam inclusive as pessoas que nunca consumiram nenhuma substância e preferencialmente jovens, negros e que habitam territórios de vulnerabilidade social. Em geral, o Brasil regula mal suas substâncias, a exceção do tabaco. O tabaco é capaz de causar mais dependência e eventos adversos que a maconha e obteve, sem a necessidade de proibição, uma menor adesão de consumo pela população, verificando-se uma redução de mais de 50% dos consumidores nas duas últimas décadas⁴². Estas políticas devem ser revistas não apenas para regular as substâncias ilícitas, como a maconha e a cocaína, mas também para o álcool que, embora lícito, é regulamentado de maneira muito questionável por quem almeja um controle responsável e não proibitivo das substâncias psicoativas⁴³.

Ainda a preocupação com os eventos adversos são bastante relevantes no processo de escolha dos canabinoides como terapia. Parte dos usuários terapêuticos abandonam o tratamento devido aos eventos adversos provocados⁴⁴. Este número se assemelha ao abandono

de tratamento atribuído aos eventos adversos de com outras classes de fármacos. Em geral, os efeitos que causam mais desconforto são desencadeados pelo THC⁴⁴.

Obtenção de canabinoides para fins terapêuticos

Muitas são as dúvidas de quem busca iniciar um tratamento com canabinoides para diversas condições de saúde. Inicialmente são poucas as indicações terapêuticas com segurança e eficácia do tratamento comprovadas. Há uma carência de estudos clínicos designados para analisar se os canabinoides são eficazes para determinadas enfermidades que, na prática clínica, podem encontrar na cânabis seu lenitivo. Muito disso se deve por conta do alto custo de ensaios clínicos, que em geral são patrocinados por empresas privadas. Não existe interesse das agências de fomento governamentais de estimular estudos desta natureza. Diversos relatos de pacientes ao redor do globo sugerem que a cânabis é capaz de aumentar o apetite, a qualidade do sono, o humor, os efeitos subjetivos da dor, melhorando o bem estar e a percepção de qualidade de vida do indivíduo enfermo. Estes efeitos podem ser importantes no processo de reabilitação e, sem dúvida, devem ser melhor compreendidos para que o manejo terapêutico dos canabinoides seja maximizado e seus eventos adversos diminuídos.

A manutenção das informações, cultivo e cultura de uso da cânabis, mesmo que proibida por mais de 80 anos, foi mantida por muitas pessoas que se interessam pelos efeitos da planta. Os movimentos contemporâneos pela regulação da cânabis no Brasil acompanharam a Abertura Democrática a partir dos anos 1980. No entanto, qualquer tipo de manifestação desta natureza era sujeita à repressão pelo aparato ostensivo da Segurança Pública e os manifestantes eram

tratados como criminosos por supostamente “praticar apologia ao uso de uma substância ilegal”. Em 2011, a Marcha da Maconha de São Paulo sofreu um ataque da Polícia que causou revolta e comoção de diversos setores da sociedade, pressionando o Supremo Tribunal Federal (STF) a julgar se atos pela legalização eram criminosos ou não. Por decisão unânime, as marchas puderam continuar a sair às ruas sem serem criminalizadas⁴⁵.

Após um trabalho intenso de mobilização social, a criação de redes de apoio com os diversos cultivadores e ativistas interessados em oferecer parte de sua produção para que outras pessoas pudessem ter acesso aos benefícios terapêuticos dos canabinoides, fez com que, em 2014, diversos grupos se mobilizassem e se unissem à causa da regulação. Foram formalizadas associações de pacientes e organizações da sociedade civil preocupadas com o acesso aos derivados da cânabis para fins terapêuticos e hoje, se existe o mínimo de possibilidade de acesso e informação sobre estas propriedades, devemos sobretudo a esses ativistas e cultivadores que mantiveram a “brasa acesa” nos tempos mais obscuros da história da planta. É imperativo àqueles que necessitam e se beneficiam dos componentes da cânabis compreenderem a importância da democratização do acesso e do amplo conhecimento sobre as propriedades dos canabinoides.

