

FITOVIGILÂNCIA

Cannabis Sativa L.: toxicidade, efeitos adversos e interações

Ana Isabelle de Gois Queiroz - <https://orcid.org/0000-0002-1289-0675>

Professora do Centro Universitário UniAteneu - Contato: e-mail: isabellegoisqueiroz@gmail.com

A busca por tratamentos para condições de saúde que ainda carecem de opções terapêuticas aponta para a necessidade contínua de investigar novos fármacos na pesquisa farmacológica e em química farmacêutica. A demanda por princípios ativos mais eficazes, seguros, com menos efeitos colaterais e melhor perfil posológico representa uma questão relevante para a saúde pública (The Lancet Oncology, 2016). Nesse contexto, a disponibilidade de recursos naturais posiciona a fitoterapia como uma fonte crucial na exploração e descoberta de novas moléculas (Thomford et al., 2018). Para tanto, é necessário conhecer o perfil fitoquímico das espécies botânicas em estudo.

A planta *Cannabis sativa* L. é uma planta que vem sendo objeto de estudo nos últimos anos. Ela é uma planta herbácea da família Cannabaceae, cultivada amplamente em várias regiões globais e com histórico desde as primeiras civilizações para uso recreativo e com fins curativos. O sucesso de seu cultivo tem influência da variedade da planta, condições climáticas favoráveis e manejo adequado. Embora cresça em diversas partes do mundo, apresenta destaque e incidência no clima tropical (Moreira; Sousa, 2021). Por ter efeito psicoativo, seu uso no decorrer da história permeia entre a condição recreativa e a terapêutica.

Ao longo dos anos e das diversas civilizações, a planta *Cannabis* tem despertado considerável interesse devido aos seus efeitos psicoativos. No entanto, devido à essa ação no Sistema Nervoso Central (SNC) e às lacunas científicas relativas a seus potenciais efeitos adversos, seu uso foi legalmente restrito em muitos países. Um marco significativo nesse contexto foi a Convenção Única sobre Entorpecentes de 1961, um tratado internacional que classificou a *Cannabis* como uma planta sujeita a controle legal (Hurgobin et al., 2021).

O uso terapêutico da *Cannabis* é documentado desde as culturas chinesa e hindu. A planta foi mencionada em uma das primeiras farmacopeias do mundo, a Pen-Ts'ao Ching (Sarris et al., 2020). No entanto, assim como outras plantas medicinais, a *Cannabis* não foi objeto de estudos científicos robustos até meados do século XIX (Vieira; Marques; Sousa, 2020). Isso se deve tanto à evolução da filosofia médica e ao avanço dos resultados clínicos da alopatia quanto, posteriormente, ao desenvolvimento de medicamentos sintéticos e à expansão da indústria farmacêutica.

A composição fitoquímica da *Cannabis* é constituída principalmente por substâncias classificadas como canabinóides, flavonoides e terpenos. Os principais compostos ativos que afetam o Sistema Nervoso Central (SNC) são os canabinóides e estão em sua maioria nas flores da planta (Figura 1). Entre estes, destacam-se o tetrahidrocannabinol (THC), o canabidiol (CBD), o cannabinol (CBN), o canabigerol (CBG) e o canabicromeno (CBC) (Carvalho et al., 2023).

Pesquisas vêm encontrando resultados promissores nos efeitos dos canabinóides, em especial do tipo CBD, evidenciando seus efeitos potenciais em condições como a epilepsia refratária, transtornos de humor e Transtorno do Espectro Autista (TEA) (Babayeva; Assefa; Basu; Loewy, 2022).

Figura 1 - Folhas verdes de *Cannabis sativa* L.



