

ACÇÃO DA *CANNABIS SATIVA* NO COMBATE À ÊMESE PROVOCADA PELOS ANTINEOPLÁSICOS

Lorena Sodré Mayer¹
Kalyne Teixeira Nunes²
Otávio de Moraes Marques²
Cib rio Landim Mac do³

RESUMO

A maconha (*Cannabis sativa*) vem sendo utilizada há centenas de anos pela humanidade para diversos fins, tais como alimenta o, rituais religiosos, como alucinógeno e nas práticas medicinais. Os derivados da *Cannabis* são utilizados como medicamentos, visto que a segurança e eficácia do tratamento   cientificamente comprovada. Esta pesquisa tem como objetivo descrever as a o es terapêuticas da *Cannabis*, a fim de conscientizar a popula o sobre a legaliza o do seu uso medicinal. Trata-se de uma revisão de literatura, que utilizou os bancos de dados o SciELO, BVS e Google Acad mico. A substância presente na maconha responsável pelos efeitos terapêuticos, incluindo os antieméticos,   o THC (tetraidrocanabinol), que age nos receptores CB1 e CB2 do sistema nervoso, desencadeando uma série de rea o es que vão culminar na abertura dos canais de potássio e fechamento dos canais de cálcio, levando a um decréscimo na libera o de vários neurotransmissores, por isso apresenta um espectro tão amplo de a o es.   cientificamente respaldado o conhecimento de que esta droga apresenta efeitos antieméticos, que são, de fato, mais potentes que outros fármacos utilizados com a mesma finalidade. Apesar de apresentar uso limitado por conta da vasta gama de efeitos colaterais induzidos por essa droga, especialmente os efeitos psicotrópicos,   comprovado cientificamente que os compostos canabinoides têm o potencial de produzir efeitos terapêuticos.   importante que as pesquisas deste campo continuem, para que possa ser descoberta uma maneira de suprimir os efeitos negativos da erva e beneficiar milhares de pacientes a partir do seu uso terapêutico.

Descritores: *Cannabis sativa*. Canabinoides.  mese.

INTRODU O

A maconha (*Cannabis sativa*) vem sendo utilizada há centenas de anos pela humanidade para diversos fins, tais como alimenta o, rituais religiosos, como alucinógeno e nas práticas medicinais.  , provavelmente, a droga mais consumida na atualidade. A *Cannabis sativa*   um arbusto da família Moraceae, que cresce livremente em várias partes do mundo, principalmente nas regiões tropicais e temperadas.   uma planta dioica, pois tem espécimes masculinas e femininas,

¹ Acad mica de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE. End.: Av. Cabo Branco, 2204, Edf. Beira Mar, Cabo Branco. João Pessoa-PB. CEP: 58045-905. E-mail: lory_cg12@hotmail.com.

² Acad micos de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE.

³ Docente de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina Nova Esperança – FAMENE. Doutorado em Farmacologia de Produtos Naturais e Sint ticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

sendo estas últimas as detentoras de maior concentração de substâncias psicotrópicas¹.

O uso terapêutico da *Cannabis* é extremamente restrito devido, principalmente, à dificuldade que os pacientes enfrentam para ter acesso a esta droga, visto que em muitos locais seu consumo ainda não é legalizado. Por muitos anos a maconha não foi foco de interesse de pesquisas científicas, porém, após a descoberta dos receptores canabinoides e da identificação de um sistema canabinoide no cérebro, o interesse dos cientistas foi despertado. Desde então, os derivados da *Cannabis* passaram a ser mais utilizados como medicamentos, uma vez que a segurança e eficácia do tratamento passaram a ser cientificamente comprovadas¹.

A principal substância química com princípios alucinógenos identificada na *Cannabis* é o THC (tetraidrocanabinol), do grupo dos canabinoides; sendo identificado também o CBD (canabidiol), que não desencadeia efeitos alucinógenos, mas desencadeia outros efeitos no organismo, portanto, pode ser usado na terapêutica. Seu uso medicinal consiste na sua ação broncodilatadora, no alívio de dores e espasmos musculares, na redução de convulsões epiléticas, na redução da pressão intraocular do glaucoma, no estímulo do apetite, no aumento do ganho de peso e no alívio de náuseas e vômitos associados a pacientes que fazem terapia contra câncer e AIDS¹.

