

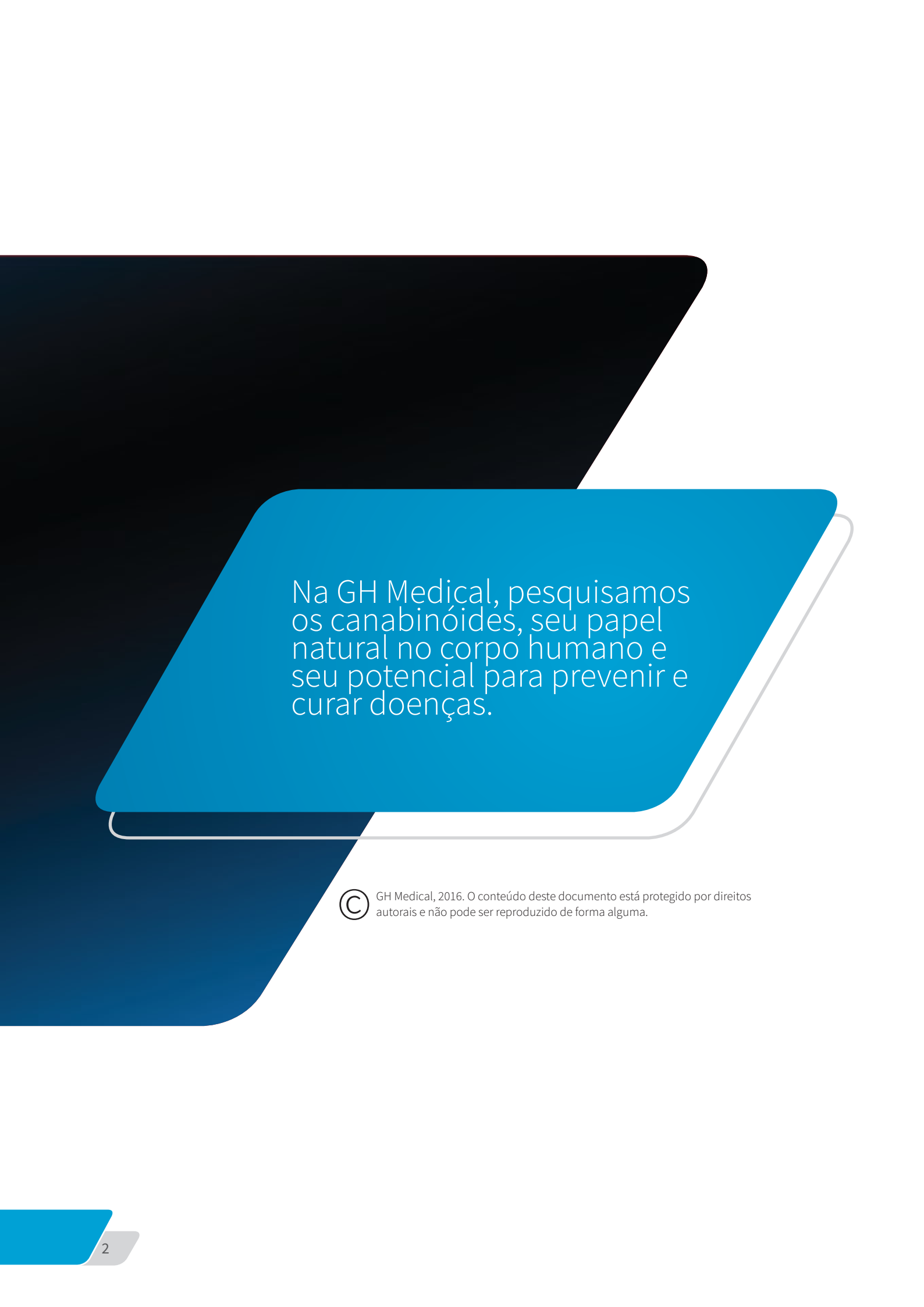
GH Medical

Canabinóides Terapêuticos



GH Medical, 2016. O conteúdo deste documento está protegido por direitos autorais e não pode ser reproduzido de forma alguma.





Na GH Medical, pesquisamos os canabinóides, seu papel natural no corpo humano e seu potencial para prevenir e curar doenças.

© GH Medical, 2016. O conteúdo deste documento está protegido por direitos autorais e não pode ser reproduzido de forma alguma.

ÍNDICE

Cannabis medicamente revisado	04
O sistema endocanabinoide protege as funções mais críticas da vida	04
O que são os canabinóides?	05
Como funcionam os canabinóides?	06
Canabinóides podem aliviar sintomas e curar doenças	09
Canabinóides “órfãos” com funções desconhecidas	09
Classes de receptores canabinóides	10
Fumar cannabis tem potencial terapêutico limitado; extratos concentrados são necessários	12
Canabinoide / Receptor - Matriz de Ativação para melhores coquetéis de canabinóides	15
Vias de administração	16
Testes clínicos	16
Perspectiva	18
Referências	19

Cannabis medicamente revisado

Dr. Joost Heeroma, (PhD)

Não tem passado despercebido o fato da cannabis estar recebendo tanta atenção da mídia ultimamente. Aos olhos do público, a imagem da cannabis está se deslocando rapidamente de “droga de entrada” para a cura universal. Entretanto, o que as pessoas podem não ter percebido, é o porque que a cannabis está repentinamente recebendo toda essa atenção positiva.

O sistema endocanabinóide protege as funções mais críticas da vida.

O motivo dessa revolução é uma descoberta bastante recente na biologia: o sistema endocanabinóide. O sistema endocanabinóide é o que nos separa das amebas. O corpo humano consiste em centenas de bilhões de células. O fato de não sermos apenas um amontoado de células, mas seres humanos funcionais precisamente esculpidos, é devido ao sistema endocanabinóide. Este sistema administra as funções mais críticas da vida, como o controle da divisão celular, metabolismo, sistema imunológico e atividade cerebral (Figura 1).

Falha no controle da divisão celular pode levar ao câncer ou à doenças degenerativas como Alzheimer, Parkinson e Huntington.

Similarmente, os níveis de energia precisam ser rigorosamente controlados. A falha pode levar à anorexia ou bulimia. Uma forte conexão entre cannabis e comportamento alimentar sempre foi suspeita, mas agora a ciência está descobrindo o mecanismo subjacente.

A capacidade de distinguir o EU do não-EU é outra condição crucial para a vida. A falha pode resultar em doenças auto-imune como Crohn (doença inflamatória crônica do intestino), esclerose múltipla, psoríase ou inflamação debilitante.

Finalmente, a vida inteligente exige um controle rigoroso do comportamento ou atividade cerebral. A falha em manter esse equilíbrio pode se manifestar como epilepsia, autismo, enxaqueca, esquizofrenia ou depressão.

Por esta razão, o uso da cannabis tem sido freqüentemente associado a essas doenças. Quando antes se culpava a cannabis por provocar esses transtornos, agora é cada vez mais reconhecido que muitas pessoas são geneticamente predispostas e que se auto-medicam para evitar essas enfermidades.

Juntando todas as peças, conclui-se que muitas doenças aparentemente distintas compartilham

Na GH Medical, pesquisamos os cannabinoides, seu papel natural no corpo humano e seu potencial para prevenir e curar doenças.

um defeito comum: um sistema endocanabinóide disfuncional.

Uma vez que os endocanabinóides são funcionalmente muito semelhantes aos canabinóides de plantas, os canabinóides de plantas podem ser exploradas para impulsionar o sistema endocanabinoide e promover o equilíbrio mental e físico. Esta é a chave para o potencial terapêutico dos canabinóides de plantas.

