

CONSIDERAÇÕES SOBRE A TOXICOCINÉTICA DA *Cannabis sativa* L.
OU MACONHA, COM ÊNFASE NO HOMEM

Some aspects of pharmacokinetics of *Cannabis sativa* L.
(Marihuana) with emphasis on man

LUIZ MARQUES DE SA*

O presente artigo consiste em uma análise sobre a origem da Cannabis no Brasil, suas principais substâncias químicas, realçando o Δ^9 tetrahydrocannabinol como responsável pelos efeitos farmacológicos. É citado também o fato de existirem duas formas de numeração dos carbonos do Δ^9 THC. Para melhor entender a toxicocinética foram feitas considerações sobre as doses de maconha, que vão variar de acordo com o usuário, e origem do vegetal. Finalmente é feito um estudo detalhado sobre, absorção, distribuição, armazenamento, biotransformação e eliminação dos diversos componentes químicos da maconha.

UNITERMOS: *Cannabis sativa* L.; Maconha; Δ^9 THC; Biotransformação; Toxicologia.

ORIGEM NO BRASIL

O homem utiliza a *Cannabis sativa* L. há vários milênios. Sendo aceita sua origem como sendo da Ásia.

Existem duas hipóteses quanto a introdução dessa planta no Brasil. Uma delas é de que a *Cannabis* foi introduzida pelos escravos africanos durante a fase colonial, tendo a seu favor indícios quanto à origem de certos vocábulos de origem angolana tais como: "Fump-de-angola", "Pango", "Maconha", "Riamba", "Diamba", etc. Era usada em ritos religiosos místicos, fazendo parte da composição de várias bebidas com fins curativos. A outra hipótese é que alguns historiadores sustentam através de documentação histórica (cartas) que a introdução se deve aos colonizadores portugueses que

* Setor de Toxicologia do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo - Caixa Postal 30.786 - São Paulo, SP - Brasil.

no tempo das capitânicas incentivaram a cultura da planta, visando a obtenção de fibras resistentes para a confecção de cordas e tecidos para as velas dos navios (3).

ASPECTOS QUÍMICOS DA MACONHA

A maconha é uma mistura complexa de mais de 420 substâncias químicas. Dos 61 canabinóides conhecidos até hoje os que têm atividade psicomédicas são o Δ^9 trans tetrahydrocannabinol (Δ^9 THC), o isômero Δ^8 THC o Δ^9 trans tetrahydrocannabinivarim (THCV) e o canabinol (CBN). Há evidências que outros canabinóides naturais como canabidiol (CBD), canabicromeno (CBC) e canabiciol (CBL) embora tenham pouco ou nenhum efeito psicoativo, apresentam atividade biológica (12).

As substâncias não canabinóides incluem compostos nitrogenados, aminoácidos, proteínas, glicoproteínas, enzimas, açúcares, hidrocarbonetos, álcoois, aldeídos, lactonas, cetonas, ácidos, ácidos graxos, ésteres simples, lactonas esteróides, terpenos, fenóis, flavonóides, vitaminas e pigmentos (12).

O Δ^9 THC é uma substância, essencialmente oleosa, insolúvel em água com valor de pKa de 10,6 sendo considerado como o principal responsável pelos efeitos farmacológicos da maconha.

O Δ^9 THC em solução aquosa rapidamente se liga às superfícies do vidro, mas isto pode ser prevenido pelo uso da vidraria silicizada. É um composto fotossensível, susceptível ao calor, ácido e oxidável pelo oxigênio, podendo ser parcialmente oxidado a CBN. Apesar disto o Δ^9 THC usado com os devidos cuidados é um composto estável e pode ser armazenado por meses a 20°C em baixas concentrações, dissolvido em etanol.

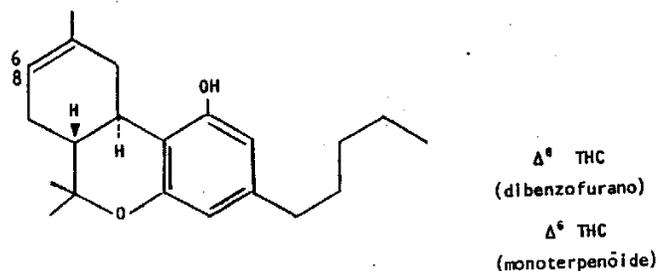
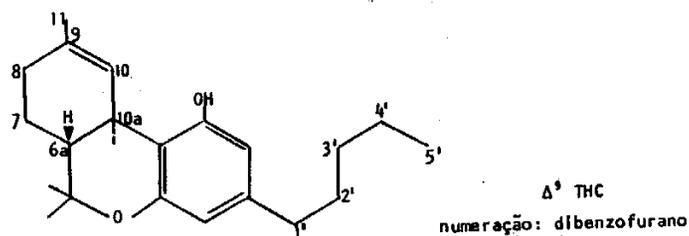
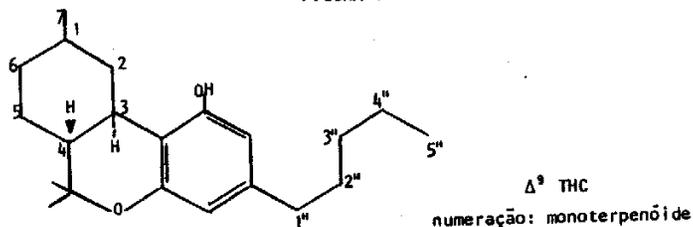
Várias sínteses têm sido descritas, usando monoterpenos opticamente ativos como material de partida para a síntese do Δ^9 THC como substância pura. Modificações apropriadas nos procedimentos tem sido feitas para se obter a molécula de canabinóide marcada com deutério, trítio ou carbono quatorze (C^{14}).