A concentração dessas substâncias na maconha pode variar de 1% a 15%, e vai depender não somente da genética da planta, mas também da região onde foi produzida a erva, do tempo de cultivo (maturação da planta), tratamento da amostra (secagem, estocagem, extração e condições de análise) e da forma como será ingerida².

OBJETIVOS

Realizar uma revisão na literatura científica sobre medicamentos utilizados atualmente na terapêutica no tratamento da êmese induzida pelo uso de antineoplásicos. Destacando o efeito antiemético da *C. sativa* e de substâncias isoladas dessa espécie.

METODOLOGIA

Realizou-se levantamento a partir de artigos científicos relacionados obtidos dos bancos dados SciELO, BVS E Google acadêmico. A abrangência temporal dos materiais de estudo foi entre os anos de 2001 a 2011. As buscas e consultas foram realizadas no período de fevereiro de 2014 a abril de 2014.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismo da êmese

Os medicamentos usados no tratamento de pacientes com câncer têm como efeitos adversos sintomas como náuseas, vômitos e anorexia, que afetam o estado emocional do indivíduo. O uso de antieméticos conjuntamente à quimioterapia pode trazer melhora em cerca de 25% a 50% dos pacientes quanto às suas crises de náuseas e vômitos desencadeadas pelos tratamentos quimioterápicos. O vômito pode ocorrer em resposta a estímulos do sistema nervoso central e periférico, quando os impulsos são transmitidos por aferentes vagais e simpáticos até o

cérebro, em uma área específica, localizada no bulbo, situado próximo ao núcleo do trato solitário³.

Esta área específica é responsável pelo ato do vômito, sendo composta por duas unidades, a zona de gatilho quimiorreceptora (CTZ) e o centro do vômito (CV). A CTZ responde a uma grande variedade de neurotransmissores que são mediadores das náuseas e vômitos, entre os quais estão a dopamina, a serotonina, a histamina, as prostaglandinas e o ácido gama-aminobutírico. O centro do vômito, por sua vez, recebe muitas estimulações que surgem das fibras sensoriais vagais existentes no trato gastrointestinal, dos núcleos vestibulares e de alguns lugares mais altos do córtex e da CTZ³.

Substâncias com ação antiemética

Anti-histamínicos (AH₁)

Os anti-histamínicos são mais comumente utilizados como antialérgicos, porém têm sido usados como agente antiemético e como adjuvante com antagonistas dopaminérgicos para a prevenção de reações distônicas. Estudos com difenidramina e hidroxizine para profilaxia de êmese induzida por quimioterapia não mostraram benefício. Em cuidados paliativos, anti-histamínicos podem ser usados no tratamento da êmese mediada pelo sistema vestibular. Os efeitos colaterais mais comuns são boca seca, visão borrada, sonolência e sedação⁴.

O critério de classificação de um AH1 como sedante ou não-sedante é baseado no perfil de eventos adversos (como as queixas espontâneas de sonolência e fadiga) relacionados ao seu uso⁶. Em geral, os AH1 de primeira geração são rapidamente absorvidos e metabolizados, o que exige a sua administração em três a quatro tomadas diárias. Por terem fórmulas estruturais reduzidas e serem altamente lipofílicos, atravessam a barreira hematoencefálica (BHE), ligam-se com facilidade aos receptores H1 cerebrais e geram o seu principal efeito colateral: a sedação. Os anti-histamínicos são os medicamentos mais amplamente utilizados como terapia de primeira linha nas gestantes que apresentam náuseas e vômitos, sendo que apenas alguns poucos deles foram estudados para o tratamento desta condição. Os mais comumente utilizados no Brasil são dimenidrinato, meclizina e difenidramina⁷.