Existem diversas formas de se obter canabinoides para alguma necessidade de saúde. O panorama atual de acesso a canabinoides para prática terapêutica é diverso e pode ser caro, burocrático e arriscado. A história recente da regulação brasileira segue uma trajetória de erros e acertos proporcionados pelas instâncias regulatórias. Enquanto esta regulação resguarda judicialmente, o Ministério da Saúde se mantém longe da realidade da população. Atualmente,

existem quatro formas reguladas de acesso a produtos canabinoides destinados a prática terapêutica: importação de suplementos alimentares heterogêneos que no país adquirem status de medicamento; disponibilidade mediante a receita controlada do nabiximols, medicamento fitoterápico com indicação específica e comprovação de segurança e eficácia; disponibilidade mediante a receita controlada do dronabinol, THC sintético também com indicação específica e comprovada eficácia; um produto a base de cânabis denominado canabidiol também obtido mediante a receita controlada mas sem indicação específica e comprovação de segurança e eficácia.

Os suplementos alimentares são importados com status de medicamentos, no entanto, apresentam grande variabilidade na qualidade. Por exemplo, produtos de uma mesma marca e, ainda, aqueles que em lotes distintos, podem apresentar divergências quanto ao teor de canabinoides no produto e o que vem informado no rótulo. O custo da importação também é geralmente elevado e há demora na obtenção da autorização e no processo de importação, fatores que dificultam a obtenção por esta via.

Nas prateleiras das farmácias, é possível encontrar um medicamento fitoterápico indicado para espasmos que acometem portadores de esclerose múltipla^{III}. Trata-se de um produto com segurança e eficácia comprovadas, no entanto é caro e com uma apresentação farmacêutica que limita sua possibilidade de uso para outras indicações. Outro medicamento disponível, mas que não é fitoterápico e sim uma cópia idêntica à molécula natural do THC o dronabinol é indicado para redução de náusea e vômitos em decorrência de tratamentos quimioterápicos para o tratamento de câncer.

Por fim, a última e mais recente via de

^{III} Nabiximols, da Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

acesso aos canabinoides foi proposta pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 2019, quando, a partir de duas consultas públicas, foram colhidas opiniões de especialistas e da sociedade civil. Foi publicada a resolução que criou uma nova modalidade de produtos fitoterápicos: os produtos a base de cânabis⁴⁶. Anteriormente, existiam apenas duas modalidades para o registro dos produtos farmacêuticos de origem vegetal: os medicamentos fitoterápicos, que exigiam segurança e eficácia comprovadas por estudos clínicos de fase II e III comparados à placebo e aprovados com uma indicação clínica específica, como é o caso do nabiximols; e a notificação dos produtos fitoterápicos como tradicionais que, por isso, dispensavam a necessidade de comprovação de segurança e eficácia, exigindo apenas uma comprovação de qualidade - modalidade que incluem os compostos de conhecimento notório de uso por populações tradicionais brasileiras, ou pertencentes à farmacopolas internacionais reconhecidas pela Agência.

A partir da regulação de 2019, fez-se assim a inclusão de uma modalidade exclusiva para os produtos à base de cânabis, permitindo que empresas nacionais e internacionais possam pleitear a notificação de os produtos, assim como ocorre para os produtos tradicionais, sem exigência estudos de segurança e eficácia. Estas empresas estão permitidas a importar princípios ativos, insumos para a elaboração de medicamentos e medicamentos prontos para serem comercializados em território nacional. No entanto, para que o paciente acesse o medicamento a ANVISA exige que o médico faça a prescrição com receituário médico especial, controlado para medicamentos que apresentam potencial dano à saúde. Até o primeiro semestre de 2020, um único produto foi regulamentado por esta agência: um frasco com 30ml de canabidiol⁴ destilado numa

concentração de 200 mg/ml e que custa ao consumidor mais de dois salários mínimos.

Extratos artesanais ofertados por associações dão suporte a pessoas que necessitam de tratamentos com os canabinoides mas apresentam dificuldades econômicas ou burocráticas para obtenção das formulações oferecidas pelo poder público. Estes produtos vêm buscando aperfeiçoamento dos processos de produção para evitar a variabilidade destes produtos. Esta forma, além de se apresentar como economicamente viável para uma parcela da população maior que as demais vias de aquisição, ela permite o acesso a extratos que contém uma diversidade de canabinoides e outras moléculas. Esta comitiva de moléculas presentes nos extratos apresentam efeitos diferentes das moléculas isoladas e sintética oferecidas pelo governo. Os extratos de diferentes variedades de cânabis apresentam diferentes perfis de canabinoides e outras moléculas que podem atuar em conjunto, de maneira sinérgica, por vezes competitiva e, de acordo com o caráter personalizado do sistema endocanabinoide de cada indivíduo o consumo destes extratos podem apresentar efeitos distintos, mais ou menos efetivos, mais ou menos intensos de acordo com o perfil de canabinoides contidos nestes.