Fonte: Unsplash (2017)

Os canabinóides, como o Canabidiol (CBD), exercem efeitos farmacológicos através do sistema endocanabinóide, que inclui receptores endógenos distribuídos no Sistema Nervoso Central (CB1) e Periférico (CB2). O CBD modula a ação de canabinóides endógenos, como a anandamida, nos receptores CB1, o que pode influenciar a neurotransmissão e impactar condições psiquiátricas e neurológicas. Ao passo que o receptor CB2 está implicado na regulação da inflamação e na resposta imunológica (Vitale; Iannotti; Amodeo, 2021).

Toxicidade da *Cannabis sativa* L.

A toxicidade da Cannabis é um tema de crescente importância, especialmente com a expansão do uso recreacional e terapêutico da planta. É essencial distinguir entre a toxicidade associada ao consumo da planta como um todo e aquela relacionada aos medicamentos derivados de CBD. Esta diferenciação é crucial, uma vez que a planta contém uma variedade de compostos fitoquímicos que atuam em conjunto, enquanto os medicamentos derivados de CBD contêm uma substância isolada.

Esta distinção não garante, por si só, a segurança de uma forma em relação à outra, mas fornece informações mais específicas para a avaliação do potencial de toxicidade de ambas. No contexto da planta, destaca-se o tetrahidrocannabinol (THC) como um dos principais derivados dos canabinóides. O THC atua como agonista parcial dos receptores canabinóides CB1 e CB2, exercendo uma ação neural mista, tanto excitatória quanto inibitória, em diferentes regiões do cérebro (Zou; Kumar, 2018). Esta ação resulta em efeitos de euforia e ansiedade, caracterizando o que se denomina como efeito psicotrópico da planta. Consequentemente, a ação do THC é frequentemente citada como uma das possíveis causas dos efeitos tóxicos associados ao uso da *Cannabis*.

No que diz respeito aos medicamentos derivados de canabidiol (CBD), a literatura aponta para vários aspectos relacionados ao perfil farmacocinético, ao tempo e ao manejo do uso. Estudos em modelos animais sugerem que o CBD pode inibir enzimas do citocromo P450, o que pode resultar em interações com outros medicamentos. Quanto ao tempo e ao manejo do uso, é essencial que o prescritor realize uma anamnese detalhada e uma avaliação criteriosa da necessidade do paciente (Gingrich et al., 2023). É fundamental considerar se o paciente pertence a grupos especiais, como crianças, gestantes ou indivíduos em polifarmácia, e avaliar a farmacoterapia em curso, bem como possíveis interações com outros fármacos (Antônio; Araújo; Oliveira, 2021).

Efeitos Adversos da *Cannabis sativa* e derivados

Os efeitos indesejados mais comuns relacionados ao uso de *Cannabis* estão associados a frequência de uso, dose, via de administração e características individuais do usuário. A literatura descreve as alterações comportamentais como ansiedade, euforia, alteração da coordenação motora e sensorial como fatores predominantes a serem observados e acompanhados (Garcia; Barbosa Neto, 2023).

É necessário assinalar novamente que existe uma série de informações para contextualizar o conhecimento quando se trata da Cannabis, pois é preciso diferenciar o que é da planta e o que é dos derivados canabinóides, já presente em produtos farmacêuticos. O que foi mencionado acima refere-se ao uso da planta com o conjunto de seus compostos. Quanto ao CBD, uma metanálise publicada em 2020 apresentou a necessidade de mais estudos para garantir a segurança do uso, porém, em seus resultados apresentou poucos efeitos adversos associados ao uso da substância, dentre eles a sonolência, diminuição do apetite e diarréia, porém sem amplas alterações no quadro clínico dos pacientes. No entanto, o uso combinado com outras substâncias pode afetar a resposta, devido à ação inibitória do CBD nas enzimas do citocromo P450 (Chesney et al., 2020).

Portanto, em pacientes que utilizam outros medicamentos juntamente com a *Cannabis* e/ou o CBD, é fundamental monitorar as interações entre as substâncias. A influência na biotransformação, devido à ação no citocromo P450 (CYP), pode potencializar ou inibir o efeito terapêutico, dependendo do mecanismo da substância associada (Garcia; Barbosa Neto, 2023).