Antagonistas dos Receptores Dopaminérgicos

Como agente único, os Antagonistas dos Receptores Dopaminérgicos têm eficácia baixa, e foram a base da terapia antiemética da década de 50 até início da década de 80. A metoclopramide, droga mais usada e estudada dessa classe, possui atividade antiemética em pacientes recebendo quimioterapia leve ou moderadamente emetogênica. Em pacientes recebendo quimioterapia à base de platina metoclopramide em doses convencionais não mostrou diferença em relação ao placebo. Os efeitos colaterais são principalmente os extrapiramidais, especialmente em altas doses, sedação e hipotensão ortostática⁴.

Antagonistas do Receptor de Serotonina do Tipo 3 (5HT₃)

São os antieméticos mais potentes na profilaxia da êmese aguda induzida pela quimioterapia. Os seguintes agentes disponíveis são: ondansetrona, granisetrona, tropisetrona, dolasetrona e palonosetrona. Aproximadamente 50 estudos randomizados têm comparado o efeito de dois ou mais destes agentes e nenhum encontrou diferenças clinicamente significantes. Contudo, uma metanálise apresentada no ASCO 2004 incluindo por volta de 40 estudos comparando todos os

antagonistas 5HT₃ sugere uma possível vantagem para a granisetrona comparativamente a tropisetrona. Pelo guideline do Multinational Association of Supportive Care in Câncer [MASCC], administrado em doses equivalentes todos têm a mesma eficácia e segurança. Os efeitos colaterais mais comuns são constipação e cefaleia⁴.

Ao fazer uso desses antagonistas, deve-se atentar para as seguintes informações: usar a menor dose efetiva de cada agente, altas doses não aumentam a eficácia pela saturação dos receptores, a dose total diária tem a mesma eficácia se administrados em múltiplas doses ou dose única; tropisetrona deve ser usado com cautela em pacientes com distúrbios de condução ou do ritmo cardíaco e em pacientes usuários de antiarrítmicos ou antagonistas β -adrenérgicos; dolasetrona será administrado com cautela em pacientes com prolongamento do intervalo de condução elétrica cardíaco; em pacientes com insuficiência hepática, o dose total diária de ondansetrona não deve exceder 8 mg/dia. Ocorre aumento da atividade antiemética com a combinação entre antagonistas 5HT₃ e dexametasona para inibir êmese aguda e tardia em quimioterapia induzida por platina⁴.

Corticoides

Os corticoides são drogas com atividade antiemética conhecida. O seu efeito antiemético é amplificado quando administrado em combinação com outro antiemético. Não parece existir qualquer diferença entre os corticoides, mas a dexametasona tem sido o mais estudado. Os efeitos colaterais mais comuns são insônia e hiperglicemia⁴. Esse grupo de medicamentos tem o uso restrito devido aos efeitos indesejáveis que pode causar, tais como glaucoma, distúrbios psíquicos, complicações hematológicas, úlceras pépticas, osteoporese, miopatia, nefrolitíase, hipertensão, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, síndrome de cushing, suscetibilidade a infecções e complicações metabólicas⁵.

Antagonistas do Receptor Neurokinin-1 (NK1)

Aprepitant (EMEND[®]) representa uma nova classe de antiemético. É um antagonista seletivo do receptor NK1, tem ação nervosa central e é utilizado por via oral. Aprepitant foi recentemente aprovado para o uso nos Estados Unidos pelo Food and Drug Administration [FDA] e por autoridades na União Europeia [UE] para ser usado na profilaxia da êmese aguda e tardia em pacientes usando quimioterapia com cisplatina [FDA] ou baseada em platina [UE]⁴.

Atualmente aprepitant é recomendado na profilaxia da êmese aguda e tardia de quimioterapia com alto risco de êmese pelo Multinational Association of Supportive Care in Câncer [MASCC] e nas quimioterapias com risco alto e moderado (em pacientes selecionados) de êmese pelo National Cancer Comprehensive Network [NCCN]. A dose recomendada de aprepitant é 125mg oralmente no dia 1 e 80mg nos dias 2 e 3. É recomendada uma redução em 50% na dose da dexametasona quando usado em combinação com aprepitant. Em ensaios clínicos com aprepitant os efeitos colaterais foram similares aos do placebo⁴.

