



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Lucas Faria Landim

**Efeito entourage da *Cannabis sativa* L.: perspectivas da terapia canabinoide e a  
abordagem da fitoterapia racional**

FLORIANÓPOLIS  
2023

Lucas Faria Landim

**Efeito entourage da *Cannabis sativa* L.: perspectivas da terapia canabinoide e a abordagem da fitoterapia racional**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II como requisito parcial para a obtenção do Título de Farmacêutico.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Maique Weber Biavatti, Dr.<sup>a</sup>

Coorientador: Prof. Luiz Antonio Escorteganha Pollo, Dr.

FLORIANÓPOLIS

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Landim, Lucas Faria

Efeito entourage da Cannabis sativa L. : Perspectivas da  
terapia canabinoide e a abordagem da fitoterapia racional /  
Lucas Faria Landim ; orientadora, Maique Weber Biavatti,  
coorientador, Luiz Antonio Escorteganha Pollo, 2023.

53 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade  
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde,  
Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. efeito comitiva. 3. Cannabis sativa L. 4.  
canabinoides. 5. sistema endocanabinoide. I. Biavatti, Maique  
Weber. II. Pollo, Luiz Antonio Escorteganha. III. Universidade  
Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. IV. Título.

Lucas Faria Landim

**Efeito entourage da *Cannabis sativa* L.: perspectivas da terapia canabinoide e a abordagem da fitoterapia racional**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia.

Florianópolis, 23 de novembro de 2023.

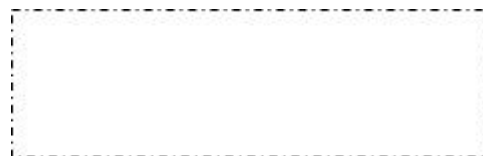


Coordenação do Curso

**Banca examinadora**



Prof.<sup>a</sup> Maique Weber Biavatti, Dr.<sup>a</sup>  
Orientadora



Prof.<sup>a</sup> Izabella Thaís da Silva, Dr.<sup>a</sup>  
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof.<sup>a</sup> Tânia Beatriz Creczynski Pasa, Dr.<sup>a</sup>  
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2023

Dedicado à minha Avó Emilia, e a todos os pacientes impedidos ou  
atrasados de acesso a tratamento

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pai e mãe, Marcelo e Marcia, grandes responsáveis pelo incentivo - em muitas maneiras - ao estudo, ao conhecimento científico, e ao pensamento crítico e independente. Mesmo com toda a minha limitação frente a desafios da vida extracurricular e acadêmica, nunca deixaram de acreditar em mim, e sempre prestaram todo o amor e suporte fundamentais na superação de desafios.

Ao restante da família, em especial, minha tia Myrna, e minha avó Iza, agentes cruciais na manutenção da esperança e na atenção a variadas demandas minhas. Devo muito a elas, e não esquecerei tão cedo.

Aos meus amigos e amigas, que não citarei nominalmente, tentando fugir do provável esquecimento de alguns, mas que merecem todo o reconhecimento pela companhia de muitos cafés e gargalhadas, a ajuda com as avaliações da graduação e todas as dificuldades que encontrei no caminho, a escuta dos desabafos, e do mesmo modo, a plena confiança e apoio manifestados a todo momento. Sabem exatamente quem são, e me fizeram deixar de pensar em desistir. Também pela compreensão de meus afastamentos, quando os conteúdos apertavam.

Da UFSC, mencionar o corpo docente em sua totalidade é imperativo, dos professores e professoras de maior afinidade, aos mais rigorosos. Profissionais que elaboram e entregam educação de excelência mesmo em conjuntura de ataque à ciência e à educação pública de qualidade, seja em retórica, seja no contexto de orçamento público destinado às instituições, muito aquém do necessário. Também a todos os demais trabalhadores da Universidade, e a infraestrutura disponibilizada pela instituição, também merecem o reconhecimento.

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Maique Weber Biavatti, e meu coorientador, Prof. Luiz Antonio Escorteganha Pollo, pela oportunidade de concretizar este trabalho, e de muitas outras, compartilhando o conhecimento pelas salas de aula, laboratórios, horto, em horário letivo e fora deste. E pela paciência comigo, sem dúvida.

Às professoras da banca avaliadora, por terem aceitado acompanhar todo o processo, do projeto ao trabalho final, pelas valorosas contribuições com o mesmo, e por todas as aulas ministradas.

Fica aqui registrado o meu muito obrigado a todos estes, e outros, que de algum jeito contribuíram na minha caminhada ao longo do curso.

“Não existe a droga do demônio, e a droga de Deus”  
(Sidarta Ribeiro, 2020)

## RESUMO

A espécie *Cannabis sativa* L. representa uma das primeiras plantas produtoras de fibra cultivadas pela humanidade, fornecendo material para a manufatura de objetos como cordas e redes de pesca, e inicialmente empregada para fins relacionados à saúde há milhares de anos. Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica sobre o conceito de efeito comitiva proposto para a farmacologia da cannabis, o qual sugere efeito terapêutico superior de produtos derivados naturais, como em extratos, se comparado a benefícios de medicamentos com moléculas isoladas, devido à atividade biológica resultante do conjunto de constituintes do fitocomplexo da espécie. Foi utilizada a ferramenta de busca PubMed para a seleção de publicações disponíveis nos bancos de dados da plataforma, além de materiais complementares para contextualização. As palavras-chave para busca nos bancos de dados foram definidas considerando tópicos relacionados aos fitocomplexos de quimiovariantes; a investigação sobre o efeito *entourage* dos componentes da *Cannabis sativa* L.; e a fisiologia do sistema endocanabinoide e seus receptores. Com o gradual retorno do interesse da medicina ocidental sobre a cannabis, uma melhor compreensão sobre a relação da fitoquímica da planta e seus mecanismos de ação se mostra premente para a formação de profissionais farmacêuticos capazes de atuar em diferentes segmentos da pesquisa, da cadeia de produção de insumos e produtos derivados, na assistência farmacêutica e farmacovigilância, além da contribuição no papel regulatório.

**Palavras-chave:** efeito comitiva, *Cannabis sativa* L., canabinoides, sistema endocanabinoide.



## ABSTRACT

*Cannabis sativa* L. represents one of the first fiber-producing plants cultivated by mankind, providing raw materials for the manufacturing of objects such as ropes and fishing nets, and initially employed for health-related purposes thousands of years ago. This work consists of a literature review on the concept of "entourage effect" proposed for the pharmacology of cannabis, which suggests superior therapeutic effect of natural derivatives, such as crude extracts, if compared to benefits of single molecule drugs, due to resulting biological activity from the set of constituents on phytocomplexes of the species. PubMed search tool was used for the selection of available publications in the platform databases, as well as supplementary materials for contextualization. The keywords for searching were defined considering topics related to chemovar phytocomplexes; the investigation of the entourage effect of *Cannabis sativa* L. components; and the endocannabinoid system physiology and its receptors. With the gradual return of interest in Western medicine on cannabis, a better understanding on the relationship of the phytochemistry of the plant and its mechanisms of action proves to be urgent for the training of pharmaceutical professionals capable of acting in different research segments, from the production chain of inputs and derived products, in pharmaceutical assistance and pharmacovigilance, to contributions in the regulatory role.

**Keywords:** entourage effect, *Cannabis sativa* L., cannabinoids, endocannabinoid system.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração botânica das características macroscópicas da *Cannabis sativa* L.

Figura 2. Inflorescência de cannabis (seta indicando áreas de maior densidade de tricomas); micrografia de campo escuro de tricomas glandulares; ilustração gráfica da estrutura de tricoma glandular

Figura 3 - Rótulo e anúncio de produtos de cannabis do séc. XIX e XX

Figura 4 - Distribuição de artigos científicos contendo a palavra-chave “*Cannabis*” por ano de publicação

Figura 5 - Estruturas químicas de alguns dos fitocanabinoides mais estudados

Figura 6 - Estruturas químicas de alguns dos terpenos produzidos pela cannabis

Figura 7 - Estruturas químicas de flavonoides produzidos pela cannabis

Figura 8 - Gráfico em radar ilustrando terpenos induzindo a téttrade comportamental canabinoide em ratos

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

THC ( $\Delta$ 9-THC)	tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol)
CBD	canabidiol
CB1	receptor canabinoide tipo 1
CB2	receptor canabinoide tipo 2
AEA	N-araquidonoil etanolamina (anandamida)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
2-LG	2-lineloil-glicerol
2-PG	2-palmitoil-glicerol
CBC	canabicromeno
CBG	canabigerol
THCV	tetrahydrocannabivarina
GPP	geranil pirofosfato
NRS	Escala de Estimativa Numérica (do inglês, Numerical Rating Scale)
TNF $\alpha$	fator de necrose tumoral - alfa
PTZ	pentilenotetrazol
TRPV1	receptor de potencial transitório vaniloide tipo 1
CBGA	ácido canabigerólico
THCA	ácido tetrahydrocannabinólico
CBDV	canabidivarina
A2a	receptor de adenosina A2a
WIN55,212-2	canabinoide sintético (agonista não-seletivo de receptores canabinoides)

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
<b>2.1</b>	<b>OBJETIVOS GERAIS</b>	<b>24</b>
<b>2.2</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>DESENVOLVIMENTO</b>	<b>26</b>
<b>4.1</b>	<b>CONCEITO</b>	<b>26</b>
4.1.1	Dores e inflamação	31
4.1.2	Convulsões, epilepsias	33
4.1.3	Câncer	34
4.1.4	Distúrbios de humor e ansiedade	36
4.1.5	Demais evidências	37
<b>4.2</b>	<b>CONTRAPONTO</b>	<b>39</b>
<b>4.3</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>44</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>46</b>
	<b>ANEXO A – ENDOCANABINOIDOMA</b>	<b>53</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A farmacoterapia canabinoide do tempo presente se exhibe em diversas formas de apresentação e composições variáveis. Flores in natura, produtos de ervas secas, extratos e óleos - todos estes, com químicas heterogêneas e derivadas da planta da cannabis -, e medicamentos contendo canabinoides THC e CBD, em combinação ou isolados, derivados de síntese e semissíntese, estão entre os exemplos de prescrições médicas com vias de administrações igualmente variadas (NAM DAR *et al.*, 2020; PROCACCIA *et al.*, 2022).

A história do uso da planta *Cannabis sativa* L. pela humanidade remete à Idade Antiga, desde os primórdios da agricultura. A espécie se destaca pela ampla gama de utilidades provenientes de diferentes partes da planta: as sementes como alimento, o óleo das sementes com diversas propriedades serve como combustível, o caule fornece fibra para uso industrial, as inflorescências de plantas fêmeas entregam farmácia natural para fins medicinais, religiosos e recreativos (KOLTAI; NAM DAR, 2020; SIMIYU *et al.*, 2022).

É conhecida por vários termos cognatos em diferentes idiomas, o que demonstra o histórico da expansão geográfica pelo território da Eurásia: *Cannabis* significa “semelhante a cana”, e *sativa*, “cultivada”. Em português, utilizam-se os anagramas “cânhamo”, para se referir à planta com maior conteúdo de fibras, e “maconha” para a variedade produtora de resina e com efeitos psicoativos (CROCQ, 2020; ODIEKA *et al.*, 2022).

A *Cannabis sativa* L. pertence à família Cannabaceae, assim como outra planta popular que compartilha de hipóteses a respeito da origem ligada a regiões da Ásia, o lúpulo (*Humulus lupulus* L.). Trata-se de espécie herbácea florida, anual e predominantemente dióica, com folhas palmadas características (KOPUSTINSKIENE *et al.*, 2022), contendo folíolos por vezes serrilhados e variando de estreitos a mais largos de acordo com subespécies, e inflorescências eretas abrigando conjuntos de flores, e frutos de coloração amarronzada com 2-5 mm de largura, cada um protegendo única semente com casca rígida (Figura 1). Possui raízes ramificadas que se aprofundam em cerca de 30 a 60 cm no solo. Partes de inflorescências femininas como caules, brácteas e folhas possuem a superfície recoberta em maior densidade por tricomas (ODIEKA *et al.*, 2022; PROCACCIA *et al.*, 2022).