O que são os cannabinóides?

Antes de aprofundar nas qualidades terapêuticas dos canabinóides, vejamos mais de perto o que os canabinoides são exatamente e como eles se encaixam no nosso metabolismo (Figura 2).

Tudo o que consumimos passa em algum momento pelo ciclo de Krebs (tricarboxílico ou do ácido cítrico), o núcleo central do nosso metabolismo. No Ciclo de Krebs, o alimento é dividido em seus elementos primários, principalmente Carbono, Hidrogênio, Oxigênio, Nitrogênio, Enxofre e Fósforo, e reorganizados. Carbono, hidrogênio e oxigênio são suficientes para produzir carboidratos e gerar energia e lipídios para membranas celulares. A adição de nitrogênio, enxofre e fósforo produz nossa

informação genética (DNA) e nossa maquinaria celular ou proteínas.

Diacilglicerol (DAG) é uma fonte importante de lipídios e ácidos graxos em nosso corpo, incluindo todos os endocanabinoides lipídicos.¹ A suplementação dietética com ácidos graxos ômega-6 e especialmente ômega-3 está diretamente relacionada ao aumento dos níveis de endocanabinóides. É por isso que os ácidos graxos ômega são tão saudáveis!

Isopreno é um elemento fundamental para muitos óleos essenciais, também para o colesterol, hormônios sexuais e canabinóides de plantas. Combinando várias unidades de isopreno se produz moléculas com diferentes funções: uma unidade de isopreno constitui a base para o cheiro da pêra, duas para o cheiro de mentol e três para o cheiro de gengibre (Figura 2). Canabinóides de plantas são produzidos a partir de uma coluna de quatro unidades de isopreno. Seis unidades formam colesterol e hormônios sexuais. Dez unidades de isopreno formam Q10, que é frequentemente usado em cremes para rejuvenescer a pele. A adição de mais unidades de isopreno produz substâncias mais viscosa, como o látex, que é constituído por 30 unidades de isopreno.

¹ Com exceção de uma classe recentemente descoberta de endocanabinoides que são derivados da hemoglobina, o transportador de oxigênio em nosso sangue.

Assim, tanto os endocanabinóides como os canabinóides de plantas são compostos naturais que são diretamente derivados ou compatíveis com nosso metabolismo central e compartilha propriedades estruturais e funcionais com nossos hormônios esteróides.

Como funcionam os canabinóides?

Agora que temos uma idéia geral do que os canabinóides são, vejamos como eles funcionam. Quando uma célula é ativada ou estimulada, a célula irá responder liberando endocanabinóides da sua membrana plasmática (revestimento lipídico que cobre a célula - Figura 3). A regra geral é que quanto mais ativação, haverá mais liberação de canabinóides e mais atividade nos receptores correspondentes. Este é o caso de TRPV1 e CB1/2 na figura 4. Mas, por exemplo, mTOR mostra diminuição da atividade com aumento da dose de canabinóide. Até à data, foram descritos 18 endocanabinóides que se ligam aos receptores canabinóides. Um receptor canabinóide pode ter múltiplos alvos (por exemplo CB1/2). Isso chamamos de divergência. De forma contrária, vários receptores de canabinóides podem ter os mesmos alvos, e múltiplos alvos podem influenciar o mesmo processo (por exemplo, produção de energia nas mitocôndrias). Isso chamamos de convergência. Com 18 endocanabinóides, 32 canabinóides de plantas e 42 receptores de canabinóides (ver abaixo), combinados com os princípios de convergência e divergência, o sistema canabinóide forma uma teia de milhares de interações bioquímicas que mantêm a vida dentro de limites cuidadosamente controlados.

As mitocôndrias - a usina das células - e o retículo endoplasmático - a fábrica de proteínas das células - são dois alvos principais para muitos componentes do sistema endocanabinóide.

Todos os sinais endocanabinóides recebidos informam a célula sobre seu estado energético e

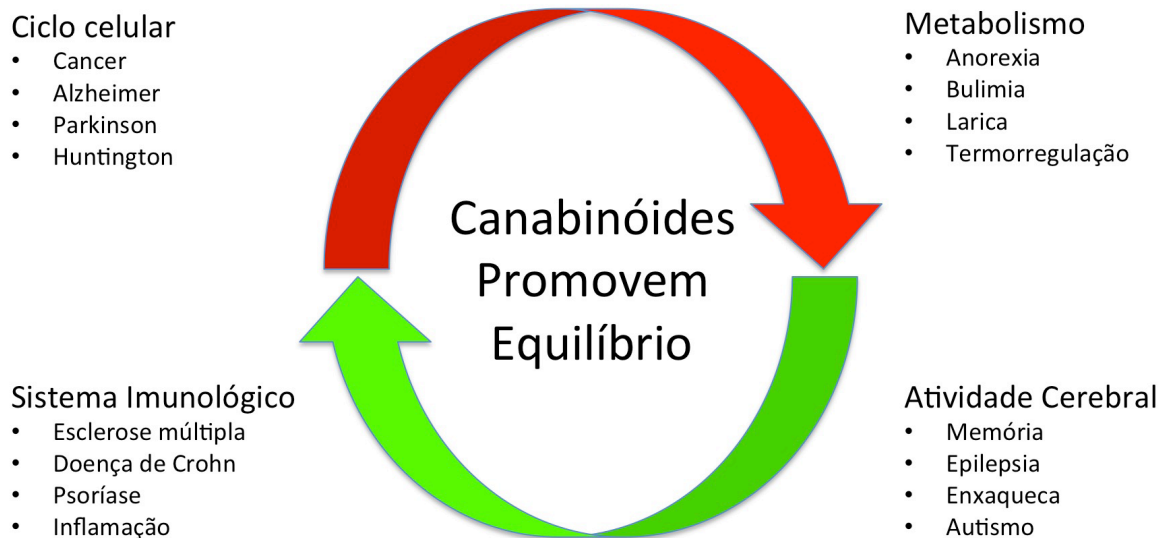
seu potencial redox ou estado de estresse.

O estado energético é determinado pela proporção de ATP, a molécula de energia 'carregada', e ADP, a molécula 'não carregada'. O potencial redox é determinado pela proporção de redução-oxidação dos elementos na célula. Elementos oxidados causam danos à célula e podem até induzir dano ao DNA, mutações etc. Isto é o que antioxidantes em nossa dieta previne. Coincidentemente, os canabinóides são os melhores antioxidantes da natureza! Quando os níveis de ATP estão altos, ADP baixos e reduzidos, e o potencial redox em equilíbrio, o núcleo celular interpreta que tudo está bem e a célula pode continuar o que está fazendo (dividindo, crescendo, etc). Quando os níveis de ATP estão em equilíbrio com os de ADP e, da mesma forma o potencial redox, o núcleo celular interpreta como um estresse moderado. Isto é o que chamamos de estresse oxidativo. A célula responderá adaptando o que está fazendo até que o sinal seja 'verde' novamente. Quando os níveis de ATP estão baixos, ADP estão altos, os elementos reduzidos estão baixos e os elementos oxidados com sinais de estresse elevado para o núcleo da célula, a célula irá responder iniciando um processo autônomo de suicídio celular programado chamado de apoptose. Através da apoptose, uma célula se sacrifica para o bem maior do sistema (para o bem do organismo).