Através da continuidade do trabalho atrelado à orientação de diversos profissionais, as associações vêm se adequando às boas práticas de produção para garantir a qualidade e a segurança ao tratamento oferecido. A criação de federações das associações de pacientes e familiares que buscam na cânabis algum tratamento poderia orientar a padronização das práticas e fortalecer politicamente estas entidades.

Outras dúvidas são relativas à obtenção e à dúvida sobre a qualidade destes produtos. Assim, é possível no Brasil se obter tratamento com derivados da cânabis, a partir da prescrição

médica e da compra do medicamento nas farmácias. No entanto, pouquíssimos são os médicos que prescrevem este tratamento. É possível que exista uma carência na formação dos profissionais de saúde quanto ao conhecimento sobre as propriedades dos canabinoides e sobre a funcionalidade do sistema endocanabinoide.

Os medicamentos regulados disponíveis no mercado brasileiro são caros com formulações limitadas. Devido à complexidade e individualidade do sistema endocanabinoide, o tratamento personalizado demanda, por vezes, preparações contendo diferentes teores de canabinoides ainda não ofertados para a população nas farmácias, apenas por associações.

As associações de pacientes tornam-se, portanto, uma importante via de acesso a cânabis terapêutica. Ao longo dos últimos anos, elas vêm judicializando sua prática e buscando atender a uma demanda que é incompatível com a regulação proposta pelo Estado brasileiro. Acabam, por compaixão, focando esforços para orientar, facilitar e ofertar os derivados da cânabis com diferentes proporções de canabinoides à famílias que demandam, pois obtém seu produto a partir do cultivo e preparo artesanal de extratos de diferentes variedades da cânabis, mais baratos e mais variados que os medicamentos de formulação única, tornando o tratamento mais viável e adequado à realidade. No entanto, estas associações ainda buscam aperfeiçoamento das práticas de cultivo, extração, produção, padronização, logística etc e demandam a atenção de toda a sociedade sobre a importância e valorização do trabalho que realizam.

Orientações para autonomia

Estudos como *Indian Hemp Commission Report* de 1894⁴⁷, *La Guardia Commission* de 1944⁴⁸ e *Shafer Commission* de 1974⁴⁹ não comprovaram que a cânabis era uma substância potencialmente mais danosa que o álcool, tabaco ou certas classes de medicamentos prescritos. Nenhum destes relatórios aponta a necessidade de um controle maior ou proibição da planta. As evidências científicas que apontam para os riscos em se consumir a cânabis não são capazes de cancelar a sua proibição. A decisão de proibição da cânabis tem sua origem em interesses racistas de contenção e eliminação dos hábitos tradicionais dos povos negros e indígenas nas Américas, além dos interesses econômicos que conflitavam com as propriedades oferecidas pela planta⁵⁰. A prática de consumir a cânabis por minorias étnicas atrelada ao interesse econômico de indústrias concorrentes fez com que governantes no início do século XX proibissem o cultivo e consumo da planta, interesses dessa natureza parecem ainda hoje reverberar através dos discursos conservadores que garantem a cânabis continue proibida.

Nos Estados Unidos, a regulação do acesso à planta e seus componentes para fins terapêuticos foi retomada pela Califórnia em 1996⁵¹. De lá pra cá, 39 estados permitem acesso aos canabinoides para fins terapêuticos e, deste grupo, cerca de 1/3 não exigem prescrição médica, enquanto 2/3 condicionam sua aquisição à receita.