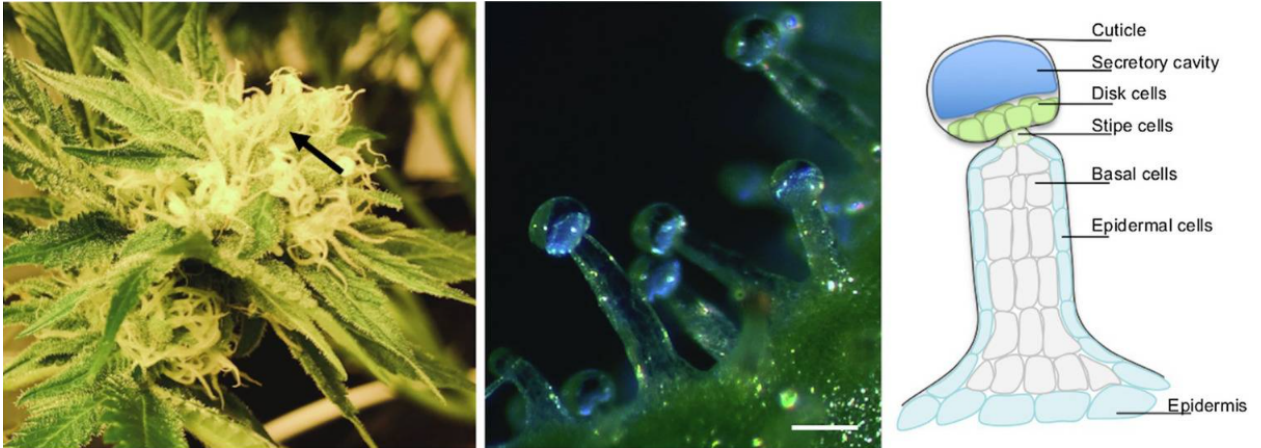
Figura 1. Ilustração botânica das características macroscópicas da *Cannabis sativa* L..



FONTE: (BONINI *et al.*, 2018)

Os tricomas (Figura 2) são estruturas com funções diversas para a planta, mas também as responsáveis pela produção de significativa variedade de metabólitos secundários da cannabis, em diferentes classificações - incluindo os canabinoides - por células disco secretoras, e o armazenamento destas substâncias na cavidade secretora entre os discos e a cutícula constituinte da cabeça glandular. Estes compostos são responsáveis pelo interesse farmacológico e comercial. Plantas masculinas e outras partes também produzem canabinoides em baixas quantidades, mas o cultivo da cannabis prioriza flores femininas devido às concentrações mais altas de compostos bioativos (TANNEY *et al.*, 2021).

Figura 2. Inflorescência de cannabis (seta indicando áreas de maior densidade de tricomas); micrografia de campo escuro de tricomas glandulares; ilustração gráfica da estrutura de tricoma glandular.



FONTE: (TANNEY *et al.*, 2021)

Pela diversidade de propriedades, e popularizada também por sua psicoatividade para uso em rituais sagrados e em âmbito social, a *C. sativa* acompanhou o desenvolvimento das primeiras sociedades que viveram após a última era glacial, com evidências arqueológicas atribuídas aos períodos Paleolítico e Neolítico (BONINI *et al.*, 2018). A planta e seus quimiotipos de tempos atuais são resultados de um longo processo evolutivo marcado pela domesticação e provável seleção artificial e hibridização baseada em fenótipos desejados (REN *et al.*, 2021).

Os estudos taxonômicos sobre a espécie são controversos e carecem de melhor compreensão, e comumente baseiam-se exclusivamente nas concentrações relativas das formas descarboxiladas dos dois fitocanabinoides predominantes na composição da cannabis: THC e CBD. Esta classificação quimiotaxonômica foi proposta na década de 1970 por Ernest Small, e delimita variedades com maiores proporções de THC em relação a de CBD como Tipo I; variedades químicas de proporções equilibradas de THC:CBD como Tipo II; e quimiotipos com CBD predominante como Tipo III (KOLTAI; NAMDAR, 2020).

O potencial terapêutico da planta é explorado há milênios, com registros de uso medicinal para um grande número de indicações clínicas em documentos históricos. A aparição na primeira edição da Farmacopeia Chinesa, indicada para fadiga, reumatismo e malária, há cerca de 5000 anos, é controversa devido à cronologia. De

todo modo, a cannabis figura em compêndio sobre ervas da época da Dinastia Han (221 A.C.-220 D.C.). Cânhamo e cannabis compartilham do mesmo termo na China, “Má”, cujo sinograma representa dormência ou anestesia. Relatos de cirurgiões chineses como Huà Tuó, contam do uso anestésico de uma mistura composta por vinho e extratos herbais, possivelmente contendo cannabis. A *C. sativa*, que possui relevância em diversas religiões, é mencionada em textos sagrados de culturas asiáticas. Na Índia, foi considerado um ingrediente sagrado, com lendas propondo que o deus Shiva consumia cannabis. Registros na medicina ayurvédica sob o termo *Vijaya* também são utilizados para descrever diversos usos medicinais como analgésico, antiemético e ansiolítico, entre outros. A aplicação tópica da cannabis para inflamação é relatada no Papiro de Ebers, escrito no Egito por volta de 1500 A.C. No Império Romano, aparece na enciclopédia *Naturalis Historia*, escrita pelo naturalista Plínio, O Antigo; - com o volume 19 tratando do uso industrial, e o 20 do uso medicinal, com sugestão de propriedades analgésicas e antiinflamatórias de uma decocção de raízes em água, para alívio de quadros de artrite e gota - na farmacopeia *De materia medica*, de Dioscórides; e em escritos de Cláudio Galeno, descrevendo o costume do preparo de bolos com cannabis na Itália, e sua psicoatividade (BONINI *et al.*, 2018; CROCQ, 2020).

Neste sentido, as medicinas Chinesa e Ayurvedica já destacavam a utilização de diferentes partes de plantas fêmeas inteiras ou mesmo combinações de plantas com o intuito de obter potenciais terapêuticos sinérgicos, efeitos estes, que mais tarde seriam considerados como parte da hipótese do efeito *entourage*, ou comitiva, em português (BRAND; ZHAO, 2017; CROCQ, 2020).

Do final da Idade Antiga ao início da Idade Moderna, a cannabis passa tanto pela tolerância quanto por conjunturas de repressão. As expedições coloniais tiveram considerável influência na disseminação da cannabis em suas diversas apresentações - cânhamo e maconha - através das rotas de comércio intercontinental. Entre os séculos XI e XIII, a planta é introduzida no continente africano por meio da África Oriental, vinda da Índia. Mais tarde, expedições colonizadoras europeias observariam o uso comum pela população local da África (SIMIYU *et al.*, 2022).

A Europa e o ocidente se reencontram com as propriedades medicinais da cannabis devido às observações científicas de figuras como o médico irlandês William Brooke O’Shaughnessy, e o psiquiatra francês Jacques-Joseph Moreau, e suas



experiências adquiridas na Índia, à época, região característica de conhecimento local sobre a farmacologia e de maior disponibilidade de cultivares de variadas composições. O retorno destas personalidades e posterior divulgação de informações sobre os efeitos da cannabis representou ponto de inflexão para a medicina moderna nos moldes ocidentais, contando com a publicação por O'Shaughnessy do artigo científico sobre os efeitos de produtos típicos da Índia, considerado estudo pioneiro - e já atento à diferença de efeitos provenientes do cânhamo europeu e as plantas resinosas do Sul Asiático. Moreau por sua vez, vislumbrou a possibilidade de estudos sobre os efeitos da cannabis em pacientes com distúrbios mentais, notando a sensação de êxtase gerada pela administração, mas também escrevendo sobre seus efeitos adversos, como distorção da percepção temporal, confusão mental, e a possibilidade de indução de psicoses (BONINI *et al.*, 2018; CROCQ, 2020).

A planta alcança a América Latina no século XVI, graças a expedições espanholas e portuguesas, e na América do Norte, no século XVII como cânhamo introduzido como cultivo colonial pela monarquia britânica, e como psicotrópico no início do século XX. (SIMIYU *et al.*, 2022).

No Brasil, apesar de chegar como material em tecidos de roupas e de cordas e velas de caravelas, isto é, com seu uso industrial, a maconha foi provavelmente trazida por escravos negros na forma de sementes escondidas em travessias de navios negreiros, e difundida como forma de lembrança do continente natal, resistência cultural africana, bem como um alívio das dores do trabalho forçado e da tortura aos quais as pessoas escravizadas eram submetidas. Conhecida antigamente por “*fumo de Angola*”, mas também por nomes derivados de dialetos africanos como *djamba*, *liamba*, e *pango*, ou de idiomas distantes como *bangue* do hindi (CARLINI, 2006; MALCHER-LOPES; RIBEIRO, 2019).

De fato, a planta se tornou alvo de política de incentivo ao cultivo no sul do Brasil. Ao final do século XVIII, o vice-rei, Marquês do Lavradio, enviou à região orientações para cultivo e sacos de sementes com este intuito. Navios franceses atracados no porto do Rio de Janeiro também contribuíram com o fornecimento de sementes, destinadas à Ilha de Santa Catarina. No entanto, nesta época a iniciativa encontrou dificuldades como pássaros se alimentando das sementes, eventos climáticos desfavoráveis, a carência de conhecimento específico direcionado a este fim por parte de colonos, além de questões políticas daquele tempo (FRANÇA, 2022).

Ao final do século XIX e início do século XX, a maconha já era largamente reconhecida por suas propriedades terapêuticas não somente pelo uso ligado à sabedoria popular ancestral, mas incorporada à prática médica, e portanto, parte integrante de farmacopeias como a Americana (1850), Britânica (1888), além da 1ª Edição da Farmacopeia Brasileira, de 1929 (DE SOUZA *et al.*, 2022). O comércio de produtos à base de cannabis se expandiu de maneira significativa, sendo estes encontrados em boticas em diferentes formulações, como essências, extratos e cigarros, indicados para as mais variadas condições de saúde (Figura 3).

Figura 3. Rótulo e anúncio de produtos de cannabis do séc. XIX e XX.

**Formula para grippe**

Infusão flores peitoraes	150,0
Benzato de sodio ...	4,0
Alcoolato de canella .	5,0
Tintura bryonia . . . . .	2,0
Tintura <b>cannabis</b> indica	15 gottas
Mel de abelhas . . . . .	10,0
Narope de aconito ...	20,0

Uma colher de sopa de 3 em 3 horas.

Na convalescença: use 1 colher de Vanadil após as refeições.

NOTA — A formula acima foi empregada em Portugal, na recente epidemia de grippe, dando optimos resultados.

**CIGARETTES INDIENNES AU CANNABIS INDICA**  
CONTRE L'ASTHME - LES BRONCHITES ET LES MALADIES DE POUMON  
PHARMACIENS PARIS

**Asthma**  
**Catarrhos**  
**Insomnia**

**CIGARROS INDIOS, Cannabis Indica**  
De GRIMAULT e Cia

A dificuldade em respirar, a roncadura, os flatos, a aspiração sibilante acabam quasi logo, produz-se uma expectoração abundantissima quasi sempre em pouco tempo, torna-se mais facil, a respiração, mais branda a tosse e um dormir reparatorio afasta todos os symptomas assustadores que se tinham manifestado.

FONTE: Acervo Estadão; CARLINI, 2006.

O panorama de aceitação da maconha sofre radical transformação em meados do século XX devido a uma conjunção de fatores:

- A dificuldade de padronização de produtos pela dessemelhança em condições de cultivo, colheita, secagem e extração somados à falta de compreensão sobre a sensibilidade interindividual relativa ao composto responsável pela psicoatividade - ainda desconhecido - potencializaram os eventos de toxicidade por sobredosagem de THC (MALCHER-LOPES; RIBEIRO, 2019; CROCQ, 2020);
- o desenvolvimento de fármacos de origem sintética baseados em alvos, no começo do século XX, representou o surgimento de alternativas terapêuticas não

psicoativas para propriedades medicinais para as quais a cannabis exercia importante papel (DE SOUZA *et al.*, 2022);

- as pressões sociais em diversos países motivadas por suposto aumento de criminalidade associado a grupos étnicos e movimentos sociais com culturas de uso não medicinal da maconha, como imigrantes mexicanos, e posteriormente com o movimento da contracultura nos EUA (CAMPOS, 2018; MENA, 2020), ou de negros e índios no Brasil (CARLINI, 2006; MALCHER-LOPES; RIBEIRO, 2019), além da influência de agentes e instituições religiosas (MENA, 2020);

- as pressões econômicas de indústrias concorrentes como as têxteis, representadas pelo algodão e nylon, e de outras drogas recreativas, como a do álcool, a qual já havia passado por processo de criminalização com a Lei Seca dos Estados Unidos (PATTON, 2020; MENA, 2020).