Interações da *Cannabis sativa* com outras espécies de plantas

O uso concomitante de *Cannabis* com outras plantas pode resultar em efeitos sinérgicos ou antagônicos, dependendo da composição fitoquímica da planta associada, de sua indicação terapêutica, do mecanismo de ação e da via de administração (Lopera; Rodríguez; Amariles, 2022).

Em aspectos sinérgicos, um exemplo notável é a combinação de Cannabis com *Valeriana officinalis*, uma planta conhecida por suas propriedades ansiolíticas e sedativas. A Valeriana é bastante utilizada para o tratamento de ansiedade e insônia, atua no SNC e promove um efeito calmante e relaxante. Quando associada à *Cannabis*, que também possui propriedades ansiolíticas e sedativas, a combinação pode potencializar os efeitos terapêuticos de ambas as substâncias (Czigle et al., 2023).

Em termos de efeitos antagônicos, destaca-se o *Coffea arabica*, a planta que origina o café e contém cafeína, conhecida por seu efeito estimulante. A literatura científica aponta para estudos que investigam a interação entre *Cannabis* e cafeína, ambos com impacto no SNC (Owolabi; Olatunji; Olanrewaju, 2017). A combinação dessas duas substâncias pode resultar na inibição dos efeitos de uma pela outra, com especial ênfase na forma como o efeito estimulante da cafeína pode atenuar ou modificar os efeitos sedativos da *Cannabis*.

Por fim, as variações de temperatura, luz e umidade podem afetar a composição química da planta, levando a possíveis alterações na interação entre seus compostos fitoquímicos. Para minimizar esses riscos, recomenda-se a conservação adequada da planta.

Interações da *Cannabis sativa* com Medicamentos e Alimentos

A interação entre Cannabis e medicamentos é um ponto muito relevante, principalmente em países como o Brasil em que a automedicação é uma característica acentuada. O uso medicinal da planta no país foi regulamentado em dezembro de 2019, a ANVISA aprovou a resolução RDC n° 327/2019, que permite a fabricação, importação e comercialização de produtos à base de *Cannabis* para fins medicinais (Brasil, 2019; Martins; Posso, 2023).

A associação entre *Cannabis* e medicamentos é influenciada por características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos, além dos possíveis efeitos sinérgicos ou antagônicos entre as substâncias. Essas interações podem alterar a eficácia dos medicamentos e aumentar o risco de efeitos adversos. As principais associações estão situadas nos medicamentos que atuam a nível de SNC, como os antidepressivos e ansiolíticos (Sholler; Schoene; Spindle, 2020).

A combinação de *Cannabis* com antidepressivos pode intensificar os efeitos sobre os níveis de serotonina, aumentando o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente grave. Esse efeito é atribuído ao THC, que pode aumentar a disponibilidade de serotonina ao promover sua liberação ou melhorar sua disponibilidade nos receptores. No caso dos ansiolíticos, como os benzodiazepínicos, a coadministração com *Cannabis* pode resultar na potencialização dos efeitos sedativos e ansiolíticos através da ação em neurotransmissores GABA (ácido gama-aminobutírico) e serotonina, ambos importantes para regulação do humor (Sarris et al., 2020).

Além da influência da associação pelo efeito farmacodinâmico, há também a interferência das características farmacocinéticas e a atividade da *Cannabis* a nível de CYP, o que interfere na biotransformação de outras substâncias e consequentemente na biodisponibilidade, tempo de efeito e de eliminação (Czigle et al., 2023). Logo, com o objetivo de promover o uso racional dessas substâncias é que se indica o monitoramento, avaliação da necessidade de ajuste de dosagem e a educação ao paciente que faça porventura uso dessas associações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

O uso da *Cannabis* e seus derivados têm se expandido nos últimos anos a partir da sua regulamentação em alguns países e também pelo desenvolvimento de fármacos a base de CBD. Mesmo sendo uma substância derivada de plantas, não diminui a necessidade de uso adequado e monitorado por profissionais capacitados quanto ao conhecimento de seus efeitos farmacodinâmicos e farmacocinéticos.