Quando os níveis de estresse oxidativo estão muito altos, não existe energia disponível (não há ATP), somente o ADP permanece e os elementos oxidados superam pesadamente os elementos reduzidos, nesse caso, a célula vai além da apoptose e o sistema imunológico intervém para destruir a célula sobre-estressada. Os receptores canabinóides envolvidos e as cascatas bioquímicas resultantes podem depender da situação fisiológica ou da doença específica, mas, em geral, é assim que funciona o sistema endocanabinóide.²

² Adaptado de: Philosophical Transactions of the Royal Society B, Nunn et al., 2012

O sistema endocanabinóide protege as funções mais críticas da vida



Muitas doenças são causadas por um sistema endocanabinóide disfuncional ou dominado. Plantas de canabinóides podem impulsionar o sistema endocanabinóide.

Figura 1

CANNABINÓIDES, TERPENES E SEUS LUGARES EM NOSSA REDE METABÓLICA

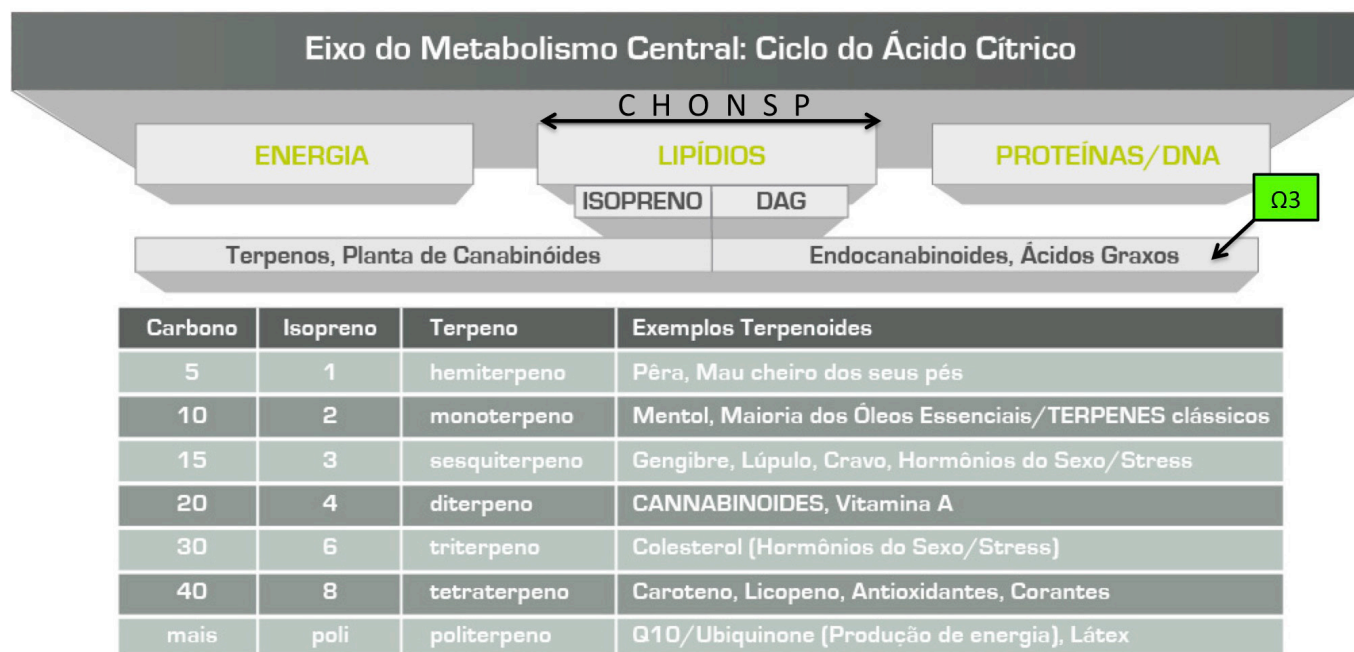


Figura 2

Como funcionam os canabinóides?