O Brasil carrega responsabilidade neste movimento de mudança regulatória internacional da cannabis como traz Carlini (2006):

[...] Foi também na década de 1930 que a repressão ao uso da maconha ganhou força no Brasil. Possivelmente essa intensificação das medidas policiais surgiu, pelo menos em parte, devido à postura do delegado brasileiro na II Conferência Internacional do Ópio, realizada em 1924, em Genebra, pela antiga Liga das Nações. Constava da agenda dessa conferência discussão apenas sobre o ópio e a coca. E, obviamente, os delegados dos mais de 40 países participantes não estavam preparados para discutir a maconha. No entanto o nosso representante esforçou-se, junto com o delegado egípcio, para incluí-la também:

"... and the Brazilian representative, Dr. Pernambuco, described it as "more dangerous than opium" (v. 2, p. 297). Again, no one challenged these statements, possibly because both were speaking on behalf of countries where haschich use was endemic (in Brazil under the name of diamba)" (Kendell, 2003).

Em 1938, a cannabis é criminalizada no Brasil por meio do Decreto-lei Nº 981, compartilhando a classificação do ópio e da cocaína, após série de políticas

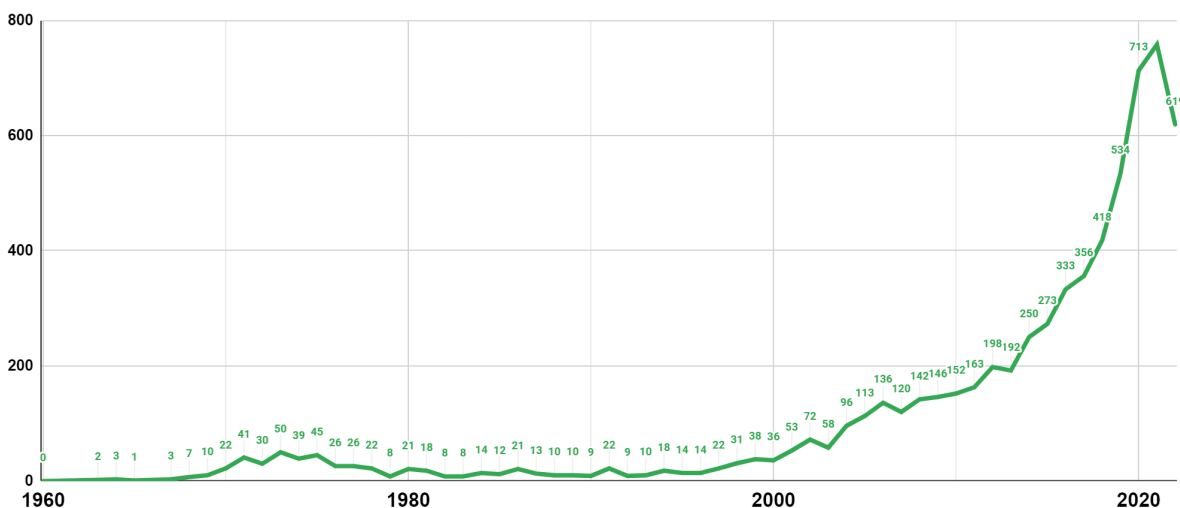
repressivas acompanhando movimento internacional de proibição (MALCHER-LOPES; RIBEIRO, 2019).

Ainda na esteira das medidas proibitivas, notadamente, a aprovação do Marihuana Tax Act nos EUA, em 1937; a omissão da espécie em farmacopeias; a classificação na categoria IV - a mais rigorosa - pela Convenção das Nações Unidas em 1961 (CROCQ, 2020; DE SOUZA *et al.*, 2022).

O proibicionismo do século XX significou a criminalização e apagamento de conhecimentos seculares a respeito das formas de uso e indicações de diferentes variedades da planta, além do atraso na produção científica tradicional. Contudo, enquanto as legislações sobre a cannabis caminhavam neste sentido, a pesquisa sobre a fitoquímica correspondente eventualmente produziria valorosas descobertas. Na década de 60, foram descritas as estruturas de dois dos fitocanabinoides mais abundantes, o canabidiol (CBD) e o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), este último pelos pesquisadores em Israel, Mechoulam e Gaoni. Mais tarde, em 1988, o trabalho de Devane *et al.*, apresentou o primeiro receptor canabinoide (CB<sub>1</sub>) em ratos e cérebros humanos, e em 1992, em colaboração com o Prof. Raphael Mechoulam, o primeiro endocanabinoide, o N-araquidonoil etanolamina (AEA), que ganhou o nome de anandamida, em referência a ānanda, do sânscrito, que significa êxtase ou felicidade (MALCHER-LOPES; RIBEIRO, 2019; CROCQ, 2020; SHAHBAZI *et al.*, 2020).

O isolamento e caracterização de fitocanabinoides e do sistema endocanabinoide, com receptores e ligantes endógenos, em combinação com o debate regulatório e alterações nas legislações de países abriram caminho para o crescimento exponencial de produção científica a respeito da cannabis (Figura 4).

Figura 4. Distribuição de artigos científicos contendo a palavra-chave “*Cannabis*” por ano de publicação.



FONTE: Autor, 2022

Neste processo de redescobrimto do potencial terapêutico da planta de cannabis, o desenvolvimento de produtos de grau farmacêutico, como medicamentos submetidos a ensaios clínicos requeridos para aprovação em agências regulatórias, do mesmo modo, começaram a surgir, e com isto, questões a respeito da respectiva eficácia particular de sintéticos e produtos naturais. Em tal conjuntura, o debate se mostra especialmente relevante considerando a precificação de diferentes categorias de produtos medicinais de cannabis, significante da possibilidade de acesso ou não ao tratamento. Ademais, ainda sobre a adesão ao tratamento, além de eficácia, a preferência de produtos específicos por parte de pacientes, determinada pela tolerabilidade de eventuais efeitos adversos é igualmente objeto de discussão no contexto da hipótese de efeito comitiva.

Acompanhando a progressiva mudança do panorama regulatório internacional e o registro de produtos em agências, a prescrição médica de derivados de cannabis cresce consistentemente em tempos recentes, suportadas pela mudança de percepção sobre a aceitação da planta por pacientes e familiares, além de profissionais de saúde prescritores.

No Brasil, o número de associações canábicas de pacientes e familiares que fazem uso de cannabis, de autorizações judiciais para cultivo, e de autorizações sanitárias ou de importação de produtos derivados de cannabis pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), além da adoção de Resoluções de Diretoria Colegiada, como a RDC 327 (BRASIL, 2019), por parte da mesma sobre o tema,

evidenciam o ressurgimento e nova expansão do uso terapêutico da planta, mesmo com a resistência de parcela considerável da sociedade civil e de profissionais da saúde, como mostrado no Anuário da Cannabis no Brasil de 2022, elaborado com dados da ANVISA (KAYA MIND, 2022).

Entretanto, a carência de melhor compreensão sobre os mecanismos de ação dos constituintes da cannabis considerando a diversidade intrínseca à espécie caracterizada por diferentes variedades, com presença ou ausência de substâncias, suas concentrações e proporções relativas, e ainda com formulações distintas com múltiplas vias de administração apresentam a necessidade por mais pesquisas que avaliem a eficácia de combinações distintas em composição. Não só da fitoquímica são necessários mais estudos, mas do todo envolvido na fisiologia, do sistema endocanabinoide tradicionalmente descrito, à sua recente expansão, com novos candidatos a receptores canabinoides, e alvos moleculares de famílias de receptores distintas, o aparato enzimático e ligantes inativos participantes das reações, conforme visto no **Anexo A** (CRISTINO *et al.*, 2020).

Frente o panorama atual de relativa dependência de importações de matéria-prima por parte da capacidade da indústria farmacêutica nacional (USP, 2021), junto ao cenário recorrente de desabastecimento de medicamentos devido a impactos na cadeia produtiva de insumos farmacêuticos - como visto em eventos com implicações globais como a pandemia de COVID-19, e o agravamento de conflito militares de larga escala internacionais -, a sociedade se depara com a demanda por alternativas terapêuticas viáveis em escalabilidade para amenizar a escassez e possíveis falhas terapêuticas devido ao comprometimento do fornecimento e dispensação de medicamentos genéricos por farmácias comerciais e estruturas do Sistema Único de Saúde e programas como o Farmácia Popular. Neste sentido, o Brasil apresenta boas condições para sua inserção na indústria de cultivo e refino de derivados da cannabis, seja em moldes industriais e padronizados, ou em menor escala. Por tratar-se de país com dimensões continentais, com grande extensão de terras cultiváveis, bons índices de fotoexposição, variações de climas e índices de umidade de acordo com as regiões, parâmetros relevantes para o rendimento de biomassa e metabólitos secundários de cannabis resultante.

Ainda, a farmacologia proveniente da cannabis representa alternativa como “medicamento órfão” para o tratamento de doenças raras e negligenciadas, e quadros

clínicos de alto grau de severidade, para os quais os medicamentos indicados usualmente não disponham de disponibilidade garantida ou não apresentem eficácia desejada para o manejo adequado destas situações.

O fenômeno descrito pelo conceito de efeito *entourage*, ou comitiva, - que ao longo do tempo passou por transformações, sugere sinergia entre diferentes compostos da cannabis. Foi descrito inicialmente em 1998, e desde então tem alimentado controvérsias no debate científico. Elucidar se a hipótese é verdadeira pode prover informações para a melhor fundamentação de regimes farmacoterapêuticos adequados às necessidades específicas de pacientes, incluindo a atenção a eventuais contraindicações, permitindo alcançar melhores índices terapêuticos devido à modulação de doses, e conseqüentemente, reduzindo a probabilidade de efeitos adversos.

Uma publicação de Ethan Russo, pesquisador reconhecido no campo de estudos da cannabis, alavancou o conceito em popularidade na década passada, implicando efeitos únicos da sinergia entre diferentes compostos produzidos pela planta. A revisão listou exemplos de demonstrações desta modulação sob o efeito final, indicando possibilidades de sinergismos selecionados para diferentes indicações clínicas, e sugeriu demandas científicas pertinentes ao melhoramento genético, por exemplo, através de cruzamento seletivo de cultivares com conteúdo específico de substâncias, com o objetivo de aperfeiçoar o rendimento da biossíntese envolvida (RUSSO, 2011).

A atenção à saúde deve levar em conta a diversidade e nuances de produtos com propriedades medicinais, utilizando de conhecimentos agregados de cultivo, extração e métodos analíticos disponíveis atualmente, a fim de identificar diferenciais terapêuticos, o perfil de efeitos adversos e orientar esquemas de tratamentos. Assim, se evidencia a relevância da investigação sobre o proposto efeito comitiva da cannabis.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a literatura científica disponível e elaborar uma síntese sobre a investigação a respeito da hipótese de “efeito *entourage*” de compostos bioativos sustentada pela observação de diferenças em resultados dependentes do perfil de constituintes nos extratos de cannabis e de medicamentos para uso humano.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Contextualizar sobre o panorama histórico das origens naturais da *Cannabis sativa* L., seu processo evolutivo, de domesticação e regulatório desde os primeiros registros de uso à conjuntura atual.
- Apresentar as evidências disponíveis que sustentam melhor atividade terapêutica de extratos de espectro amplo ou integral, se comparados a medicamentos purificados com moléculas isoladas, bem como artigos com sustentação e evidências contrárias ao conceito de efeito *entourage*;



### 3 METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado através de pesquisa teórica constituída por revisão da bibliografia disponível a respeito dos objetivos propostos, ao longo do período entre Agosto de 2022 e Outubro de 2023. A procura por publicações incluiu diferentes tipos e níveis de evidência (meta-análises; revisões; revisões sistemáticas; ensaios pré-clínicos, clínicos, controlados randomizados) na internet, em bancos de dados integrados à ferramenta de busca PubMed, como MEDLINE, ScienceDirect.

Outras bibliografias básicas não indexadas aos bancos de dados citados acima, tais como livros, documentos governamentais, de legislações também foram utilizadas.

A seleção da bibliografia foi feita baseada na pesquisa de palavras-chave do trabalho como as descritas no resumo, em inglês: entourage effect, Cannabis sativa L., cannabinoids, endocannabinoid system. As publicações utilizadas foram escritas em inglês, com exceção da bibliografia complementar. O período delimitado englobado pela revisão é de 15 anos, porém artigos de reconhecida relevância histórica, como as descobertas iniciais da década de 1990, e bibliografia complementar para a contextualização histórica do tema foram incluídos.

Foi utilizado o agregador de referências Zotero para o gerenciamento de publicações e geração da bibliografia.

## 4 DESENVOLVIMENTO

### 4.1 Conceito proposto

O conceito de efeito *entourage* - ou efeito comitiva, em português - proposto pelos professores e pesquisadores da cannabis Raphael Mechoulam e Shimon Ben-Shabat em publicação de 1998, inicialmente não envolvia os compostos da cannabis propriamente ditos, mas foi sugerido devido à modulação, neste caso, representada como um aumento da afinidade do endocanabinoide 2-araquidonoil glicerol (2-AG) sobre o receptor canabinoide CB<sub>1</sub>, na presença simultânea de ácidos graxos endógenos, como o 2-lineloil-glicerol (2-LG) e o 2-palmitoil-glicerol (2-PG), que não possuem atividade canabinoide significativa de forma isolada (BEN-SHABAT *et al.*, 1998; PACHER *et al.*, 2020).