Os efeitos adversos da *Cannabis* estão relacionados principalmente ao tipo de paciente, vias de administração e tempo de uso. Pacientes com necessidades especiais, como crianças, gestantes e pacientes em uso de polifarmácia são geralmente mais vulneráveis aos efeitos indesejados da planta e do CBD.

A interação da *Cannabis* com outras substâncias é um fator muito relevante a ser identificado, avaliado e estudado para orientar os manejos necessários na conduta clínica dos pacientes.

A orientação para o uso racional através da educação ao paciente é um aspecto primordial para promover o uso terapêutico adequado e prevenir associações e interferências de outros fármacos. Para tanto, demanda do profissional o conhecimento em farmacologia dos medicamentos fitoterápicos e sintéticos, o efeito das possíveis associações entre as substâncias. além da legislação vigente no país.

Por fim, com o objetivo de promover o conhecimento para o uso adequado pelo paciente, é evidente que o profissional reconheça o papel do indivíduo que está em uso das substâncias como agente direto de seu tratamento. Levar em consideração a experiência do paciente em associação com as informações disponíveis para o uso terapêutico, legal e seguro da *Cannabis* e do CBD, quando necessário. Para isso, é importante que pesquisas que envolvam educação em saúde no âmbito da *Cannabis* sejam desenvolvidas, como exemplo a confecção de material para leitura, com a finalidade de que o acompanhamento e ensino estejam à disposição da sociedade para viabilizar o conhecimento quanto ao uso dessa substância e promover seu uso seguro para a sociedade.