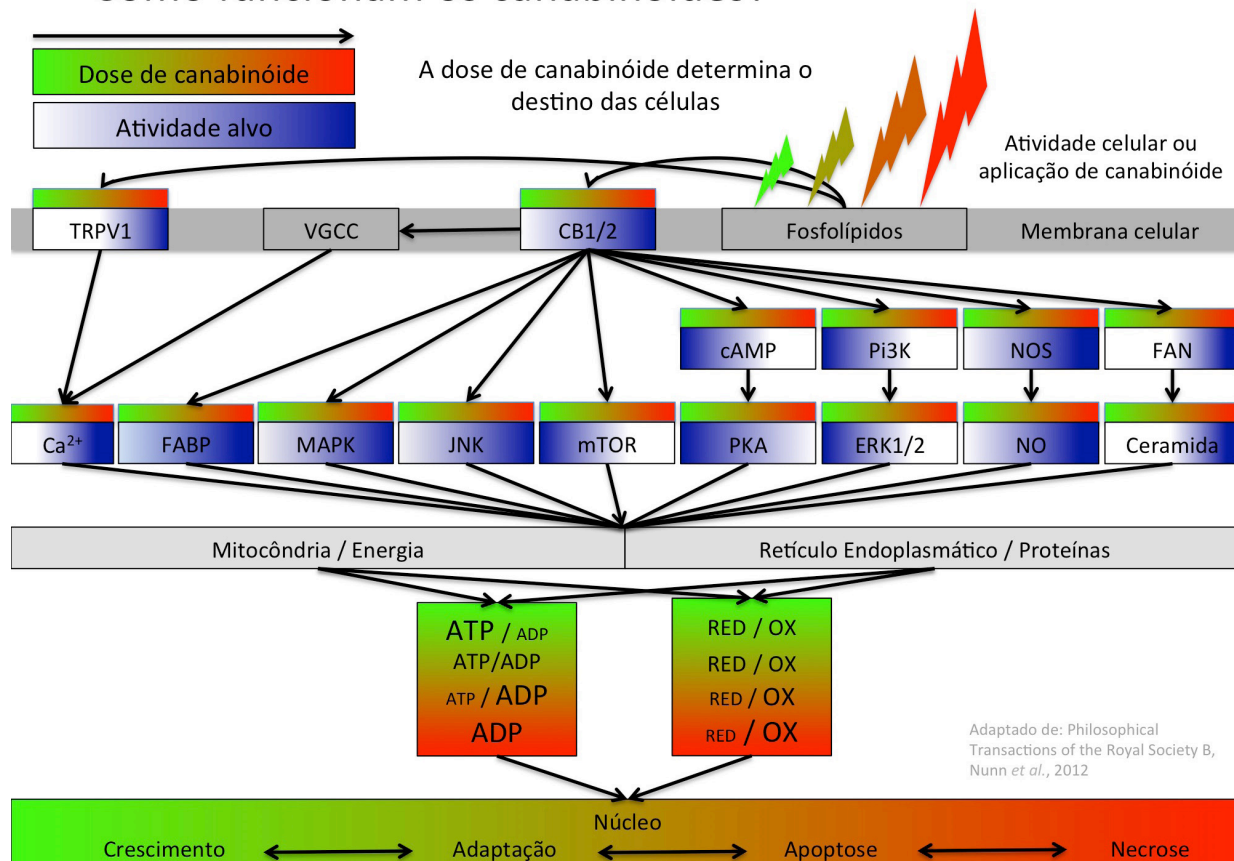


Figura 3

Canabinóides podem aliviar sintomas e curar doenças

- | | | |
|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| 1. Insuficiência Hepática Aguda | 19. Endometriose | 26. Enxaqueca |
| 2. Alzheimer | 20. Síndrome do X Frágil | 27. Esclerose Múltipla |
| 3. AIDS | 21. Glaucoma | 28. Náusea |
| 4. Anorexia | 22. Doença de Huntington | 29. Obesidade |
| 5. Transtorno de Ansiedade | 23. Câncer | 30. TOC/ADHD |
| 6. Osteoartrite | Câncer de Mama | 31. Inflamação |
| 7. Aterosclerose | Câncer de Cólon | 32. Sensação de Inchaço Abdominal |
| 8. Autismo | Câncer de Endométrio | 33. Osteoporose |
| 9. Controle da Bexiga | Câncer Gástrico | 34. Dores |
| 10. Bloqueio de Vasos Sanguíneos | Glioma | 35. Parkinson |
| 11. Bulimia | Câncer de Cabeça e Pescoço | 36. Psoríase |
| 12. DPOC | Câncer de Fígado | 37. Psicose/Esquizofrenia |
| 13. Doença de Crohn | Câncer de Pulmão | 38. Distúrbios da Tireóide |
| 14. Fibrose Cística | Linfoma | 39. Insônia |
| 15. Infecção da Bexiga | Melanoma | 40. Stress |
| 16. Depressão | Câncer de Próstata | 41. Zumbido |
| 17. Diabetes | 24. Fibrose do Fígado | 42. Intolerância a Enxerto |
| 18. Eczema | 25. Malária | 43. Vício |

30.100 artigos científicos publicados (Outubro/2016)
99% de todas as pesquisas estão focadas em dois canabinóides:

THC, muito terapêutico, e psicoativo.
CBD, menos terapêutico, não-psycoativo.

Figura 4

Canabinóides podem aliviar sintomas e curar doenças

O uso terapêutico de canabinóides remonta a milhares de anos atrás a lugares como a Índia e a China, onde a cannabis era recomendada para casos de malária, disenteria, constipação, bloquear a dor reumática ou menstrual, induzir o sono e estimular o apetite.

Infelizmente, grande parte das evidências terapêuticas dos canabinóides são anedóticas e não respaldadas pela metodologia científica. Ainda assim, existe uma grande quantidade de dados científicos que apoiam o uso terapêutico de canabinóides.

Até à data, há evidências científicas do potencial terapêutico dos canabinóides em muitos distúrbios e enfermidades (Figura 4). Isso inclui algumas das doenças mais graves e que também causam um alto impacto socioeconômico no mundo desenvolvido: Alzheimer, câncer, depressão, diabetes, epilepsia, obesidade, dor e outros. Para uma descrição detalhada destas evidências, consulte: (<http://www.ghmedical.com/diseases>). Esta lista provavelmente crescerá, pois qualquer desequilíbrio na divisão celular, no metabolismo, sistema imunológico ou atividade cerebral é potencialmente candidato ao tratamento com canabinóides.

Surpreendentemente, a maior parte das evidências dos canabinóides terapêuticos se embasam no THC e CBD. THC, o canabinóide por excelência, é conhecido por estimular o apetite, bloquear a dor, induzir ao sono e à amnésia. Além disso, o THC pode deter a divisão de células cancerígenas e, por exemplo, a degeneração de células cerebrais de um paciente com Alzheimer. Curiosamente, embora o THC geralmente causa desarranjo na memória de usuários recreativos, ele pode realmente melhorar a memória em pacientes com demência. Isso mostra um ponto importante: o efeito dos canabinóides depende muito do indivíduo e da situação. Em suma, o THC é o principal canabinóide psicoativo, mas possui potencial terapêutico fenomenal.

CBD é uma espécie de ‘THC suave’. As propriedades terapêuticas do CBD são fracas em comparação com o THC, e o CBD não é psicoativo. Na realidade, o CBD pode neutralizar os efeitos psicoativos do THC, evitando que os pacientes experimentem esses efeitos, portanto, aumentando o valor terapêutico do THC. Isso mostra outro ponto importante em que os canabinóides podem ser usados em combinação para esculpir sinergicamente o efeito desejado.

Canabinóides “órfãos” com funções desconhecidas

Além do THC e CBD, existem outros 30 canabinóides de planta de cannabis que ativam pelo menos um dos 42 receptores de canabinóides no corpo (Figura 5, 6). As propriedades desses canabinóides são desconhecidas. No entanto, estes canabinóides provavelmente tem valor terapêutico, como os extratos de cannabis (que contêm todos os canabinóides em quantidades variáveis) que consistentemente dão melhores resultados clínicos do que os canabinóides administrados de forma isolados (leia-se THC e CBD). Isso sugere a presença de outros canabinóides com funções desconhecidas que podem aumentar a sinergia entre os canabinóides (ver acima). A razão pela qual nada se sabe sobre esses ‘canabinóides órfãos’ é porque sua quantidade é escassa para poderem ser investigados ou usados terapeuticamente. Ironicamente, isso pode ser o resultado da criação seletiva; uma vez que a cannabis foi banida pelas Nações Unidas em 1937, todos os critérios de seleção além dos recreativos tornaram-se obsoletos. Como resultado, todas as cepas de cannabis comercialmente disponíveis no mundo são altas em THC e baixas na maioria dos outros canabinóides.

A fim de explorar o potencial terapêutico completo da cannabis, esses ‘canabinóides órfãos’ devem ser isolados, purificados e testados. A GH Medical tem acesso exclusivo às variedades originais de cannabis que não foram criadas para aumentar os níveis de THC e espera-se que tenham níveis relativamente altos de outros canabinóides.

Classes de receptores canabinóides

Assim como há mais canabinóides do que apenas o **THC**, também há mais de um receptor de canabinóides. Até à data, encontramos 42 receptores que são ativados, bloqueados ou modulados por canabinóides. Estes receptores se dividem em 10 classes (Figura 6).

A primeira classe de receptores de canabinóides “**verdadeiros**” consiste em dois membros. **CB1** é mais abundante no cérebro, mas presente em todo o corpo. Embora o **CB1** possa mediar muitas funções, é mais conhecido por seu papel de retroalimentação negativa na atividade cerebral: supressão de excitação / inibição induzida por despolarização. Em poucas palavras, quando um neurónio é ativado por outro neurónio, a célula ativada libera um endocanabinóide que reduz a chance de ser ativado por essa célula novamente. Como resultado, as conexões mais fortes ficam mais fracas e as conexões mais fracas têm a chance de se tornarem mais fortes. Este fator “democratizador” é a razão pela qual os usuários de cannabis muitas vezes relatam dificuldades de se recodar de coisas enquanto por outra lado declaram ter mais criatividade, inspiração e capacidades associativas.

O **CB2** é mais abundante em células do sistema imunológico, mas pode ser encontrado em todo o corpo. Como **CB1**, o **CB2** pode adotar muitas funções, mas é mais conhecido por sua capacidade de suprimir, impulsionar ou modular o sistema imunológico e reações inflamatórias.

Ambos, CB1 e CB2 são receptores de G Protein. GPRs são uma família de proteínas que controlam uma variedade de funções celulares críticas, como a divisão celular e o metabolismo. A capacidade de interferir nesses processos explica porquê os canabinóides tem um potencial terapêutico tão amplo.

A segunda classe de receptores, os ‘**canabinóides órfãos**’, também consistem em **GPRs**. Esses receptores são chamados de órfãos porque suas

principais funções ou classificações ainda estão em disputa. O que sabemos é:

GPR18 está envolvido na morte celular programada e em respostas imunes.

GPR30 está envolvido no câncer de mama e próstata e tem uma interação com o CBD que precisa ser melhor definida.

GPR55 provavelmente desempenha um papel na divisão e crescimento celular.