No ano seguinte, ensaios dispendiosos de fitocanabinoides propuseram a ocorrência de tipo de sinergia entre fitocompostos ativos e substâncias auxiliares, mesmo que estas últimas supostamente inativas, que contribuiria para melhores efeitos terapêuticos comparados a compostos naturais isolados (MECHOULAM; BEN-SHABAT, 1999).

O termo cunhado pelo grupo baseado em Israel coordenado pelo Prof. Mechoulam é traduzido para o português como efeito “comitiva”, e na perspectiva de alguns pesquisadores, se distingue do conceito de sinergia - quando compostos ativos produzem efeito aditivo ou combinado maior do que seus efeitos individuais separados - já que neste caso os compostos podem ser inativos e contribuir para o efeito final através de diferentes mecanismos, como a prevenção da degradação de princípios ativos, a alteração da ligação em receptores e a modulação da atividade de canabinoides endógenos (ANAND *et al.* 2021).

Contudo, para a visão de número considerável de pesquisadores este efeito pode ser de fato considerado de natureza sinérgica botânica por parte de fitocanabinoides dominantes, o psicoativo THC, e o CBD, somados aos de menores concentrações, e demais classes de moléculas encontradas na planta, como terpenos, flavonoides, alcaloides, entre outras.

Desde então, a averiguação das propriedades medicinais de diferentes constituintes da cannabis, incluindo os respectivos efeitos terapêuticos de preparações

botânicas com composição diversificada, capta esforços de profissionais de diversas especialidades, com o intuito de melhor compreender a base farmacológica responsável pelos efeitos observados. No entanto, a hipótese de influência derivada do efeito comitiva ainda não é frequentemente estudada.

A pesquisa até o momento se concentra nos mecanismos de ação, ainda com considerável incerteza sobre estes, mas com diferentes indícios direcionando a produção de conhecimento. Um elemento pertinente é a própria fisiologia em seu funcionamento endógeno, e suas interações com metabólitos secundários da cannabis, representadas pelo sistema endocanabinoide e sua concepção expandida, e suas funções pró-homeostáticas e as relações de eventuais desequilíbrios com grande número de patologias (CRISTINO *et al.*, 2020). Se considerada a complexidade inerente da sobreposição de vias de sinalização e metabolismo (descrita no **Anexo A**), os candidatos a novos receptores canabinoides e outras famílias de receptores afetadas pela fitoquímica da cannabis, os possíveis alvos moleculares se multiplicam frente à diversidade de compostos, comparado a terapias mais seletivas com poucas moléculas. A atividade resultante da interação com variados tipos de receptores pode explicar a observação de efeitos ainda não compreendidos completamente.

A grande diversidade de cannabis e seus refinados encontrada nos dias atuais adicionam complexidade às possibilidades de fitoquímicas biossintetizadas que carregam atividade biológica únicas exercidas por diferentes classes de moléculas. Esta redundância terapêutica pode resultar de mais de alguns atores principais.

Em inglês, o efeito *entourage* atualmente é dividido em duas categorias na literatura (KOLTAI; NAMDAR, 2020):

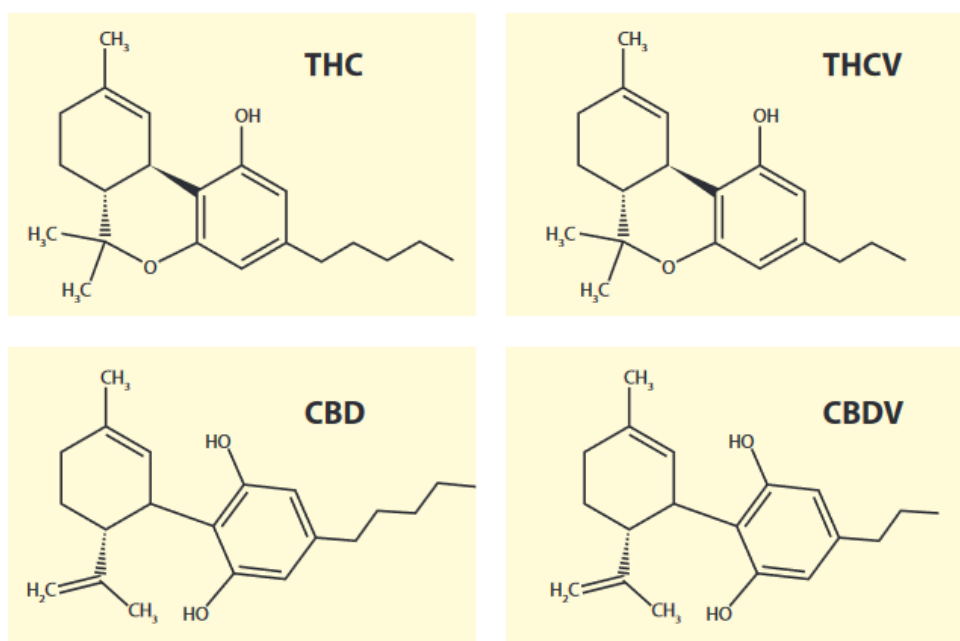
- *Intra-entourage* refere-se ao aumento de atividade biológica por interações de natureza sinérgica entre diferentes canabinoides ou diferentes terpenos;
- *Inter-entourage* por sua vez, o aumento de atividade biológica é atribuído a interações entre canabinoides e terpenos.

Um exemplo clássico do que se poderia denominar de efeito comitiva é a modulação alostérica negativa não-competitiva por parte do CBD em relação ao CB1 (LAPRAIRIE *et al.*, 2015), reduzindo a atividade do THC e AEA por alterações na dinâmica e cinética envolvidas. Este mecanismo se traduz em diversas observações *in vivo* registradas mesmo antes de tal descoberta, como uma espécie de antagonismo

dos efeitos intoxicantes derivados da psicoatividade do THC, e desta forma, reduzindo efeitos adversos comuns relacionados à ativação do CB1, como euforia, taquicardia ou sedação (RUSSO; GUY, 2006; ABRAMS; GUZMAN, 2015), permitindo a administração de doses maiores de THC, caso necessário.

Entre uma série de considerações relevantes a ponderar na avaliação sobre o efeito comitiva, está a de que dentre as centenas de quimiotipos de cannabis, e as mais de 500 moléculas por diversas classificações químicas, existem múltiplos compostos bioativos, por vezes compartilhando da mesma propriedade terapêutica, levando a potencial efeito farmacológico aditivo ou alteração deste, sob coadministração destas substâncias (LOWE *et al.*, 2021). De exemplos, novamente a interação de THC e CBD, ambos apresentando propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, mediadas por diferentes mecanismos, e levando a sinergia de tal combinação, melhorando a atividade analgésica de extratos de cannabis (RUSSO, 2011) e através de diferentes mecanismos de imunorregulação mediados pelo sistema endocanabinoide (YEKHTIN *et al.*, 2022), mas do mesmo modo no caso de demais canabinoides, como o canabicromeno (CBC), o canabigerol (CBG), a tetrahydrocanabivarina (THCV), entre outros, que auxiliam a analgesia total resultante (MORALES *et al.*, 2017). Estes efeitos combinatórios podem, de certa forma, ser vistos como evidências que suportam a hipótese de efeito comitiva.

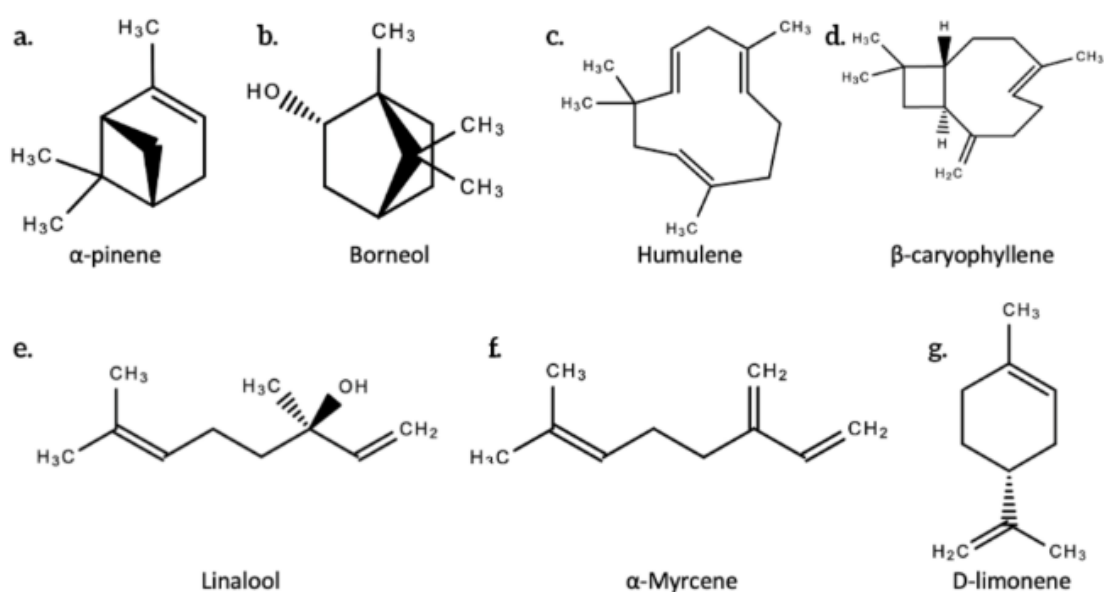
Figura 5. Estruturas químicas de alguns dos fitocanabinoides mais estudados.



FONTE: (DI MARZO, 2020).

Além de canabinoides, os terpenos comumente encontrados na cannabis possuem atividade reportada em variadas instâncias, mesmo em baixas concentrações, contribuindo com amplas propriedades farmacológicas (DOWNER, 2020; HANUŠ; HOD, 2020). Compartilham com fitocanabinoides de um precursor em sua biossíntese (GPP, geranyl pirofosfato), e são descritos como canabimiméticos, atuando como agonistas e antagonistas de receptores canabinoides (GONÇALVES *et al.*, 2020; LAVIGNE *et al.*, 2021) e outras famílias de receptoras. Além disso, estes podem ser capazes de produzir sinergia com fitocanabinoides (DOWNER, 2020; FERBER *et al.*, 2020; HANUŠ; HOD, 2020).

Figura 6. Estruturas químicas de alguns dos terpenos produzidos pela cannabis.

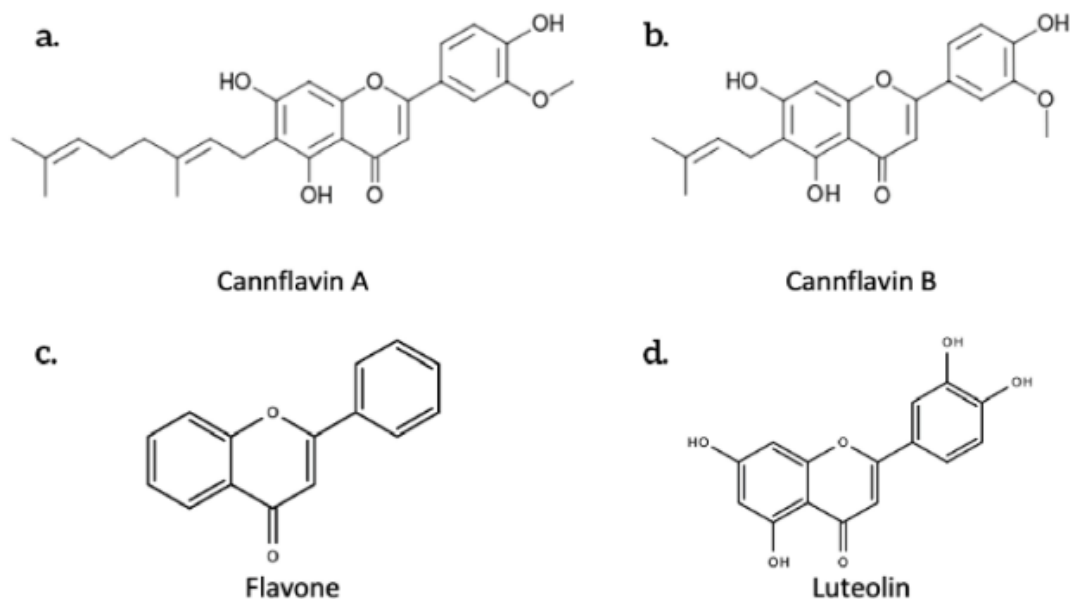


FONTE: (LOWE *et al.*, 2021).