Em 1999, o Canadá iniciou um programa de uso de cânabis para fins terapêuticos que se expandiu, após sucessivas decisões judiciais⁵². Israel regulou o acesso terapêutico à cânabis em 2001, a Holanda, em 2003; a região da Catalunha, na Espanha, em 2005; a Suíça em 2011; a República Checa, em 2013; a Colômbia, em 2015; a Itália, Austrália, Croácia e Chile, em

2016; a Alemanha, Grécia, Peru, México e Argentina, em 2017; a Jamaica, Dinamarca, Noruega e Nova Zelândia, em 2018; finalmente Portugal, em 2019⁵³.

Cada estado, nação ou união de nações apresenta formas diferentes de regular a produção, distribuição e consumo destes compostos, e os teores dos canabinoides, sobretudo, visando à restrição a teores elevados de THC. As diferentes propostas devem ser apresentadas e discutidas por todos os setores da sociedade para que possamos compreender qual a melhor forma de se regular e normalizar o acesso e dar atender a demanda pela prática terapêutica com a cânabis e seus compostos.

No Brasil, em 2015, a ANVISA aprovou a importação para fins terapêuticos de suplementos alimentares que continham CBD; em 2016, após decisão judicial, a agência se viu obrigada a regular a importação de produtos com THC. Em 2018, o primeiro “medicamento fitoterápico” com THC e CBD foi registrado. Em 2019, regulou a venda em farmácias e, em 2020, “o primeiro produto a base de cânabis” produzido no país com insumo importado foi notificado para ser vendido nesses estabelecimentos⁵⁴⁻⁵⁸. A grande questão segue sendo os custos exorbitantes, por isso o governo deveria incentivar e desenvolver programas de pesquisa e inovação que facilitassem a aproximação das associações de usuários com as universidades, a fim de ampliar o conhecimento sobre a qualidade, segurança e a eficácia destes compostos e garantir boas práticas, pesquisa, redução de custos e produção de conhecimento acerca das propriedades terapêuticas das cânabis oferecidas pelas associações.

Existem formas mais democráticas, econômicas e autônomas de se obter compostos a base de cânabis para fins terapêuticos. Estas iniciativas devem ser fortalecidas, pois já existem e

demonstram o interesse de dar suporte à quem busca essa prática terapêutica. É imprescindível que uma regulação para esta finalidade, preocupada no acesso sobretudo da camada da população com menor poder econômico, permita viabilizar a produção dos cultivares de cânabis dentro do Sistema Único de Saúde, sobretudo inseridos no Programa Farmácias Vivas, existentes em suas mais de uma centena de municípios por todo o país com especial destaque para as regiões Norte e Nordeste⁵⁹. O Programa Farmácias Vivas é um programa que desenvolve cultivo e processamento de dezenas de espécies vegetais de uso tradicional, oferece uma manufatura farmacêutica e destina uma série de fitoterápicos para diversas condições de saúde que é acessado através do Sistema Único de Saúde, uma pequena parcela dos municípios desenvolveram o programa que poderia se expandir a partir da demanda pelos componentes da cânabis.

É necessário também regular as associações, federações, cooperativas e sociedades de pacientes para que estas possam produzir as variedades de cânabis que sejam mais efetivas para determinadas indicações terapêuticas e com menores eventos adversos. Certamente todas essas medidas, orientadas e aprimoradas em suas boas práticas, minimizariam o impacto econômico atrelado ao tratamento de doenças que necessitam desta terapêutica. As redes de proteção e informação sobre a regulação do cultivo nacional da cânabis para fins terapêuticos devem ser ampliadas, contempladas e incluídas nesta discussão para que haja melhor compreensão da demanda e das necessidades reais de consumo dessas substâncias por pessoas que já fazem o uso, trazendo a luz informações sobre o por quê o fazem, o que e como consomem, a forma de obtenção e o que pode ser melhorado.