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos atuam reduzindo a ansiedade e o risco de êmese antecipatória. O lorazepam tem mostrado um alto grau de aceitação pelos pacientes, sendo o agente de escolha para o manejo da êmese antecipatória⁴.

Canabinoides

Os canabinoides são substâncias encontradas apenas na *Cannabis Sativa*. Algumas entidades farmacêuticas já tentaram desenvolver compostos sintéticos baseados nos canabinoides, porém, o fracasso ocorreu diante da impossibilidade de suprimir os efeitos psicotrópicos da droga original⁵. Os canabinoides exercem seu efeito antiemético ligando-se ao receptor canabinoide, localizado no tronco encefálico. Estudos com canabinoides têm mostrado eficácia levemente superior em relação aos antagonistas dopaminérgicos. No entanto, o seu uso na prática é limitado pela alta incidência de tonturas, disфонia e alucinações⁴.

Mecanismos de Ação dos canabinoides

Os canabinoides que apresentam propriedades biológicas comprovadas são: O Δ^9 -THC (tetraidrocanabinol), que é o principal canabinoide psicoativo encontrado na *Cannabis sativa*, usado terapêuticamente como antiemético e estimulante do apetite; e o Δ^8 -THC, menos potente e menos abundante na planta que o citado anteriormente¹.

No corpo humano, os canabinoides irão agir ligando-se aos receptores CB₁ e CB₂. Entretanto, ainda não se sabe ao certo muitas informações concretas sobre a estrutura desses compostos. Embora exerçam efeitos em vários sistemas do organismo humano, os canabinoides são conhecidos por seus efeitos no sistema nervoso central, estando a maioria dos receptores CB₁ e CB₂ presentes no cérebro¹.

Há uma quantidade superior de receptores encontrada em células dos gânglios basais, participando nos processos de movimentos e coordenação do corpo. Sabe-se, ainda, que os receptores CB₁ são encontrados em abundância no cerebelo, região que coordena os movimentos do corpo humano. São encontrados, ainda, no hipocampo, área responsável pela aprendizagem e memória e também no córtex cerebral, área responsável pelas funções cognitivas¹.

Os receptores canabinoides estão inseridos na membrana celular, onde estão acoplados às proteínas-G e à enzima adenilato ciclase (AC). Os receptores são ativados quando interagem com ligantes, tais como anandamida ou Δ -9 THC, e a partir desta interação, uma série de reações ocorre, incluindo inibição da AC, o que diminui a produção de cAMP (as atividades celulares dependem da enzima adenosina monofosfato cíclica – cAMP); abertura dos canais de potássio, diminuindo a transmissão de sinais e fechamento dos canais de cálcio, levando a um decréscimo na liberação de neurotransmissores¹.

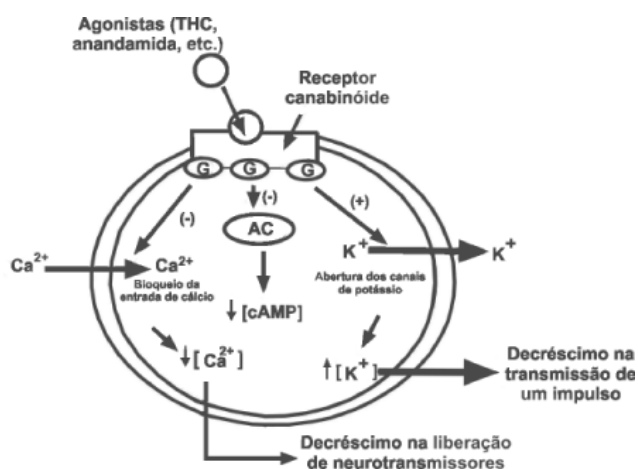


Figura 1 - Reações intracelulares que ocorrem quando agonistas interagem com os receptores canabinoides CB₁ e CB₂. Adaptado da ref. 1.