Adicionalmente, também não está descartado o papel dos flavonoides presentes na cannabis no efeito terapêutico final, investigados em relação a atividades farmacológicas compartilhadas com canabinoides e terpenos, como anti-inflamatória, analgésica, anticonvulsivante, neuroprotetora de exemplos provenientes de flavonoides não específicos da cannabis (HE *et al.*, 2016; ZHOU *et al.*, 2017; ASHAARI *et al.*, 2018; SHARMA *et al.*, 2018). Entre os flavonoides específicos da planta, alguns,

denominados canflavinas (A, B e C) demonstraram tais propriedades em séries de ensaios *in vitro* e estudos com animais, constando entre as reportadas: potente ação anti-inflamatória, além de antioxidante, antiparasitária, neuroprotetora, e anticâncer (ERRIDGE *et al.*, 2020).

Figura 7. Estruturas químicas de flavonoides produzidos pela cannabis.



FONTE: (LOWE *et al.*, 2021).

Existem ainda outras classes de metabólitos secundários identificadas estruturalmente, mas que carecem de informações consistentes quanto a atividade biológica, as quais não podem ser negligenciadas na avaliação destes efeitos sinérgicos (LOWE *et al.*, 2021).

Outro ponto fundamental leva em conta os fatores da variabilidade genética disponível nos tempos atuais, derivadas de um processo evolutivo marcado pela domesticação e seleção artificial que alterou significativamente a planta desde sua origem natural até a propagação global feita por humanos (REN *et al.*, 2021; SIMIYU *et al.*, 2022), além de variáveis relacionadas ao cultivo (local e condições climáticas de crescimento, época de semeadura, floração e colheita), que influenciam na produção de biomassa floral e no rendimento de canabinoides e demais constituintes (SOMMANO *et al.*, 2020; DANG *et al.*, 2021), bem como a etapa de processamento e armazenamento da matéria-prima vegetal após a colheita, envolvendo o método de

processamento e de armazenamento, o tempo de armazenamento, e mesmo o método analítico utilizado, todas variáveis que impactam os resultados referentes à composição de produtos (HANUŠ; HOD, 2020). Tais parâmetros são particularmente importantes tratando de produtos como extratos de cannabis com espectro integral, que terão a composição e biodisponibilidade oral afetadas em diferentes circunstâncias, representando desafio para a indústria quanto à padronização.

Nos tempos atuais, as prescrições médicas podem consistir de variadas apresentações em diferentes países:

- medicamentos farmacêuticos padronizados contendo os principais canabinoides da cannabis, como o Sativex, solução para administração em mucosa oral de quantidades fixas de THC (2,7mg) e CBD (2,5mg)
- fitofármacos na forma de soluções oleosas de canabinoides isolados, como o Canabidiol
- extratos botânicos de espectro integral ou amplo, contendo a composição completa ou da maior parte dos constituintes da planta, incluindo além de THC e CBD, canabinoides menores e demais classes de substâncias
- flores in natura e produtos de ervas secas da cannabis
- concentrados de cannabis, de composições diversas

A seguir, algumas condições fisiopatológicas e as evidências encontradas para a fundamentação da hipótese de efeito comitiva no tratamento destas:

#### 4.1.1 Dores e inflamação

Dentre as demais evidências que suportam o conceito de efeito comitiva, um ensaio de grupo paralelo randomizado duplo-cego, controlado por placebo, comparou extrato contendo THC:CBD e extrato de THC isolado, a respeito da eficácia analgésica em pacientes com dores relacionadas a câncer intratável. Foi observado melhor efeito na redução de dores com o extrato THC:CBD, comparado a placebo e o extrato com THC. Aproximadamente o dobro de pacientes fazendo uso de THC:CBD reportaram ao final do estudo redução superior a 30% da dor inicial na Escala de Estimativa Numérica (NRS) comparado a placebo (n= 23 [43%] vs. 12 [21%]), demonstrando razão de chances estatisticamente significativa. O grupo utilizando THC isolado reportou

redução semelhante ao placebo (n= 12 [23%] vs. 12 [21%]), não alcançando significância estatística (JOHNSON *et al.*, 2010).

Em estudo com animais investigando a atividade anti-inflamatória e antinociceptiva de extratos padronizados (clone 202 de *Cannabis sativa* L.), enriquecidos com CBD, comparados a CBD purificado, com o objetivo de superar a já demonstrada curva de dose-resposta em forma de sino proveniente da administração oral e intraperitoneal de CBD purificado. Tal janela terapêutica, por ser estreita, representa grande dificuldade na utilização de monoterapia de CBD. Neste estudo, foi observado com o uso do extrato do clone 202 (de espectro integral, e com dose de CBD equivalente ao do purificado) um padrão de resposta dose-dependente nos três parâmetros testados em ratos: edema, dor e produção de TNF $\alpha$  in vivo, estes induzidos por zimosano, com a obtenção de maiores efeitos terapêuticos correlacionados a aumento de doses. Os autores sugerem maior potência ou eficácia do extrato de espectro integral, se comparado a CBD purificado, pela presença de outros constituintes da planta, responsáveis por interações de natureza aditiva ou sinérgica entre CBD, fitocanabinoides menores e não-canabinoides. Desta forma, o quimiotipo referido pode servir de substituto superior a demais tipos de terapias com canabinoides isolados utilizados no tratamento de diferentes patologias, especialmente condições inflamatórias (GALLILY *et al.*, 2014).

Evidências de ensaios clínicos de classe I, randomizados, duplo-cego e controlados com placebo, propõem que a utilização de combinações de THC e CBD é mais efetiva do que regime terapêutico dispondo de monoterapia no tratamento de populações com condições como dores crônicas de câncer, doenças neurológicas como dores crônicas neuropáticas e esclerose múltipla, entre outras. As interações de fitocanabinoides principais com congêneres menores, e demais classes, como terpenos, possivelmente de natureza sinérgica ou semelhante, é citada como justificativa plausível para a diferença observada (SANCHEZ-RAMOS, 2015).

Em modelo experimental de dor neuropática periférica com indução por cisplatina em ratos foram averiguados os efeitos de THC e CBD (como compostos isolados, e em extratos com misturas de diferentes teores de canabinoides e terpenos) como analgésicos na redução de hipersensibilidade mecânica. O CBD puro por si só demonstrou pouca atividade na dor aguda. Adicionalmente, doses equivalentes do CBD de extratos botânicos com alto teor de CBD (contendo também baixas doses de



THC, e mistura de terpenos) foram capazes de reduzir a dor. No entanto, a maior resposta analgésica foi observada do extrato botânico com alto teor de THC, seguido do THC puro. Os autores reconhecem possíveis efeitos aditivos de outros compostos bioativos presentes nos extratos, além de alterações farmacocinéticas no metabolismo de canabinoides, e interações de agonismo de ambos THC e CBD em receptores TRPV1, CB1 e CB2 e possivelmente outros (SEPULVEDA *et al.*, 2022).

#### 4.1.2 Convulsões, epilepsias

Como exemplo de demonstração do efeito *intra-entourage*, um estudo procurou investigar diferenças sobre a ação anticonvulsivante de quimiotipos de cannabis com a mesma concentração de CBD, porém com diferentes concentrações de demais fitocannabinoides não-clássicos. Ratos foram submetidos a teste com pentilenotetrazol (PTZ), modelo validado para a avaliação de eficácia de fármacos para o tratamento de epilepsia, e posteriormente tratados comparando cinco extratos de cannabis diferentes. Apesar de todos os extratos com alto teor de CBD se mostraram eficazes na redução de mortes induzidas por PTZ, e na incidência de convulsões tônico-clônicas, o extrato denominado *Cann5* se destacou em comparação aos demais e ao controle, por proteger todos os ratos testados e apresentar a menor incidência de convulsões tônico-clônicas, evidenciando a variabilidade de potencial anticonvulsivante dos extratos, e com isso, a importância da determinação de perfis de outros fitocannabinoides de menores concentrações em manufaturados para uso medicinal (BERMAN *et al.*, 2018).

Uma meta-análise avaliou resultados de 11 estudos clínicos observacionais, totalizando 670 pacientes na faixa etária entre 1 a 18 anos, tratados com extratos enriquecidos com CBD ou CBD purificado contra a epilepsia refratária da infância. Foram reportadas eficácias semelhantes entre o uso de CBD purificado e extratos de cannabis. No entanto, foram sugeridos potenciais benefícios de extratos enriquecidos frente ao canabidiol purificado. Entre estes, maior potência e melhor perfil de segurança a efeitos adversos, visto que a média da dose utilizada em pacientes tratados com extrato enriquecido foi mais de 4 vezes menor que a de CBD purificado. A incidência de efeitos adversos brandos e severos foi significativamente maior com o

uso de CBD purificado, resultado atribuído à necessidade de doses menores devido ao sinergismo entre múltiplos compostos anticonvulsivantes (PAMPLONA *et al.*, 2018).

#### 4.1.3 Câncer

Um ensaio pré-clínico comparando extrato vegetal de cannabis e THC puro da THC Pharm GmbH encontrou melhor atividade antitumoral em modelos de câncer de mama em culturas de células e animais. O extrato em questão continha composição diversificada de canabinoides e terpenos. Ambos THC puro e preparação botânica demonstraram respostas antitumorais em culturas celulares e modelos animais das linhagens de cânceres de mama ER+/PR+, HER2+, e triplo negativo, porém o extrato vegetal apresentou maior potência, comparado ao THC puro. Enquanto o THC puro ativou receptores canabinoides CB<sub>2</sub> e gerou espécies reativas de oxigênio, o extrato sugeriu multiplicidade de mecanismos de ação. Também foi avaliada a combinação de canabinoides com agentes quimioterápicos antitumorais, a qual exibiu potencialização de atividade antiproliferativa em culturas de células, contudo, sem interações positivas ou negativas *in vivo* (BLASCO-BENITO *et al.*, 2018).

Em outro exemplo do efeito *intra-entourage*, um estudo examinou os efeitos citotóxicos de extratos não-aquecidos e frações de extratos de cannabis em células saudáveis, células de câncer de cólon (HCT 116) e de pólipos adenomatosos, e possíveis interações de princípios ativos. Os resultados apontam a atividade citotóxica, induzindo à parada do ciclo celular, a apoptose, e a distinta expressão genética em células cancerosas, com atividade reduzida em células saudáveis. Ainda foi observado sinergismo entre algumas frações - nomeadamente, entre as denominadas "F3" com predominância de CBGA, e "F7" com THCA predominante - identificando interação entre THCA e CBGA na indução à morte celular apoptótica (NALLATHAMBI *et al.*, 2018).

Ainda nesta linha de pesquisa, um outro estudo identificou a diferença de eficácia em indução à apoptose em variadas linhagens celulares de câncer pelo uso de extratos diferentes com a mesma dose de THC. Foram observados nos testes os efeitos citotóxicos seletivos e diferentes dos extratos para células de câncer específicas, sugerindo o potencial terapêutico de demais constituintes, além de possível explicação baseada em características celulares distintas, como o grau de

expressão de receptores canabinoides e de outras famílias. O significado destes achados pode projetar o uso de diferentes combinações de constituintes com potencial sinérgico para o tratamento de tipos específicos de câncer (BARAM *et al.*, 2019).

Um ensaio *in vitro* com células de linfoma cutâneo de células T (LCCT) analisou a atividade citotóxica de extratos etanólicos da cannabis nas linhagens celulares My-La, HuT-78, e linfócitos de sangue periférico de pacientes com Síndrome de Sézary (forma rara e agressiva de LCCT). Um extrato de um quimiotipo de cannabis rico em CBD exerceu efeito citotóxico significativo, e o fracionamento deste extrato permitiu distinguir porções responsáveis por maior atividade biológica, com a demonstração de sinergia entre frações específicas (S4, S5). O perfil de constituintes destas foi determinado através de análise por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC/MS) e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). A fração S4 consistia em sua maior parte de CBD (98,2%), com o restante composto por pequenas concentrações de  $\alpha$ -bisabolol (0,9%), THC (0,3%), CBG (0,2%), além de traços de CBDV (0,09%). A fração S5, por sua vez, continha principalmente CBG (58,8%) e CBD (38,2%), junto a concentrações de THC (0,7%) e CBC (0,4%). Interações sinérgicas entre a mistura e o teor de tais compostos foram propostas, levando a alterações em diversas vias de sinalização, como a PI3K-Akt, relacionada ao câncer por seu papel na regulação do ciclo celular. Foram observados mecanismos como a modulação da expressão gênica com considerável diferencial entre o potencial das combinações de compostos e os isolados, levando a indução de parada do ciclo celular e de apoptose (MAZUZ *et al.*, 2020).