GPR119 está envolvido na secreção de insulina e na ingestão de alimentos.

A terceira classe é a dos receptores ‘**nucleares**’. Os receptores nucleares estão envolvidos na regulação dos genes e são fatores essenciais na diferenciação celular e no metabolismo.

PPARα está envolvido no metabolismo lipídico e na neuroproteção.

PPARγ regula a gordura, sensibilidade à insulina e inflamação.

PPARβ / δ está presente no cérebro, tecido adiposo e pele. O seu papel em relação aos canabinóides é desconhecido.

A quarta classe de receptores canabinóides são os receptores de potencial transitório (**TRPs**). Os **TRPs** são mais conhecidos por seus envolvimento na visão, sensação de dor, temperatura, pressão e sabores:

TRPV1, 2, 3 e 4 estão envolvidos na regulação térmica do corpo, na detecção de dor e no sabor de... Baunilha.

TRPA1 está envolvido na detecção de dor, frio e estiramento.

TRPM8 tem um papel não especificado na percepção sensorial geral.

Canabinóides “órfãos” com funções desconhecidas

1 CBV	10 THCA	19 8-OH-CBN
2 THCV	11 THCVA	20 CBV
3 CBC	12 11-OH- Δ^9 -THC	21 6,7-epóxi-CBG
4 CBG	13 11-COOH- Δ^9 -THC	22 5-metóxi-CBG
5 CBN	14 10- α -OH-THC	23 4-OH-5-acetóxi-CBG
6 CBDa	15 Cannabiripsol	24 Canabícromanona B
7 CBGA	16 10- α -OH-HexaHC	25 Canabícromanona C
8 CBDV	17 Δ^8 THC	26 Canabícromanona D
9 CBGV	18 10- α -OH- Δ^8 THC	

Figura 5

Lista de receptores e canais iónicos que são ativados, bloqueados ou modulados por canabinóides

Verdadeiro: CB1 CB2	Órfão: GPR55 GPR119 GPR18 GPR30	Nuclear: PPAR α PPAR β/δ PPAR γ	TRPs: TRPV1 TRPV2 TRPV3 TRPV4 TRPA1 TRPM8
Canais Ca²⁺: L-type N-type P/Q-type T-type	Canais K⁺: K-ATP TASK-1 TASK-3 TREK-1 Kv1.2 Kv1.5 Kv3.1 Kv4.3	Serotonina: 1a 2a 3	
Canais Na⁺: Nav1.1 Nav1.2 Nav1.5		Opióide: μ δ	Outros: nAChRs GlyRs NMDARs $\alpha 2$

Figura 6

Para as outras classes de receptores de canabinóides o termo ‘receptor’ é usado livremente para se referir a qualquer elemento ou evento que interaja com um canabinóides seguido de uma função específica. Podem ser receptores de neurotransmissores e canais iónicos que se formam parte da maquinaria central do cérebro; canais de cálcio, canais de sódio, canais de potássio, receptores de serotonina, receptores de opióides, receptores de acetilcolina, glicina, glutamato e adrenalina. Como esses receptores estão ligados a funções cerebrais, suas interações com os canabinóides oferecem enorme potencial terapêutico. Assim, os canabinóides são promissores para distúrbios cerebrais que variam de epilepsia, enxaqueca e autismo, à depressão e psicose. Embora os resultados até agora podem ser ambíguos, não devemos esquecer que acabamos de começar a investigar os canabinóides e ainda há muito a ser descoberto.

A lista de receptores de canabinóides provavelmente terá várias atualizações futuras, mas já está emergindo uma imagem que os canabinóides possuem uma ampla gama de receptores que regulam muitas funções críticas no corpo e, portanto, a promessa terapêutica dos canabinóides é vasta.

Fumar cannabis tem potencial terapêutico limitado; extratos concentrados são necessários

A maioria dos pacientes que se utilizam do cannabis medicinal preferem fumar a cannabis. Provavelmente porque fumar cannabis é fácil de administrar e os efeitos são relativamente rápidos. Vejamos o que acontece quando alguém fuma cannabis (Figura 7). No painel superior, as barras vermelhas representam receptores que podem ser ativados pelo THC. O eixo vertical representa o intervalo fisiológico de níveis de canabinóides que podem ser encontrados no corpo humano. A faixa vermelha semi-transparente ilustra o ápice dos níveis de THC que podem ser esperados. Os níveis

alcançados após 10 minutos estão representados na parte superior da faixa, níveis após meia hora estão representados na linha vermelha e os níveis após duas horas estão representados na parte inferior da faixa.

Quando uma barra vermelha vertical (receptor - por exemplo, GPR55) não atinge a faixa vermelha horizontal (nível de THC) significa que o receptor é ativado fortemente por um longo período de tempo depois de fumar cannabis.³

Quando a barra vermelha (receptor) termina dentro da faixa vermelha horizontal (por exemplo, CB1), isso significa que o receptor será ativado enquanto os níveis de canabinóides forem maior do que a barra.

Quando a barra vermelha termina acima da faixa vermelha horizontal (por exemplo, TRPV3), isso significa que o receptor nunca é ativado por fumar cannabis. No caso do THC, isso significa que 8 dos 18 receptores nunca são ativados.

No entanto, o painel inferior mostra que 0 de 19 receptores são ativados pela CBD após fumar cannabis. Isso mostra um ponto muito importante sobre os canabinóides: fumar cannabis pode ser eficaz para tratar algumas doenças, mas não se pode esperar que tenha potencial terapêutico para cada uma das doenças mencionadas acima.

Portanto, para alcançar o potencial terapêutico completo dos canabinóides, são necessárias preparações ou extratos com altas concentrações de canabinóides. Além disso, o tabagismo pode não ser a maneira mais eficaz de administrar canabinóides e outras vias de administração de canabinóides precisam ser exploradas (Figura 8).

³ Os níveis de ativação dos receptores são derivados da literatura. Para uma demonstração completa dos valores usados, veja: <http://www.ghmedical.com/cannabinoid-system-0>. Os níveis de THC são adotados de: Huestis, M.A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. Chem. Biodivers. 4, 1770–1804.

Os níveis de CBD após fumar cannabis nunca foram medidos, mas são extrapolados a partir do conteúdo estimado de THC e CBD em cannabis comercialmente disponíveis.

Fumar cannabis tem potencial terapêutico limitado;
extratos concentrados são necessários!