Referências

1. Dawson WR. Studies in the egyptian medical texts: III. The Journ Egypt Arch. 1934; 20(1/2):41-46.
2. McPartland JM. Cannabis systematics at the levels of family, genus and species. *Cannab Can-na Res.* 2018; 3(1):203-212.
3. Arno Hazekamp, Katerina Tejkalová, and Stelios Papadimitriou. Cannabis and Cannabinoid Research. dec 2016.202-215.
4. Lewis MA, Russo EB, Smith KM. Pharmacological foundations of cannabis chemovars. *Planta Med.* 2018; 84(4):225-233.
5. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: the plant of the thousand and one mol-ecules. *Front Plant Sci.* 2016; 7:19.
6. US Department of Justice. Diversion Control Division. Food and drugs. (on line). [acessado em: 21 out 2020]. Disponível em: www.gpo.gov <https://www.deadiversion.usdoj.gov/21cfr/21usc/>
7. Dolgin E. Genomics blazes a trail to improved cannabis cultivation. *PNAS.* 2019; 116(18):8638-8640.
8. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod.* 2017; 103:1-36.
9. Wang M, Wang YH, Avula B, Radwan MM, Wanas AS, van Antwerp J, Parcher JF, ElSohly MA, Khan IA. Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry. *Cannabis Cannabinoid Res.* (2016);1(1):262-271.
10. Pacchetti CCB, Vandelli MA, Forni F, Cannazza G. Analysis of Cannabinoids in Commercial Hemp Seed Oil and Decarboxylation Kinetics Studies of Cannabidiolic Acid (CBDA). *J Pharm Biomed Anal.* (2018).149:532-540.
11. Wang M, Wang YH, Avula B, Radwan MM, Wanas AS, Antwerp J. & cols. Decarboxylation study of acidic cannabinoids: a novel approach using ultra-high-performance supercritical fluid chromatography/photodiode array-mass spectrometry. *Cannab Cann Res.* 201; 1(1):262-271.
12. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol.* 2013; 64:21-47.
13. Pertwee RG. Endocannabinoids and their pharmacological actions. *Handb Exp Pharmacol.* 2015; 231:1-37.
14. De Petrocellis L, Melck D, Bisogno T, Milone A, Di Marzo V. Finding of the endocanna-binoid signalling system in hydra, a very primitive organism: possible role in the reeding response. *Neuroscience.* 1999; 92(1):377-87.
15. Metna-Laurent M, Mondésir M, Grel A, Vallée M, Piazza PV. Cannabinoid-induced tetrad in Mice. *Curr Protoc Neurosci.* 2017; 80:9.59.1-9.59.10.
16. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2020; 16(1):9-29.
17. Pacher P, Kunos G. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease--successes and failures. *FEBS J.* 2013. 280(9):1918-43.
18. Mechoulam R, Hanuš LO, Pertwee R, Howlett AC. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nat Rev Neurosc.* 2014. 15: 757-764.
19. Gallily R, Yekhtin Z, Hanus L. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. (2014) *Pharmacology & Pharmacy* 06(02):75-85.
20. Pamplona FA, Silva LR, Coan AC. Potential clinical benefits of cbd-rich cannabis extracts over purified cbd in treatment-resistant epilepsy: observational data meta-analysis. *Front Neurol.* 2018; 9:759.
21. Uliel-Sibony S, Hausman-Kedem M, Kramer U. Cannabidiol tolerance in children and adults with treatment-resistant epilepsy. *Annual Meeting American Epil.* 2018; abst 2.233.
22. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet.* 2006; 368:1660-72.
23. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and Safety of the Weight-Loss Drug Rimonabant: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2007; 370(9600):1706-13.
24. Freedland CS, Sharpe AL, Samson HH, Porrino LJ. Effects of SR141716A on ethanol and sucrose Self-Administration. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001; 25(2):277-82.
25. May MB, Glode AE. Dronabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting Unrespon-sive to Antiemetics. *Cancer Manag.* 2016; res.8:49-55.
26. O'Shaughnessy WB. Case of tetanus, cured by a preparation of hemp (the cannabis indica). *Transactions of the Medical and Physical Society of Bengal.* 1838-40; 8: 462-469.
27. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, Sanvito WL, Lander N, Mechoulam R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology.* 1980; 21(3):175-85.
28. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM; GWPCARE3 Study Group. Effect of cannabidiol on drop seizures in the lennox-gastaut syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 378(20):1888-1897.
29. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabhout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in dravet syndrome study group. trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome. *N Engl J Med.* 2017; 376(21):2011-2020.
31. Brian J Piper BJ, Beals ML, Abess AT, Nichols SD, Martin M, Cobb CM, DeKeuster RM. Chronic pain patients'