Já quanto ao efeito *inter-entourage*, em estudo com linhagens celulares de câncer (MDA-MB-231, células de câncer de mama; HCT-116, células de câncer colorretal) foram investigadas possíveis interações de terpenos presentes na cannabis e fitocanabinoides. Foi demonstrada uma correlação significativa entre terpenos e os principais fitocanabinoides dominantes encontrados em quimiotipos de cannabis. Exibiu-se a contribuição de terpenos na atividade citotóxica do fitocanabinoide dominante, com interação *inter-entourage* específica: a atividade do THC foi aperfeiçoada apenas com seus terpenos correlacionados em teores encontrados naturalmente na planta, enquanto que o CBD apresenta mais tolerância a variações. A mistura de fitocanabinoides e terpenos apresentou relação dose-resposta não linear, e a atividade final aparenta estar ligada à proporção específica destes compostos -

encontrada em plantas, e com diversidade de perfis fitoquímicos. Estes resultados apontam para a possibilidade de efeito *inter-entourage* específico para certas combinações e proporções de fitocanabinoides e terpenos, e isto apesar de terpenos representarem fração menor da composição - cerca de 10 a 20% de metabólitos secundários da inflorescência de cannabis, dependendo do método de extração (NAMDAR *et al.*, 2019; KOLTAI; NAMDAR, 2020). Mais tarde, estes resultados foram corroborados por outro artigo que observou efeitos sinérgicos entre razões de terpenos selecionados e o THC encontradas na planta para a ativação do receptor CB<sub>1</sub> (RAZ *et al.*, 2022).

Em outro ensaio com modelos de células de câncer de mama (HCC1806) e células normais, foram examinados o perfil de efeitos anti-câncer - manifestados como indução de apoptose, parada de ciclo celular, diminuição de migração celular e invasão -, e anti-inflamatórios de 25 extratos de cannabis com alto teor de THC. Todas as 25 variedades de cannabis possuíam alto teor de THC, mas também os demais canabinoides, terpenos e constituintes menores, em concentrações diversas. Os autores sugerem que mesmo a quantidade de 25 extratos é insuficiente para a compreensão mais ampla a respeito dos ingredientes ativos e efeitos modulatórios de demais constituintes de menores concentrações. Os resultados demonstraram fortes efeitos anti-câncer dos extratos, mas efeitos anti-inflamatórios seletivos, dependendo do extrato e marcadores utilizados. Análise correlacional identificou que a presença de terpenos e outros canabinoides pode ser capaz de potencializar a atividade anti-câncer, apesar dos mecanismos serem ainda desconhecidos. Os efeitos de canabinoides menores e flavonoides também não são descartados, e sinalizam para a importância da análise ampla sobre a composição de extratos, com o intuito de otimizar o tratamento de diferentes tipos de câncer (LI *et al.*, 2022).

#### 4.1.4 Distúrbios de humor e ansiedade

O efeito *entourage* vem sendo explorado na psiquiatria como potencial otimizador da ação de canabinoides em sintomas, particularmente em condições caracterizadas como transtornos de humor, como a depressão e ansiedade. A terapia combinando canabinoides e terpenos pode representar alternativa para evitar os consideráveis efeitos adversos da farmacologia convencional de antidepressivos e

estabilizadores de humor - questão importante para casos de não-adesão ou formas resistentes a fármacos de primeira linha. Uma revisão considera as propriedades antidepressivas e ansiolíticas de ambos canabinoides e terpenos, destacando que o tratamento com cannabis para transtornos de humor frequentemente envolve o uso de inflorescências inteiras, e sugere o aperfeiçoamento do tratamento com a integração de terpenos a canabinoides, por sua ação direta ou como co-ativadores. São citadas como exemplos as alterações na percepção de características subjetivas da psicoatividade do THC com presença concomitante de terpenos, como o limoneno proporcionando euforia, e o mircenolol conferindo efeitos sedativos, efeitos comportamentais relevantes no contexto do tratamento, e que poderiam aperfeiçoar a terapêutica de canabinoides (FERBER *et al.*, 2020; HANUŠ; HOD, 2020).

Dados de um ensaio clínico em andamento foram obtidos pelo acompanhamento de 14 pacientes ao longo de 4 semanas, e expressaram evidências preliminares do potencial de eficácia da administração sublingual de extratos full spectrum contendo alto teor de CBD para o alívio de desfechos primários (redução maior ou igual a 15% de sintomas de ansiedade após 1 semana de tratamento) e secundários (por avaliações de humor, distúrbios de sono, qualidade de vida e controle cognitivo) referentes a sintomas de ansiedade, sem incidência de efeitos adversos severos. As respostas farmacológicas foram obtidas com doses diárias de 30 mg de CBD e <1 mg de THC, estas, consideravelmente menores que as de ensaio clínico anterior utilizando de CBD isolado. (DAHLGREN *et al.*, 2022).

#### 4.1.5 Demais evidências

Grande volume dos estudos dedicados ao efeito comitiva consistem em pré-clínicos com o objetivo de elucidar mecanismos de ação e a estrutura fisiológica envolvida na interação com a fitoquímica e outros ligantes endógenos.

Recentemente, um estudo investigou a atividade de terpenos presentes na cannabis em modelos *in vivo*, para a determinação de efeitos comportamentais, e *in vitro*, para elucidar os efeitos a níveis de receptores canabinoides, e de famílias de receptores diferentes, como o de adenosina A2a. Foi demonstrada, até onde se sabe, a primeira evidência de interação direta por parte de canabinoides e terpenos, representada por efeitos em receptores canabinoides e não-canabinoides e a

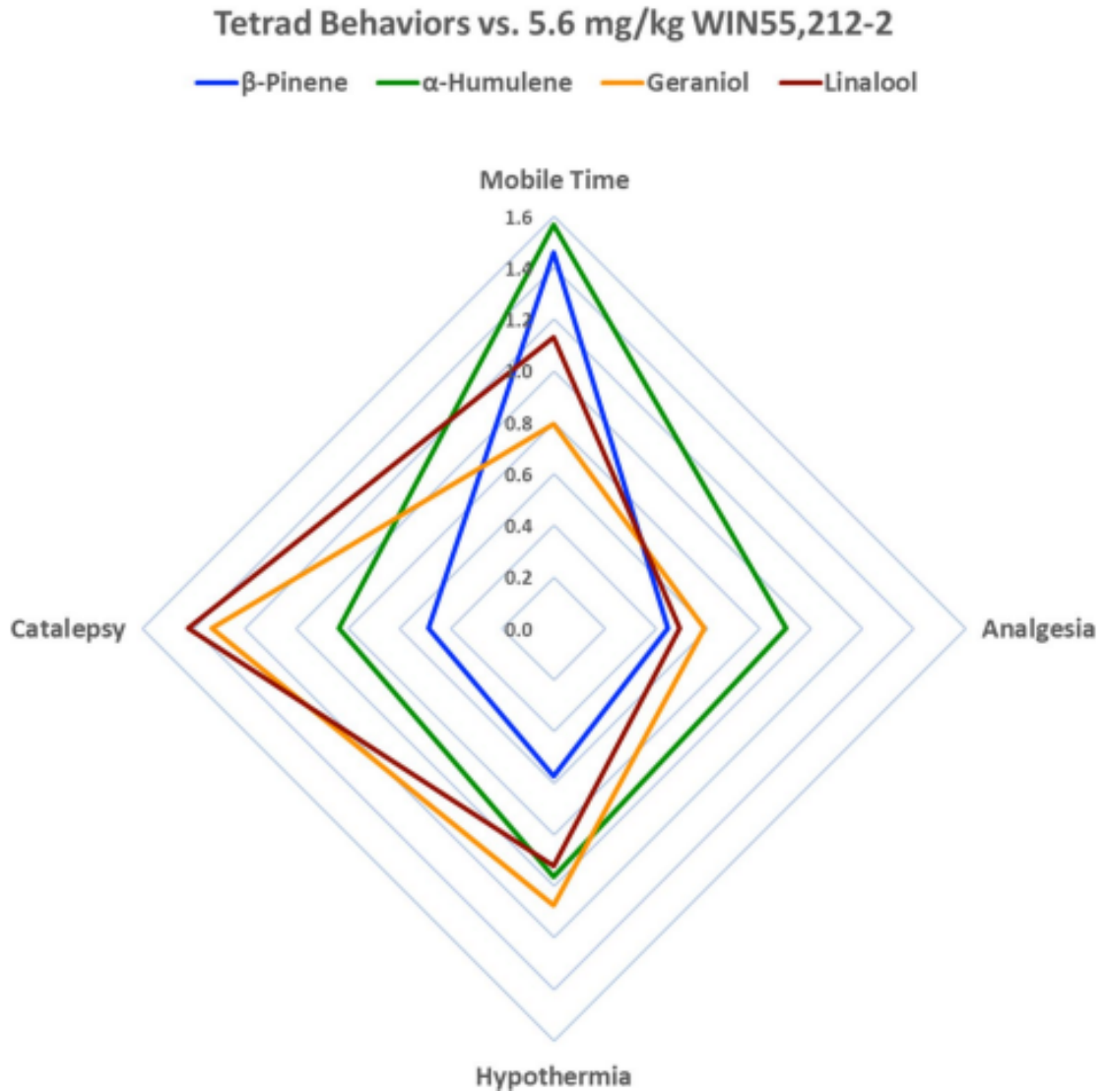
modulação da atividade de agonista canabinoide de maneira seletiva. Os resultados sugerem polifarmacologia por parte de terpenos em relação a múltiplos alvos moleculares, entre estes, CB<sub>1/2</sub> e A2a. A suposta atividade dos terpenos como agonistas de baixa potência leva os autores do artigo a hipóteses em respeito à farmacodinâmica: de modulação direta das dinâmicas de membranas, deslocando o equilíbrio de ativação de CB<sub>1</sub> para o favorecimento da ativação do receptor ativado; e da modulação da síntese e degradação de endocanabinoides, o que por sua vez também ativaria o receptor CB<sub>1</sub>, através de maior disponibilidade de ligantes ou da inibição da inativação destes (LAVIGNE *et al.* 2021).

Em testes de movimento de cauda com ratos, foram avaliadas as faixas de eficácias de terpenos para a indução de comportamentos associados à tétrede canabinoide, mediante a administração de diferentes doses de terpenos, e do controle positivo (WIN55,212-2), um agonista canabinoide. Os terpenos foram selecionados baseado nas quantidades encontradas na cannabis. Todos os terpenos induziram à tétrede comportamental canabinoide (hipolocomoção, analgesia, hipotermia, catalepsia), porém com ampla variação em eficácia. Geraniol e β-pineno apresentaram eficácia moderada com perfil de resposta dose-dependente. Já o α-humuleno apresentou baixa eficácia, no entanto, sem resposta dose-dependente, enquanto o linalol apresentou baixa eficácia com resposta dose-dependente. Os resultados foram normalizados com o dado de percentual de mudança referente a administração de 5,6mg/kg do controle positivo WIN55,212-2 - 1.0 no gráfico em radar abaixo - (LAVIGNE *et al.* 2021).

Os terpenos também demonstraram:

- efeitos antinociceptivos dependentes de receptor CB<sub>1</sub> e aditivos a canabinoide em ensaio de movimento de cauda;
- efeitos de hipotermia através de mecanismos majoritariamente não dependentes de receptores CB<sub>1</sub> e A2a, e aditivos a canabinoides;
- efeitos catalépticos mediados parcialmente pela ativação de CB<sub>1</sub>, e principalmente pela ativação de A2a, sendo tais efeitos parcialmente aditivos a canabinoides;
- efeitos de hipolocomoção parcialmente mediados por A2a, aditivos a canabinoides;
- ativação de CB<sub>1</sub> in vitro

Figura 8. Gráfico em radar ilustrando terpenos induzindo a tétrede comportamental canabinoide em ratos.



FONTA: LAVIGNE *et al.* 2021

## 4.2 CONTRAPONTO

No debate referido à validação ou não da hipótese de efeito *entourage*, encontram-se perspectivas contrastantes. Entre as limitações de estudos, a ausência de evidências confirmatórias, resultados inconclusivos ou com inconsistências, é possível levantar alguns argumentos contrários ao conceito.