O resultado final da interação com o receptor canabinoide depende do tipo de célula, ligante e de outras moléculas que podem competir pelos sítios de ligação desse receptor. Existem vários tipos de agonistas para os receptores canabinoides, e estes podem ser classificados de acordo com dois fatores: A potência de interação com o receptor canabinoide (esta potência determina a dose efetiva do fármaco) e a eficácia, que determina a extensão máxima do sinal que estes fármacos transmitem às células. A potência e a eficácia do Δ -9 THC são relativamente menores quando comparadas às de alguns canabinoides sintéticos. Na verdade, compostos sintéticos são, geralmente, mais potentes e eficazes que os agonistas endógenos¹.

Farmacocinética do Δ ⁹-THC

Quando a droga é fumada, 30% do THC são destruídos pela queima, sendo 20% a 40% perdidos com a fumaça. Em função de sua alta lipossolubilidade, o THC restante é rapidamente absorvido dos pulmões para a corrente sanguínea e atinge um pico de concentração entre 15 a 45 minutos após ter sido inalado. Entretanto, o declínio da concentração sanguínea é rápido, com redução gradual entre 2 e 6 horas após o uso. Apenas 5% a 10% dos níveis iniciais permanecem após 1 hora – isso se deve ao rápido metabolismo hepático e à distribuição eficiente da substância para o cérebro e para outros tecidos (baço, eritrócitos, intestino delgado)⁸.

Os efeitos iniciam imediatamente após a droga atingir o SNC com duração de 1 a 3 horas. Alguns pacientes podem exibir os sintomas e sinais de intoxicação por até 12 a 24 horas, devido à liberação lenta dos canabinoides a partir do tecido adiposo. Após a distribuição pelos tecidos, a *Cannabis* chega ao fígado, onde é metabolizada, através do sistema enzimático do citocromo P450, em 11-hidroxi- Δ -9-THC e 8-hidroxi- Δ -9-THC, ambos metabólitos ativos. A segunda fase do metabolismo tem como produto final o 11-nor-9-carboxi- Δ -9-THCacil-glicuronídeo, principal metabólito encontrado na urina e fezes⁸.

Devido à sua lipossolubilidade, os canabinoides acumulam-se nos órgãos cujos níveis de gordura são mais elevados (cérebro, testículos e tecido adiposo), sendo lentamente liberados para corrente sanguínea⁸. O tratamento de náuseas e vômitos associados à quimioterapia foi um dos primeiros usos terapêuticos da *Cannabis* e dos canabinoides que foi estudado cientificamente, tendo sido provado que o Δ -9 THC é, de fato, eficaz como um agente antinauseante em pacientes recebendo quimioterapia contra câncer⁹.

Quando usada em altas dosagens e de forma prolongada, a maconha pode levar a problemas na escola ou no trabalho, no relacionamento e na família, dificuldades financeiras, baixa energia, baixa autoestima, insatisfação com o nível de produtividade, problemas de sono e de memória, baixa satisfação com a vida, propensão a fazer uso de outras drogas, e, em casos mais extremos, a dependência psicológica, incluindo crises de abstinência e tentativas fracassadas de abandonar ou diminuir o consumo¹⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É aceito cientificamente que os compostos canabinoides têm o potencial de produzir efeitos terapêuticos, mas o seu uso ainda é bastante limitado atualmente por conta da vasta gama de efeitos colaterais induzidos por esses compostos, especialmente os efeitos psicotrópicos. Considera-se que a exposição excessiva e prolongada a essa droga pode potencializar a instalação de dependência. Por conta dos seus efeitos psicotrópicos e alucinógenos, o uso da droga deve ocorrer de maneira controlada e racional. É de fundamental importância que pesquisas e

ensaios clínicos sejam estimulados, com o intuito de aumentar o entendimento sobre os receptores canabinoides, vias de transdução de sinal e possível desenvolvimento de fármacos a serem usados para beneficiar milhares de pacientes.