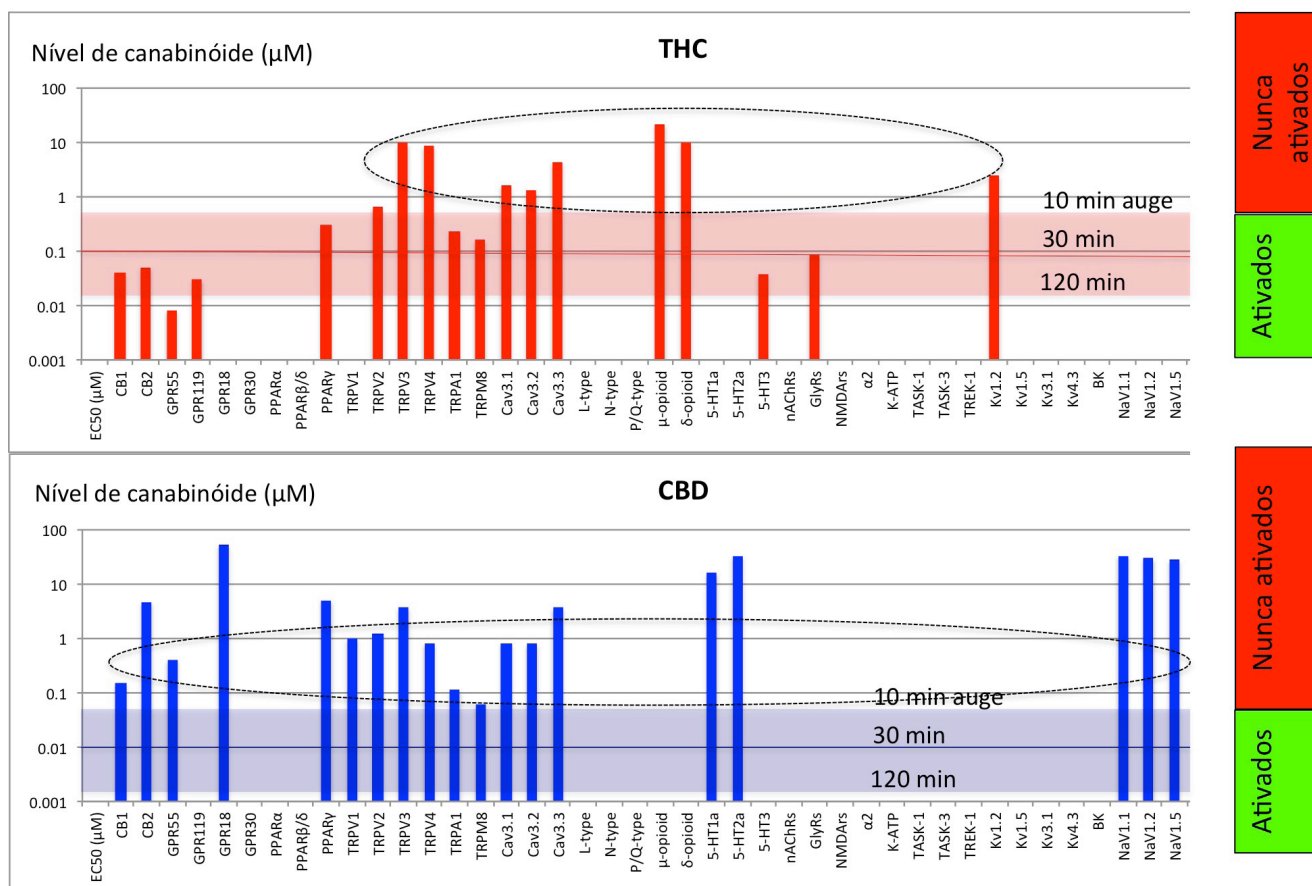
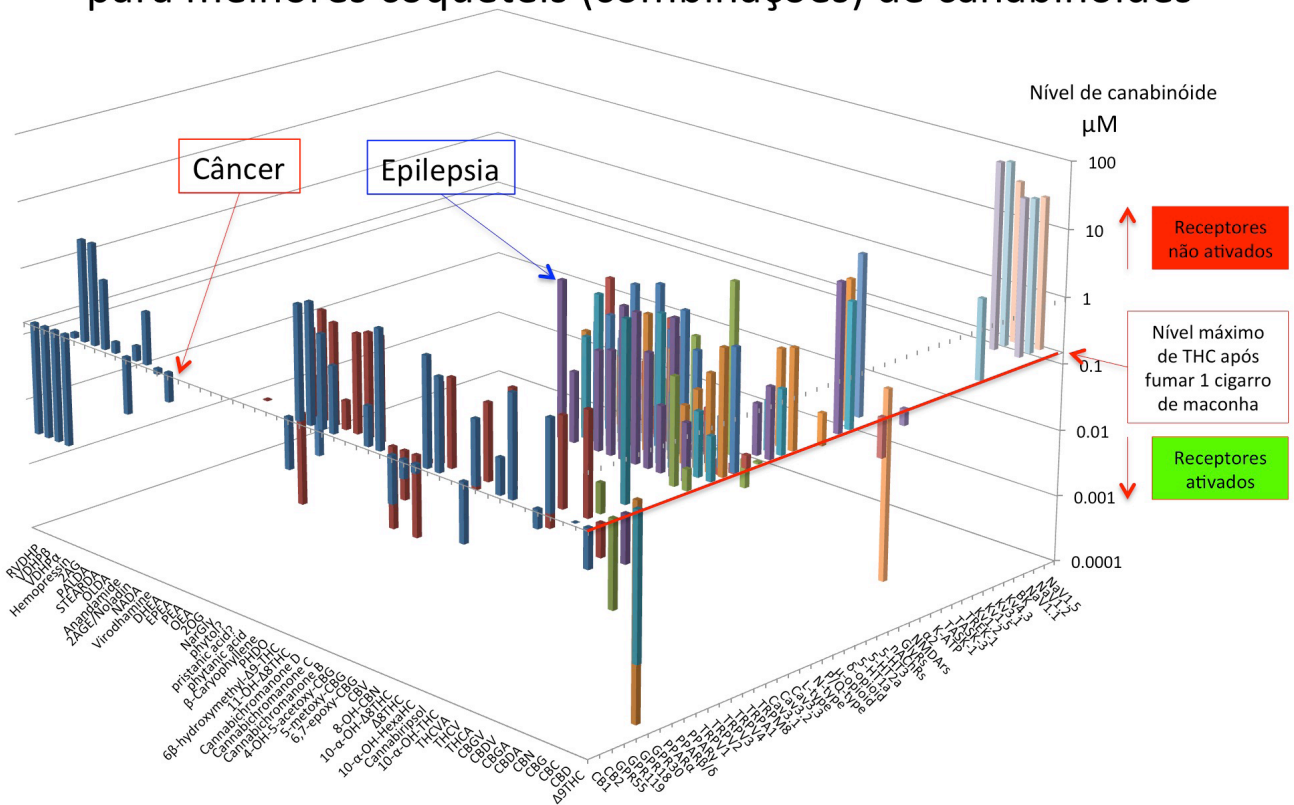


Figura 7

Canabinóide / Receptor - Matriz de Ativação para melhores coquetéis (combinações) de canabinóides



18 endocanabinóides + 32 plantas de canabinóides x 42 receptores canabinóides = 1000's de soluções

Figura 8

Canabinóide / Receptor - Matriz de Ativação para melhores coquetéis de canabinóides

Quando criamos um perfil de ativação de receptor para todos os receptores de canabinóides, chamamos de Matriz de Ativação de Receptor de canabinóide (Figura 8).⁴

O eixo **X**, da parte frontal para a esquerda, contém todos os canabinóides da planta (THC, CBD, etc.) e todos os endocanabinóides (NarGly, 2OG, etc.) que são conhecidos por ligar, ativar, inibir ou modular os receptores de canabinóides.

O eixo **Y**, da parte frontal para a direita, contém todos os receptores de canabinóides que podem ser amarrados, ativados, inibidos ou modulados por qualquer um dos canabinóides conhecidos.

O eixo **Z** vertical, que vai de 0,0001 a 100 μ M (micromolar) cobre o intervalo fisiológico das concentrações de canabinóides em que operam os receptores.

A linha vermelha no eixo **Y** indica o nível máximo de THC depois de fumar um cigarro de cannabis (correspondente ao topo da faixa vermelha horizontal na figura 7). Se desenharmos um plano virtual através do gráfico a altura da linha vermelha, qualquer barra apontando para cima representa um receptor que não é ativado por essa concentração específica de canabinóide. Qualquer barra apontando para baixo representa um receptor que está ativado.