Um estudo utilizando modelos *in vitro* examinou a ação de seis terpenoides comuns em plantas de cannabis sob a sinalização de células da linhagem AtT20 transfectadas com receptores humanos CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. Os resultados demonstraram que nenhum dos seis terpenoides modulou a sinalização do THC, nem ativou diretamente CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, exprimindo a ausência da observação de efeito *entourage*. Os autores reconhecem entre limitações do estudo, a avaliação de apenas uma via de sinalização, envolvendo as isoformas da proteína Gi/o (SANTIAGO *et al.*, 2019). Tais limitações foram abordadas em estudo mais recente com resultados conflitantes, onde se sugere que o uso da linhagem celular AtT20 transfectada com CB<sub>1/2</sub>, com um único desfecho específico de mudança no potencial de membrana, pode representar a falha na detecção da interação de terpenos, já que estes podem não produzir alterações no potencial de membrana através de receptores CB<sub>1/2</sub> (LAVIGNE *et al.*, 2021).

Uma publicação levanta questões como a fundamentação em literatura de pouco rigor científico, a superestimativa dos efeitos em si, e conflitos de interesse originados de influências mercadológicas da indústria da cannabis como pontos a serem abordados na avaliação deste fenômeno. A falta de dados clínicos com escalas e métodos adequados é citada como limitante para se compreender até que ponto é possível atribuir resultados ao conceito. Do mesmo modo, resultados inconsistentes ou inconclusivos tratados com elevado grau de otimismo comprometem a confirmação a respeito de supostos benefícios de produtos de espectro amplo ou integral. A revisão trata a hipótese como potencial ferramenta de estratégia de marketing, que visa a popularização de produtos medicinais, e conseqüentemente, o aumento do faturamento de determinadas empresas interessadas (COGAN, 2020).

Perspectivas mais pragmáticas foram encontradas em uma revisão que aprofunda sobre vários elementos da tese. Por um lado, não foram descartadas interações sinérgicas entre diferentes compostos, ou a relação de quimiotipos específicos como indicações para o tratamento de certas patologias. No entanto, as evidências disponíveis foram julgadas inconclusivas. As questões levantadas acima, como a carência de mais ensaios clínicos com melhor execução, e o otimismo exacerbado pelo conceito, são motivos para cautela. Destaque para a consideração de que o efeito comitiva, em teoria, pode se caracterizar tanto como sinergismo, como uma modulação de desfecho negativo (um contra-entourage), visto que não há razão para esperar somente benefícios das diferenças observadas nos tratamentos.



Elementos relacionados à terminologia também foram levantados, como a crítica ao uso do termo “efeito entourage”, que pode ser categorizado em conceitos já tradicionais da farmacologia, tais como interações de sinergia e antagonismo, efeitos aditivos e biopotenciadores. O marco regulatório internacional deficiente também é apontado como fator significativo, considerando o evidente conflito de interesse econômico, notando o rápido crescimento de vendas superando a velocidade da pesquisa consolidada (CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

### 4.3 DISCUSSÃO

Evidenciam-se neste tema limitações relevantes que se mostram como desafios no futuro do esforço científico na confirmação ou não do referido conceito. Se consideramos a psicoatividade do THC que a planta pode carregar em maiores quantidades, surge a dificuldade imposta no cegamento e uso de placebo em ensaios, devido à percepção subjetiva de seu efeito.

A falta de padronização em produtos utilizados na pesquisa deste tema em específico é patente, advinda de vários fatores, como o alto grau de heterogeneidade de quimiotipos, manifestada não só nas concentrações absolutas de compostos, mas na proporção entre estes, considerada igualmente determinante sob os efeitos resultantes. Do mesmo modo, a imensa variedade de produtos de cannabis impõe desafios nestes estudos. Sintéticos são frequentemente utilizados nesta investigação para contornar considerações regulatórias, os quais apesar de produzirem atividade biológica semelhante aos compostos biossintetizados e auxiliarem na padronização, podem não reproduzir as particularidades dos efeitos de derivados naturais, e portanto comprometer a relevância da pesquisa se o intuito é a avaliação do efeito de produtos de composições químicas diversas.

Com a presente literatura sobre o tema, não se pode descartar o potencial do desenvolvimento e formulação de fitofármacos com compostos sinérgicos da cannabis de otimizar tratamentos, reduzindo as doses necessárias no esquema terapêutico, e deste modo, diminuindo a ocorrência de efeitos adversos. O questionamento a respeito de concentrações presentes na planta e as necessárias para gerar efeito *in vivo* são pertinentes, porém algumas observações apontam para respostas robustas em doses moderadas, como no caso de terpenos, apesar de muitos mecanismos ainda pouco ou

completamente desconhecidos. O trabalho de seleção artificial otimizando o rendimento de determinadas moléculas há de ser considerado como perspectiva plausível. Também a modulação negativa do efeito comitiva, com perda de potência em determinada propriedade farmacológica, não necessariamente se traduz em menos utilidade na terapia, considerando a variabilidade interindividual e perfis distintos de sensibilidade a diferentes compostos.

Apesar do ceticismo e a necessidade de avanços na pesquisa visando dados mais robustos, é imperativa a atenção ao contexto internacional e os movimentos da academia e indústria nesta área. A disposição de tecnologias relacionadas ao cultivo, o uso de grandes bancos de dados (de plantas a pacientes) integrados à bioinformática, e a tendência à personalização da medicina baseada nestas noções se destaca em polos reconhecidos como vanguarda nesta investigação. Negligenciar este desenvolvimento pela parcial ausência de confirmação de base científica padrão ouro pode significar a manutenção e aprofundamento da dependência nacional de importação de insumos e produtos, e conseqüentemente, custos proibitivos e morosidade no acesso.

No Brasil, bem como em países amplamente dependentes da importação de medicamentos derivados da cannabis, a discussão sobre o efeito comitiva se relaciona com a questão do acesso ao tratamento devido ao custo e à legislação. A regulação vigente exerce forte impacto nos preços da cadeia de produção, e naturalmente, medicamentos elaborados com estrutura industrial de maior sofisticação tecnológica tendem a repassar tais custos relacionados ao preço de mercado. Além disso, as regras aprovadas de controle especial restringem ou atrasam o acesso a terapias com maiores teores de THC, mesmo que haja indicação clínica para tal, considerando as condições descritas para o chamado uso compassivo da cannabis, marginalizando o THC ao cuidado paliativo, ao invés de explorar suas propriedades curativas. As associações de pacientes por todo o Brasil representam alternativa para grande número de famílias de menor renda per capita, e que não recorrem à judicialização da saúde, garantindo o fornecimento de extratos da planta a um custo significativamente menor, comparado aos medicamentos encontrados em redes comerciais.

Agregar ao conjunto de dados de ensaios clínicos - ao contrário da substituição do padrão ouro científico - níveis de evidência variados, para captação de maior quantidade de dados brutos pertinentes à esta avaliação, é fundamental. Aliado a isto,

uma estratégia robusta de seguimento farmacoterapêutico e farmacovigilância se mostra necessária para providências em casos de desvios de qualidade. O uso de diferentes níveis de qualidade de evidência permite que tratamentos não sejam impedidos por restrições regulatórias, ao mesmo tempo que auxilia a tomada de decisão médica mais adequada para quadros específicos de patologias, e atenta a eventuais contraindicações. A integração de grandes conjuntos de dados a tecnologias de informação em saúde também poderá contribuir na identificação de padrões e no aumento da previsibilidade da terapia com cannabis, como a avaliação de perfis de expressão gênica, capaz de personalizar um tratamento particular para atender a necessidades conhecidas.

A integração da cannabis como terapia baseada nos moldes da fitoterapia racional, e inserida no programa de Farmácias Vivas do SUS se mostra como possibilidade de democratização do acesso a tratamento por parte de famílias inseridas em contexto de vulnerabilidade social, gerando redução de custos da Assistência Farmacêutica em diferentes níveis, desde a Atenção Primária, e do orçamento destinado ao atendimento da Judicialização da Saúde.

Tal horizonte, no entanto, depende de clareza regulatória ainda pendente, com o empenho de profissionais farmacêuticos com formação qualificada no tema frente ao debate de audiências públicas do legislativo, e na participação direta em agências reguladoras. Por fim, a demanda de atualização do currículo das faculdades de ciências da saúde se demonstra questão premente, considerando a carência de conteúdos relacionados à planta e ao próprio funcionamento dos sistemas fisiológicos envolvidos para além da atenção ao transtorno por uso abusivo de substâncias.

Pelo apresentado, faz-se necessária a preparação de profissionais aptos a atuar na regulação isonômica das substâncias sujeitas a controle especial - especialmente considerando a segurança da cannabis, com alto índice terapêutico -, nas variadas etapas da cadeia de produção, e na atenção farmacêutica, contribuindo para a segurança na pesquisa, maior controle de qualidade de produtos medicinais, a garantia ao acesso do tratamento e no melhor desfecho clínico possível.

## 5 CONCLUSÕES

O contexto histórico da cannabis envolve relatos milenares, compreendendo registros de diversos usos da planta, passando por transformações na aceitação social, alterações em questões regulatórias, o advento de descobertas científicas, e mudanças de proposições de conceitos - incluindo a respeito do próprio efeito comitiva, em específico.

O debate sobre o efeito comitiva da cannabis ainda é controverso, apesar do crescente número de evidências diretas de polifarmacologia por parte de extratos botânicos utilizados como medicina. Se por um lado, a pesquisa se encontra em estágios iniciais para estudos de maior qualidade de evidência, por outro, grande quantidade de relatos de melhor tolerabilidade a efeitos adversos - estes, consideravelmente associados ao efeito intoxicante da psicoatividade -, e portanto, a contribuição a maior adesão ao tratamento e por vezes, eficácia, são relativamente comuns na percepção subjetiva de famílias que dispõem do tratamento com cannabis.

Foram encontrados estudos pré-clínicos com modelos de culturas de células, e de animais, os quais apontam a resultados promissores em sua validação, sugerindo mecanismos envolvendo complexa rede de sinalização bioquímica, com interações sinérgicas em agonismo de baixa potência sob variados tipos de receptores e o deslocamento de equilíbrios para a ativação destes, ou sua modulação alostérica negativa, e também de alterações da cinética de biotransformação de metabólitos secundários da cannabis e endocanabinoides.

Dos ensaios clínicos, existem poucos resultados divulgados destes investigando a manifestação do efeito comitiva, os quais não são randomizados duplo cego, e em alguns casos com amostragem de pacientes insuficiente, além do tempo de observação potencialmente curto (frequentemente têm 12 semanas como padrão) para a avaliação de melhora em alguns sinais e sintomas. Apesar disso, alguns dos já realizados demonstraram evidências favoráveis à superioridade terapêutica de produtos naturais, do mesmo modo que de resultados inconclusivos ou conflitantes. A pesquisa tem potencial de maior impacto, condicionado a desenhos mais frouxos em tempo de observação, e com maior amostragem.

Mais estudos clínicos certamente são necessários para a compreensão ampla sobre o conjunto de repercussões provenientes da fitoquímica da cannabis, incluindo

lacunas sobre a biossíntese e farmacologia de outros metabólitos secundários produzidos pela planta ainda pouco averiguados. Porém, estes devem se atentar à grande diversidade genética e química, a qual se ilustra em inúmeras variações que implicam barreiras na pesquisa clínica, ao mesmo tempo que a demanda médica é manifesta. Ainda, ensaios clínicos representam alta demanda de custo e tempo, e a pesquisa esbarra na influência da conjuntura de negligência ao devido financiamento de pesquisas, seja público, que representa pequena parcela responsável, ou privado, principal fonte de verbas para os estudos já realizados, expressando conflitos de interesse de grandes entidades participantes da indústria.

Trabalhos futuros devem considerar a complementação de dados com o conceito de evidências de mundo real, isto é, obtidos pela observação do cotidiano da prática clínica e registros médicos eletrônicos, visando a superação de dificuldades na validação da base científica frente à demanda clínica, através da absorção de maior número de informações fora do ambiente de ensaios clínicos.

Do lado que contesta a verificação do efeito comitiva, existem poucos estudos experimentais averiguando a questão, além de terminologia variável, nem sempre citando nominalmente o conceito, diferença considerável com os proponentes do efeito. Termos e conceitos já estabelecidos entram em caloroso debate, porém o mais relevante é que se direcione pesquisa para a compreensão da fisiologia mediadora da bioquímica endógena e de fitofármacos, com múltiplas possibilidades de estratégias terapêuticas considerando a complexidade constituinte.