- perspectives of medical cannabis. *Pain*. 2017; 158(7): 1373–1379.
32. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.
33. Sledzinski P, Zeyland J, Słomski R, Nowak A The current state and future perspectives of cannabinoids in cancer biology *Cancer Med*. 2018; 7(3):765–775.
34. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*. 2014; 370(23):2219-27.
35. Hall W, Degenhardt L. The adverse health effects of chronic cannabis use. *Drug Test Anal*. 2014; 6(1-2):39-45.
36. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J & cols. Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019; 76(4):426-434.
37. Scott JC, Slomiak ST, Jones JD, Rosen AF, Moore TM, Gur RC. Association of cannabis with cognitive functioning in adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75(6):585-595.
38. Lopez-Quintero C, Cobos JP, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF, Blanco C. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and co-caine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NES-ARC). *Drug Alcohol Depend*. 2011; 115(1-2): 120-130.
39. Gorelick DA, Goodwin RS, Schwilke E, Schwoppe DM, Darwin WD, Kelly DL, McMahon RP, Liu F, Ortemann-Renon C, Bonnet D, Huestis MA. Tolerance to effects of high-dose oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol and plasma cannabinoid concentrations in male daily cannabis smokers. *J Anal Toxicol*. 2013; 37(1): 11-16.
40. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to pot – a review of the association between cannabis and psychosis. *Front Psychiatry*. 2014; 5:art.54.
41. Fischer B, Russell C, Sabioni P, Van den Brink W, Le Foll B, Hall W & cols. Lower-risk cannabis use guidelines: a comprehensive update of evidence and recommendations. *Am J Public Health*. 2017; 107(8):e1-e12.
42. Bastos FI, Pinkusfeld M, & cols. (orgs.). III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ICICT; 2017. 528p.
43. Brasil. Supremo Tribunal Federal. Arguição de Direito de Preceito Fundamental (ADPF) 187. [acesso em 21 out 2020]. Brasília; 17 jun 2014. Disponível em: <http://portal.stf.jus.br/processos/detalhe.asp?incidente=2691505>
44. Pratt M, Stevens A, Thuku M, Butler C, Skidmore B, Wieland LS, Clemons M, Kanji S, Hut-ton B. Benefits and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews. (2019). *Syst Rev*.; 8: 320.
45. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 327. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Brasília; 9 dez 2019. [acesso em: 21 out 2020]. Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>
46. Kalant OJ. Report of the Indian Hemp Drugs Commission, 1893-94: A Critical Review. *Int J Addict*. 1972; 7(1):77-96.
47. Wallace GB, Cunningham EV. The marihuana problem in the City of New York; Sociological, Medical and Pharmacological Studies. Lancaster, Pennsylvania: The Jacques Cattell Press; 1944.
48. Nahas GG, Greenwood A. The first report of the National Commission on Marihuana (1972): signal of misunderstanding or exercise in ambiguity. *Bull N Y Acad Med*. 1974; 50(1): 55-75.
49. Carneiro HS. Drogas: a história do proibicionismo. Editora Autonomia Literária; 2018.
50. Pacula RL, Smart R. Medical Marijuana and Marijuana Legalization. (2017). *Annu Rev Clin Psychol*.; 13: 397–419.
51. Lucas PG. Regulating Compassion: An Overview of Canada's Federal Medical Cannabis Policy and Practice. (2008). *Harm Reduct J*;5:5.
52. Agarwal R, Burke SL, Maddux M. Current state of evidence of cannabis utilization for treatment of autism spectrum disorders (2019). *BMC Psychiatry*. 2019; 19: 328.
53. <https://www.emcdda.europa.eu/topics/cannabis-policy>. Acessado em 01/10/2020 às 16:20.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 17. Brasília; 6 mai 2015.
55. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 66. Rio de Janeiro; 18 mar 2016.
56. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro ANVISA nº 1697700030014. Brasília; 2018;
57. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 327. Rio de Janeiro; 9 dez 2019.
58. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 335. Rio de Janeiro; 24 dez 2020.
59. Bonfim DYG, Bandeira MAM, Gomes AB, Brasil ARL, Magalhães K do N, Sá KM. Diagnóstico situacional das farmácias vivas existentes no Estado do Ceará. *J Manag Prim Health Ca-re*. (on line). [acesso em: 20 set 2020]. Disponível em: <https://www.jmphc.com.br/jmphc/article/view/543>