O que podemos ver é que neste nível específico (nível máximo de THC após fumar um cigarro de cannabis), a maioria dos receptores não são ativados pela maioria dos canabinóides. Não devemos esquecer que a maioria dos produtos canábicos possuem concentração muito alta de THC e muito baixa em todos os outros canabinóides e os níveis realistas de canabinóides são facilmente 10 a 100 vezes menores do que

o THC. Se desenhássemos um plano em torno de 0,01 ou 0,001, veríamos que quase nenhum receptor é ativado. Isso significa que fumar um cigarro de cannabis pode ativar alguns receptores através do THC, mas a grande maioria das interações de canabinóides-receptores requer níveis de canabinóides muito maiores e, portanto, diferentes vias de administração.

A Matriz de Ativação Canabinóide/Receptor mostra que diferentes receptores de canabinóides são ativados diferentemente por diferentes canabinóides em diferentes níveis. Também sabemos que diferentes receptores são relevantes para diferentes funções corporais. Assim, para combater o câncer é necessário um coquetel de canabinóides completamente distinto do que, por exemplo, para tratar a epilepsia.

Os dados utilizados neste gráfico são extraídos de vários estudos usando diferentes metodologias o que dificulta a interpretação desta matriz. Além disso, muitas das possíveis interações de receptores de canabinóides ainda estão em branco. Isso pode ser porque a interação não existe ou porque ainda não foi testada.

Como um primeiro passo para descobrir o potencial terapêutico completo dos canabinóides, a Matriz de Ativação de Canabinóide/Receptor deve ser refeita usando métodos padronizados. Esta matriz pode então ser usada para formular coquetéis de canabinóides ideais para cada doença elegível ao tratamento.

⁴ A Matriz de Ativação Canabinóide/Receptor foi extraída de uma meta-análise de dados relatados em muitos estudos diferentes. Como nem todos os estudos utilizaram a mesma metodologia e critérios, deve-se ter uma interpretação cuidadosa deste gráfico. No entanto, uma conclusão que pode ser extraída com segurança deste gráfico é que a maioria dos receptores canabinóides são ativados por diferentes canabinóides em diferentes níveis e, portanto, os coquetéis de canabinóides de diferentes composições podem ser usados para buscar efeitos específicos.

Vias de administração

Além de formular o coquetel de canabinóides correto, a via de administração é igualmente relevante para conceber o tratamento ideal para qualquer desordem particular (Figura 9).

Fumado

Conforme discutido anteriormente, fumar cannabis pode ser adequado para tratar algumas doenças ou desconfortos, mas deixa muitos receptores não ativados e, portanto, não é uma opção para cada possível doença. Além disso, o tabagismo incinera cerca de 30% dos canabinóides disponíveis. Também, o efeito atinge seu ápice rapidamente e dura pouco.

Oral

Ao comer canabinóides, o efeito demora muito mais para iniciar, atingir seu ápice e diminuir. No entanto, os canabinóides ingeridos são primeiramente banhados por ácido estomacal e, em seguida, se metabolizam parcialmente no fígado, limitando seriamente a biodisponibilidade dos canabinóides.⁵

Sublingual

A administração de canabinóides através das mucosas da boca (língua, bochecha, céu da boca ou gengivas) ao invés de ingeri-los, duplica a biodisponibilidade e reduz dramaticamente o “tempo de efeito”.

Tópico

A administração através da pele leva horas para produzir efeitos, mas o efeito pode durar até dias. Efeitos semelhantes mas distintos são atingidos por aplicação retal ou vaginal. A aplicação tópica é lenta no início, tem longa duração e, principalmente, não produz efeitos colaterais psicoativos.

Nasal

Alternativamente, os canabinóides administrados por spray nasal podem produzir efeitos em segundos. Assim, dependendo do efeito desejado, diferentes vias de administração podem ser escolhidas.

Testes clínicos

Uma vez que o coquetel ideal de canabinóides e a via de administração foram formulados, esse coquetel pode ser testado em ensaios clínicos. Até então, a única distinção que podemos fazer entre as diferentes combinações dos canabinóides é se eles são psicoativos ou não; O THC é o principal ingrediente psicoativo na cannabis, mas é (atualmente) o canabinóide com maior valor terapêutico. Portanto, um extrato de cannabis que é rico em THC pode ser usado terapeuticamente, mas ele vem com o risco de produzir efeitos psicoativos.

Se um paciente procura o efeito terapêutico de canabinóides sem o efeito psicoativo, pode-se adicionar CBD extra para neutralizar os efeitos psicoativos do THC sem interferir com o efeito terapêutico do mesmo.

Alternativamente, pode-se optar por deixar os canabinóides psicoativos fora do coquetel, embora ha de se notar que os canabinóides não psicoativos até agora apresentaram muito menos efeito terapêutico que o THC e, portanto, esses coquetéis serão menos efetivos em muitas doenças.

Ainda assim, o melhor efeito terapêutico pode ser esperado assim que começarmos a formular coquetéis de canabinóides específicos para doenças específicas, para isso, requer-se tempo, dinheiro e um clima político que nos permitam fazer essas pesquisas que salvam vidas.

⁵ A biodisponibilidade é a medida da porcentagem de uma substância biologicamente ativa disponível para uma reação. Por definição, os compostos injetados têm uma biodisponibilidade de 100% e todas as outras vias de administração são comparadas com isso.