## REFERÊNCIAS

- ABRAMS, D. I.; GUZMAN, M. Cannabis in cancer care. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 97, n. 6, p. 575–586, jun. 2015.
- ANAND, U. et al. Cannabis-based medicines and pain: a review of potential synergistic and entourage effects. **Pain Management**, v. 11, n. 4, p. 395–403, abr. 2021.
- ARAN, A. et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. **Molecular Autism**, v. 12, n. 1, p. 6, 3 fev. 2021.
- ASHAARI, Z. et al. The Flavone Luteolin Improves Central Nervous System Disorders by Different Mechanisms: A Review. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 65, n. 4, p. 491–506, 1 ago. 2018.
- BARAM, L. et al. The heterogeneity and complexity of Cannabis extracts as antitumor agents. **Oncotarget**, v. 10, n. 41, p. 4091–4106, 25 jun. 2019.
- BAUTISTA, J. L.; YU, S.; TIAN, L. Flavonoids in Cannabis sativa: Biosynthesis, Bioactivities, and Biotechnology. **ACS omega**, v. 6, n. 8, p. 5119–5123, 2 mar. 2021.
- BEN-SHABAT, S. et al. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. **European Journal of Pharmacology**, v. 353, n. 1, p. 23–31, 17 jul. 1998.
- BERMAN, P. et al. A new ESI-LC/MS approach for comprehensive metabolic profiling of phytocannabinoids in Cannabis. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 14280, 24 set. 2018.
- BLASCO-BENITO, S. et al. Appraising the “entourage effect”: Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. **Biochemical Pharmacology**, v. 157, p. 285–293, nov. 2018.
- BONINI, S. A. et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 227, p. 300–315, dez. 2018.

BOOTH, J. K.; BOHLMANN, J. Terpenes in Cannabis sativa - From plant genome to humans. **Plant Science: An International Journal of Experimental Plant Biology**, v. 284, p. 67–72, jul. 2019.

BRAND, E. J.; ZHAO, Z. Cannabis in Chinese Medicine: Are Some Traditional Indications Referenced in Ancient Literature Related to Cannabinoids? **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 108, 10 mar. 2017.

BRASIL. Resolução RDC nº 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. Órgão emissor: ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0327\\_09\\_12\\_2019.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0327_09_12_2019.pdf)>

CAMPOS, I. Mexicans and the Origins of Marijuana Prohibition in the United States: A Reassessment. **The Social History of Alcohol and Drugs**, v. 32, p. 6–37, dez. 2018.

CARLINI, E. A. A história da maconha no Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, p. 314–317, 2006.

CHRISTENSEN, C. et al. Decoding the Postulated Entourage Effect of Medicinal Cannabis: What It Is and What It Isn't. **Biomedicines**, v. 11, n. 8, p. 2323, ago. 2023.

COGAN, P. S. The 'entourage effect' or 'hodge-podge hashish': the questionable rebranding, marketing, and expectations of cannabis polypharmacy. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 13, n. 8, p. 835–845, 2 ago. 2020.

COLES, M.; STEINER-LIM, G. Z.; KARL, T. Therapeutic properties of multi-cannabinoid treatment strategies for Alzheimer's disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, p. 962922, 2022.

CRISTINO, L.; BISOGNO, T.; DI MARZO, V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. **Nature Reviews Neurology**, v. 16, n. 1, p. 9–29, jan. 2020.

CROCQ, M.-A. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 223–228, set. 2020.

DAHLGREN, M. K. et al. Clinical and cognitive improvement following full-spectrum, high-cannabidiol treatment for anxiety: open-label data from a two-stage, phase 2 clinical trial. **Communications Medicine**, v. 2, n. 1, p. 139, 2 nov. 2022.

DANG, M.; ARACHCHIGE, N. M.; CAMPBELL, L. G. Optimizing Photoperiod Switch to Maximize Floral Biomass and Cannabinoid Yield in *Cannabis sativa* L.: A Meta-Analytic Quantile Regression Approach. **Frontiers in Plant Science**, v. 12, p. 797425, 2021.

DE SOUZA, M. R.; HENRIQUES, A. T.; LIMBERGER, R. P. Medical cannabis regulation: an overview of models around the world with emphasis on the Brazilian scenario. **Journal of Cannabis Research**, v. 4, p. 33, 16 jun. 2022.

DI MARZO, V. The endocannabinoidome as a substrate for noneuphoric phytocannabinoid action and gut microbiome dysfunction in neuropsychiatric disorders. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 259–269, set. 2020.

DOWNER, E. J. Anti-inflammatory Potential of Terpenes Present in *Cannabis sativa* L. **ACS chemical neuroscience**, v. 11, n. 5, p. 659–662, 4 mar. 2020.

ERRIDGE, S. et al. Cannflavins - From plant to patient: A scoping review. **Fitoterapia**, v. 146, p. 104712, out. 2020.

FERBER, S. G. et al. The “Entourage Effect”: Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. **Current Neuropharmacology**, v. 18, n. 2, p. 87–96, 2020.

FRANÇA, J. M. C. **História da maconha no Brasil**. 1.<sup>a</sup> ed., São Paulo: Editora Jandaíra, 2022.

GALLILY, R.; YEKHTIN, Z.; HANUŠ, L. O. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 6, n. 2, p. 75–85, 5 fev. 2015.

GONÇALVES, E. C. D. et al. Terpenoids, Cannabimimetic Ligands, beyond the Cannabis Plant. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 7, p. 1567, 29 mar. 2020.

HANUŠ, L. O.; HOD, Y. Terpenes/Terpenoids in Cannabis: Are They Important? **Medical Cannabis and Cannabinoids**, v. 3, n. 1, p. 25–60, 10 ago. 2020.



HE, M. et al. A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. **Fitoterapia**, v. 115, p. 74–85, 1 dez. 2016.

JOHNSON, J. R. et al. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 39, n. 2, p. 167–179, fev. 2010.

KAYA MIND. *Anuário da Cannabis no Brasil 2022: A Regulamentação da Cannabis no Brasil e seus Desdobramentos no Mercado*. São Paulo, 2022, 119p

KOLTAI, H.; NAMDAR, D. Cannabis Phytomolecule “Entourage”: From Domestication to Medical Use. **Trends in Plant Science**, v. 25, n. 10, p. 976–984, out. 2020.

KOPUSTINSKIENE, D. M. et al. Cannabis sativa L. Bioactive Compounds and Their Protective Role in Oxidative Stress and Inflammation. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 4, p. 660, 29 mar. 2022.

LAPRAIRIE, R. B. et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 20, p. 4790–4805, 2015.

LAVIGNE, J. E. et al. Cannabis sativa terpenes are cannabimimetic and selectively enhance cannabinoid activity. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 8232, 15 abr. 2021.

LI, D. et al. Analysis of Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Properties of 25 High-THC Cannabis Extracts. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 18, p. 6057, 16 set. 2022.

LOWE, H. et al. Non-Cannabinoid Metabolites of Cannabis sativa L. with Therapeutic Potential. **Plants**, v. 10, n. 2, p. 400, fev. 2021.

MALCHER-LOPES, R; RIBEIRO, S. **Maconha, Cérebro e Saúde**. 2ª ed., São Paulo: Editora 2019

MAZUZ, M. et al. Synergistic cytotoxic activity of cannabinoids from cannabis sativa against cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) in-vitro and ex-vivo. **Oncotarget**, v. 11, n. 13, p. 1141–1156, 31 mar. 2020.

MECHOULAM, R.; BEN-SHABAT, S. From gan-zi-gun-nu to anandamide and 2-arachidonoylglycerol: the ongoing story of cannabis. **Natural Product Reports**, v. 16, n. 2, p. 131–143, 1999.

MENA, F. M. **Actors and incentives in cannabis policy change: an interdisciplinary approach to legalization processes in the United States and in Uruguay**. Doutorado em Relações Internacionais—São Paulo: Universidade de São Paulo, 19 mar. 2020.

MORALES, P.; HURST, D. P.; REGGIO, P. H. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. **Progress in the Chemistry of Organic Natural Products**, v. 103, p. 103–131, 2017.

NALLATHAMBI, R. et al. Identification of Synergistic Interaction Between Cannabis-Derived Compounds for Cytotoxic Activity in Colorectal Cancer Cell Lines and Colon Polyps That Induces Apoptosis-Related Cell Death and Distinct Gene Expression. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 3, n. 1, p. 120–135, 2018.

NAMDAR, D. et al. Chronological Review and Rational and Future Prospects of Cannabis-Based Drug Development. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 20, p. E4821, 20 out. 2020.

NAMDAR, D. et al. Terpenoids and Phytocannabinoids Co-Produced in Cannabis Sativa Strains Show Specific Interaction for Cell Cytotoxic Activity. **Molecules**, v. 24, n. 17, p. 3031, 21 ago. 2019.

ODIEKA, A. E. et al. The Medicinal Natural Products of Cannabis sativa Linn.: A Review. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 5, p. 1689, 4 mar. 2022.

PACHER, P.; KOGAN, N. M.; MECHOULAM, R. Beyond THC and Endocannabinoids. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 60, p. 637–659, 6 jan. 2020.

PAMPLONA, F. A.; COAN, A. C. **Potential clinical benefits of CBD-rich Cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: observational data meta-analysis**. bioRxiv, , 1 nov. 2017. Disponível em: <<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/212662v1>>. Acesso em: 24 out. 2022

PATTON, D. **A History of United States Cannabis Law**, 34 J.L. & Health 1, 2020

**Remédio com maconha era vendido livremente no Brasil e anunciado em jornal no século 19 - notícias - Estadão.com.br - Acervo.** Disponível em: <https://acervo.estadao.com.br/noticias/acervo,remedio-com-maconha-era-vendido-livremente-no-brasil-e-anunciado-em-jornal-no-seculo-19.70003113349.0.htm>. Acesso em: 23 set. 2022.

PROCACCIA, S. et al. Cannabis for Medical Use: Versatile Plant Rather Than a Single Drug. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 894960, 2022.

RAZ, N. et al. Selected cannabis terpenes synergize with THC to produce increased CB1 receptor activation. **Biochemical Pharmacology**, v. 212, p. 115548, 1 jun. 2023.

REN, G. et al. Large-scale whole-genome resequencing unravels the domestication history of *Cannabis sativa*. **Science Advances**, v. 7, n. 29, p. eabg2286, jul. 2021.

RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1344–1364, ago. 2011.

RUSSO, E.; GUY, G. W. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **Medical Hypotheses**, v. 66, n. 2, p. 234–246, 2006.

SANCHEZ-RAMOS, J. The entourage effect of the phytocannabinoids. **Annals of Neurology**, v. 77, n. 6, p. 1083, jun. 2015.

SANTIAGO, M. et al. Absence of Entourage: Terpenoids Commonly Found in *Cannabis sativa* Do Not Modulate the Functional Activity of  $\Delta^9$ -THC at Human CB1 and CB2 Receptors. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 4, n. 3, p. 165–176, set. 2019.

SEPULVEDA, D. E. et al. Combinations of Cannabidiol and  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol in Reducing Chemotherapeutic Induced Neuropathic Pain. **Biomedicines**, v. 10, n. 10, p. 2548, 12 out. 2022.

SHAHBAZI, F. et al. Cannabinoids and Cannabinoid Receptors: The Story so Far. **iScience**, v. 23, n. 7, 20 jun. 2020.

SHARMA, A. et al. Therapeutic charm of quercetin and its derivatives: a review of research and patents. **Pharmaceutical Patent Analyst**, v. 7, n. 1, p. 15–32, jan. 2018.

SIMIYU, D. C.; JANG, J. H.; LEE, O. R. Understanding Cannabis sativa L.: Current Status of Propagation, Use, Legalization, and Haploid-Inducer-Mediated Genetic Engineering. **Plants (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 9, p. 1236, 2 maio 2022.

SOMMANO, S. R. et al. The Cannabis Terpenes. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 24, p. E5792, 8 dez. 2020.

TANNEY, C. A. S. et al. Cannabis Glandular Trichomes: A Cellular Metabolite Factory. **Frontiers in Plant Science**, v. 12, p. 721986, 20 set. 2021.

Universidade de São Paulo (USP). O Brasil que, no passado, produzia insumos farmacêuticos, hoje depende de importação. *Jornal da USP*, 5 de fevereiro de 2021.

Disponível em:  
<https://jornal.usp.br/atualidades/o-brasil-que-no-passado-produzia-insumos-farmaceuticos-hoje-depender-de-importacao/>. Acesso em: 1 dez. 2023.

YEKHTIN, Z. et al. Differential Effects of D9 Tetrahydrocannabinol (THC)- and Cannabidiol (CBD)-Based Cannabinoid Treatments on Macrophage Immune Function In Vitro and on Gastrointestinal Inflammation in a Murine Model. **Biomedicines**, v. 10, n. 8, p. 1793, 26 jul. 2022.

ZHOU, X. et al. Apigenin: A current review on its beneficial biological activities. **Journal of Food Biochemistry**, v. 41, n. 4, p. e12376, 2017.

## ANEXO A – Representação do endocanabinoidoma, ou sistema endocanabinoide expandido (CRISTINO *et al.*, 2020)