Referências Bibliográficas

- ANTÔNIO, N. C. L.; ARAÚJO, T. A.; OLIVEIRA, F. S. Prescrição off label de medicamentos: definição, áreas de utilização e regulamentação. *Journal of Health Sciences Institute*, v. 39, n. 1, p. 54-60, 2021. Disponível em: https://repositorio.unip.br/wp-content/uploads/tainacan-items/34088/78555/09V39_n1_2021_p54a60.pdf. Acesso em: 2 jul. 2024.
- BABAYEVA, M.; ASSEFA, H.; BASU, P.; LOEWY, Z. Autism and associated disorders: cannabis as a potential therapy. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, v. 14, n. 1, p. 1, 2022. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.fbe1401001>. Disponível em: <https://www.imrpress.com/journal/FBE/14/1/10.31083/j.fbe1401001>. Acesso em: 25 jul. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 11 dez. 2019. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5533192/RDC_327_2019_.pdf/db3ae185-6443-453d-805d-7fc174654edb. Acesso em: 2 jul. 2024.
- CARVALHO, V. M. et al. Pharmaceutical Evaluation of Medical Cannabis Extracts Prepared by Artisanal and Laboratory Techniques. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 33, p. 724–735, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43450-023-00412-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43450-023-00412-8>. Acesso em: 25 jul. 2024.
- CHESNEY, E. et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*, v. 45, n. 11, p. 1799-1806, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0667-2>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41386-020-0667-2>. Acesso em: 25 jul. 2024.
- CZIGLE, S.; NAGY, M.; MLADĚNKA, P.; TÓTH, J.; OEMONOM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic herb-drug interactions- part I. Herbal medicines of the central nervous system. *PeerJ*, v. 11, p. e16149, 2023. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.16149>. Disponível em: <https://peerj.com/articles/16149/>. Acesso em: 25 jul. 2024.
- GARCIA, J. B. S.; BARBOSA NETO, J. O. Efeitos adversos do uso dos canabinoides: qual o paradigma de segurança? *Brazilian Journal of Pain*, v. 6 (Suppl 1):S38-43, 2023. DOI: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230005-pt>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/R4TdHZ7fqGyWYvkHCtcj8rz/?lang=pt>. Acesso em: 25 jul. 2024.
- GINGRICH, J.; CHAUDHURI, S.; COURNOYER, P.; DOWNEY, J.; JACOBS, K. M. Review of the oral toxicity of cannabidiol (CBD). *Food and Chemical Toxicology*, v. 176, p. 113799, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113799>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691523002016?via%3Dihub>. Acesso em: 25 jul. 2024.
- HURGOBIN, B. et al. Recent advances in *Cannabis sativa* genomics research. *The New phytologist*, v. 230, n. 1, p. 73-89, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/nph.17140>. Disponível em: <https://nph.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nph.17140>. Acesso em: 25 jul. 2024.
- LOPERA, V.; RODRÍGUEZ, A.; AMARILES, P. Clinical Relevance of Drug Interactions with Cannabis: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 5, p. 1154, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11051154>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/5/1154>. Acesso em: 25 jul. 2024.
- MARTINS, D. A.; POSSO, I. P. Current legislation on medical cannabis. History, movements, trends and counter-tendencies, in the Brazilian territory. *Brazilian Journal of Pain*, v. 6, p. 75–79, 2023. DOI: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230026-pt>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/MfJFNTDgvpXHrFpxnFLkCgv/?lang=pt>. Acesso em: 25 jull. 2024.
- MOREIRA, E. M. F.; SOUSA, M. N. A. Uso terapêutico da *Cannabis Sativa* para o tratamento de doenças. *Journal of Medicine and Health Promotion*, v. 6, p. 292-301, 2021. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/353936627>. Acesso em: 2 jul. 2024.
- OWOLABI, J. O.; OLATUNJI, S. Y.; OLAREWAJU, A. J. Caffeine and Cannabis Effects on Vital Neurotransmitters and Enzymes in the Brain Tissue of Juvenile Experimental Rats. *Annals of Neurosciences*, v. 24, n. 2, p. 65-73, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1159/000475895>. Disponível em: <https://karger.com/aon/article/24/2/65/42965/Caffeine-and-Cannabis-Effects-on-Vital>. Acesso em: 25 jul. 2024.
- SARRIS, J. et al. Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review. *BMC Psychiatry*, v. 20, n. 1, p. 24, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2409-8>. Disponível em: <https://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-019-2409-8>. Acesso em: 25 jul. 2024.
- SHOLLER, D. J.; SCHOENE, L.; SPINDLE, T. R. Therapeutic Efficacy of Cannabidiol (CBD): A Review of the Evidence from Clinical Trials and Human Laboratory Studies. *Current Addiction Reports*, v. 7, n. 3, p. 405-412, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40429-020-00326-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40429-020-00326-8>. Acesso em: 25 jul. 2024.
- THE LANCET ONCOLOGY. Cancer drug safety: time to re-focus on tackling adverse effects. *The Lancet Oncology*, v. 17, n. 11, p. 1463, 2016. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30519-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30519-8). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)30519-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30519-8/fulltext). Acesso em: 25 jul. 2024.

THOMFORD, N. E. et al. Natural Products for Drug Discovery in the 21st Century: Innovations for Novel Drug Discovery. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, p. 1578, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19061578>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/6/1578>. Acesso em: 25 jul. 2024.

VIEIRA, L. S.; MARQUES, A. E. F.; SOUSA, V. A. O uso de *Cannabis sativa* para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura. **Scientia Naturalis**, v. 2, n. 2, p. 901-919, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufac.br/index.php/SciNat/article/view/3737>. Acesso em: 2 jul. 2024.

VITALE, R. M.; IANNOTTI, F. A.; AMODEO, P. The (Poly)Pharmacology of Cannabidiol in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: Molecular Mechanisms and Targets. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 4876, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094876>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4876>. Acesso em: 25 jul. 2024.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p. 833, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/3/833>. Acesso em: 25 jul. 2024.