Vias de administração

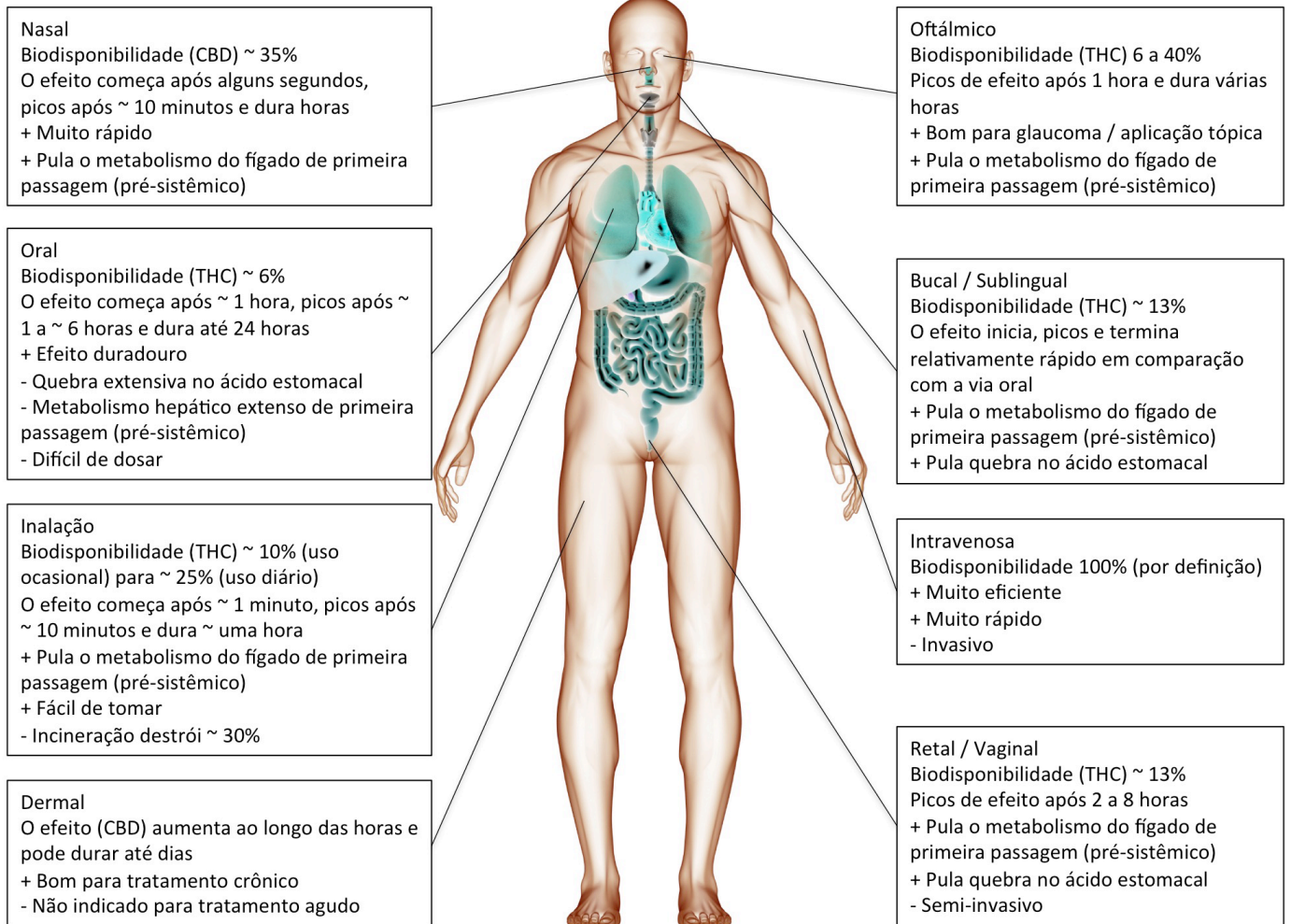


Figura 9

Perspectiva

Os canabinóides são revolucionários mesmo de uma perspectiva biológica: o dogma evolutivo geral da vida é usar energia de forma eficiente, eliminar qualquer coisa estranha do corpo e maximizar as funções cerebrais.

A eficiência energética nos faz armazenar excesso de comida, incrementando nossas reservas de gordura.

A eficiência energética também faz com que o controle genético sobre a divisão celular diminua com a idade, causando câncer, doença de Alzheimer, etc.

Um sistema imunológico rigoroso que mata qualquer coisa que não reconhece provoca danos colaterais, como esclerose múltipla, síndrome do intestino irritável e inflamação.

Por fim, nossos cérebros altamente desenvolvidos e eficientes desenvolveram sofisticados distúrbios como autismo, epilepsia, depressão e psicose.

Os canabinóides flexibilizam este rigoroso mecanismo de eficiência em nosso metabolismo, sistema imunológico e cérebro.

Canabinóides (e nosso sistema endocanabinoide) parecem mudar o foco do nosso metabolismo ao desistir de um estado de eficiência energética máxima (preparado para um crescimento otimizado) a favor de um estado de manutenção corporal ideal. Este tipo de adaptação não seria viável a partir de uma perspectiva evolutiva, no entanto, é realmente perfeita para as sociedades ocidentais modernas onde o acesso à comida não é limitado e tendemos a morrer de obesidade ou outros problemas relacionados a nossa dieta.

Seria tentador pensar que o excesso de energia obtido pelo bloqueio do armazenamento de

gordura é usado para incrementar a manutenção celular. Isso, por sua vez, poderia aliviar a tensão ou carga colocada sobre o cérebro e o sistema imunológico para melhorar nossa saúde mental e corporal. Como um primeiro passo para esse paradigma, precisamos fazer mais pesquisas para atualizar a Matriz de Ativação Canabinóide/ Receptor e determinar qual canabinóide faz o que em cada tipo de célula. Só então poderemos começar a desenvolver coquetéis de canabinóides que possam guiar nosso estado mental e físico para onde desejamos.

Sobre o autor:

Dr. Joost Heeroma é um pesquisador biomédico com mestrado em Fisiologia e Neurobiologia e doutorado em Genômica Funcional. Joost é especialista em homeostase; uma coleção de mecanismos de feedback (reação a um estímulo) biológico que mantêm o corpo equilibrado e livre de doenças. Para sua tese de mestrado, Joost estudou a rede genética que controla a divisão celular e que protege o corpo da degeneração, por um lado, e do câncer, por outro. Para sua tese de doutorado, Joost estudou como a atividade cerebral se regula através do controle de feedback sobre a estrutura do cérebro (Heeroma et al., 2003, 2004; Verhage et al., 2000). Como pesquisador pós-doutorado, Joost estudou como o cérebro emprega alimentação e as regras de feedback para codificar as memórias e como as mutações que alteram o feedback negativo no cérebro causam doenças como a epilepsia (Heeroma et al., 2009; Lamsa et al., 2005, 2007). Mais tarde, Joost empregou esses princípios para desenvolver uma terapia genética para epilepsia (Walker et al., 2013; Wykes et al., 2012). Agora, Joost estuda o que é possivelmente o maior grupo de reguladores de feedback de todos: os canabinóides. Joost é atualmente dono da Heeroma Biotechnology Consultancy e Diretor de Ciências da GH Medical.

Referências:

- Heeroma, J.H., Plomp, J.J., Roubos, E.W., and Verhage, M. (2003). Development of the mouse neuromuscular junction in the absence of regulated secretion. *Neuroscience* 120, 733–744.
- Heeroma, J.H., Roelandse, M., Wierda, K., van Aerde, K.I., Toonen, R.F.G., Hensbroek, R.A., Brussaard, A., Matus, A., and Verhage, M. (2004). Trophic support delays but does not prevent cell-intrinsic degeneration of neurons deficient for munc18-1. *Eur. J. Neurosci.* 20, 623–634.
- Heeroma, J.H., Henneberger, C., Rajakulendran, S., Hanna, M.G., Schorge, S., and Kullmann, D.M. (2009). Episodic ataxia type 1 mutations differentially affect neuronal excitability and transmitter release. *Dis. Model. Mech.*
- Lamsa, K., Heeroma, J.H., and Kullmann, D.M. (2005). Hebbian LTP in feed-forward inhibitory interneurons and the temporal fidelity of input discrimination. *Nat. Neurosci.* 8, 916–924.
- Lamsa, K.P., Heeroma, J.H., Somogyi, P., Rusakov, D.A., and Kullmann, D.M. (2007). Anti-Hebbian long-term potentiation in the hippocampal feedback inhibitory circuit. *Science* 315, 1262–1266.
- Verhage, M., Maia, A.S., Plomp, J.J., Brussaard, A.B., Heeroma, J.H., Vermeer, H., Toonen, R.F., Hammer, R.E., van den Berg, T.K., Missler, M., et al. (2000). Synaptic assembly of the brain in the absence of neurotransmitter secretion. *Science* 287, 864–869.
- Walker, M.C., Schorge, S., Kullmann, D.M., Wykes, R.C., Heeroma, J.H., and Mantoan, L. (2013). Gene therapy in status epilepticus. *Epilepsia* 54 Suppl 6, 43–45.
- Wykes, R.C., Heeroma, J.H., Mantoan, L., Zheng, K., MacDonald, D.C., Deisseroth, K., Hashemi, K.S., Walker, M.C., Schorge, S., and Kullmann, D.M. (2012). Optogenetic and Potassium Channel Gene Therapy in a Rodent Model of Focal Neocortical Epilepsy. *Sci. Transl. Med.*

Na GH Medical, pesquisamos os canabinóides, seu papel natural no corpo humano e seu potencial para prevenir e curar doenças.

Endereço: Keienbergweg 49, Amsterdam. NL

Tel: +31207163834

E-mail: joost@ghmedical.com