ACTION OF CANNABIS SATIVA IN FIGHTING EMESIS CAUSED BY ANTINEOPLASTIC

ABSTRACT

Marijuana (*Cannabis sativa*) has been used for centuries for various purposes such as food, religious rituals, as a hallucinogen and in the medicinal practices. *Cannabis* derivatives are used as medicines, due to its safety and efficacy treatments and it is also scientifically proved. This article aims to describe the therapeutic actions of cannabis in order to raise awareness about legalizing its medicinal use. This is a literature review, which used databases such as SciELO, VHL and Academic Google. The marijuana's compound responsible for the therapeutic effects of the plant, including antiemetics, is THC (tetrahydrocannabinol), which acts on the CB1 and CB2 receptors in the nervous system, triggering series of reactions that will culminate in the opening of potassium channels and closing of calcium channels, leading into a decrease in the release of several neurotransmitters, why has such a wide spectrum of actions. It is scientifically supported that this drug has antiemetic effects, which are, in fact, more potent than other drugs used for the same purpose. Despite showing limited use due to its wide range of side-effects induced by the drug, especially psychotropic effects, is scientifically proven that cannabinoid compounds have the potential to produce therapeutic effects. To continue researching in this field is important in order to find a way to obliterate the negative effects of the herb and benefit thousands of patients from its therapeutic use.

Key-words: *Cannabis sativa*. Cannabinoids. Emesis.

REFERÊNCIAS

1. Honório KM, Arroio A, Silva ABF. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Química Nova*. 2006; 29: 318-325. Acesso em: 10 abr 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422006000200024&script=sci_arttext>.
2. Araújo LF. Maconha, uma perspectiva histórica, farmacológica e antropológica. *Revista de Humanidades*. 2003; 4: 47-63. Acesso em: 10 abr 2014. Disponível em: <<http://www.cerescaico.ufrn.br/mneme/pdf/mneme07/005-p.pdf>>.
3. Virtual Medical Centre.com. Nausea and Vomiting. 2011. Acesso em 09 abr 2014. Disponível em <<http://www.virtualmedicalcentre.com/symptoms.asp?sid=8> >.
4. Jordan K, Kasper C, Schmoll H: Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. *European Journal of Cancer* 2005; 41: 199-205.
5. Durval Daniani et al. Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo-benefício. Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança Prof. Pedro

de Alcantara do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. Acesso em 11 abr 2012. Disponível em: <<http://www.estudoorientado.com.br/conteudo/fckeditor/Corticoterapia%20e%20suas%20repercuss%C3%83%C2%B5es.pdf>>.

6. Balmanil APS et al. Rinites e anti-histamínicos: impacto na cognição e psicomotricidade. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Acesso em 11 abr 2014. Disponível em: <<http://www.asbai.org.br/revistas/Vol243/rinite.htm>>.

7. Camelo-Nunes IN. Novos anti-histamínicos: uma visão crítica. J Pediatr. 2006; 82: 173-80. Acesso em: 24 abr 2014. Disponível em: <http://www.jpmed.com.br/conteudo/06-82-S173/port_print.htm>.

8. Ribeiro M, Marques ACPR, Laranjeira R. et al. Abuso e Dependência da Maconha. Revista da Associação Médica Brasileira. 2005; 51: 241-55. Acesso em: 10 abr 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0104-42302005000500008&script=sci_arttext>.

9. Zuardi Antonio Waldo. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. Rev. Bras. Psiquiatr. [serial on the Internet]. 2008; 30: 271-280. Acesso em: 10 abr 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462008000300015&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462008000300015>>.

10. Budney Alan J., Vandrey Ryan G., Stanger Catherine. Intervenções farmacológica e psicossocial para os distúrbios por uso da cannabis. Rev. Bras. Psiquiatr. 2010; 32: 546-555. Acesso em: 10 abr 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462010000500008&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462010000500008>>.

Recebido em: 15.05.14 Aceito em: 16.03.15