O uso de um marcador nos estudos de cinética é essencial, visto que os produtos de biotransformação ocorrem em grande número e em pequenas quantidades. O C^{14} marcador pode ser introduzido no anel benzênico ou na cadeia lateral ou ainda na posição 7 (1).

Numeração do tetrahidrocanabinol

Dois sistemas de numeração são igualmente usados — O sistema mono-terpenoide (Δ^1 THC) é aplicado também para o CBD e CBN. O dibenzofurano (Δ^9 THC) é um sistema que não pode ser usado para CBD mas é adotado pelo Chemical Abstracts. O uso destes dois sistemas tem causado muita confusão quando se trata dos produtos de biotransformação (1), veja a Figura 1.

FIGURA 1



CONSIDERAÇÕES SOBRE DOSES DE MACONHA

O usuário fumante de maconha aprende a controlar a quantidade necessária da droga para obter o efeito desejado, sendo este fato uma característica, que o diferencia sobretudo do usuário do álcool e o do próprio cigarro. Em geral uma vez atingido o efeito desejado o dependente para de fumar, só retornando quando o efeito tiver cessado. No uso social repetidas doses (tragadas) são usadas durante as reuniões. Os efeitos começam a desaparecer depois de 3 a 6 horas sendo necessário um reforço de novas inalações para produzirem os níveis desejáveis (5).

Outro fato relevante é a técnica empregada para fumar. O vegetal bruto, sem tratamento, é difícil de queimar e a absorção da fumaça pelos alvéolos pulmonares é relativamente demorada, que necessitam um determinado tempo para sua retenção. Estas condições obrigam o usuário a desenvolver técnicas toda especial para poder aproveitar o máximo da maconha. Outro fato a se considerar é que a quantidade do princípio ativo existente no vegetal é variável e dependente da sua origem, colheita, secagem, estocagem, umidade, luz, e somente o usuário poderá saber quando e quanto de efeito é o desejado.

No consumidor não crônico a quantidade utilizada é de um a dois cigarros por semana; no crônico pesado, porém, essa quantidade é bastante elevada chegando a vários cigarros por dia (2).

Em estudos que procurem relacionar, a longo prazo, os efeitos da maconha sobre a saúde, é necessário que se conheça a população de usuários, níveis sanguíneos da droga e principalmente o controle sobre a composição química do vegetal. Esses dados são difíceis de se obter numa população muito grande de usuários da maconha. Problemas semelhantes são encontrados em estudos sobre a saúde em relação ao tabaco, pois dependem de: tempo de vício, quantidade inalada e frequência de inspiração da fumaça. Estes, entretanto, têm as vantagens do produto ser comercializado legalmente, os cigarros serem padronizados e a própria origem do vegetal ser conhecida.

A forma mais comum do uso da maconha no Brasil é em forma de cigarro. Todavia, ela pode ser ingerida em forma de infusão ou então ser fumada com cachimbo ou com cachimbo com água, forma favorita por usuários gregos e asiáticos. Sabe-se que ela é mais ativa e seus efeitos mais imediatos, quando fumada do que quando ingerida. Informações sobre a composição da fumaça da *Cannabis* é de grande importância para se entenderem os efeitos farmacológicos e toxicológicos da droga sobre o homem (8,9).

A precisa distinção do que é uma alta, moderada ou baixa dose, ou o que é um usuário freqüente (crônico) ou usuário intermitente (social) ou um experimentador, não foi ainda bem estabelecida. A maioria dos investigadores de laboratório usam cigarro contendo de 10 a 20mg de THC, o que é considerado elevado pela avaliação de padrões de cigarros de maconha pelo NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE (NIDA). Somente os usuários é que poderiam estabelecer se 20mg é uma dose grande e se 10mg é uma dose moderada. Dados mais variáveis são encontrados para especificar as doses orais; a faixa de doses orais administradas nos estudos experimentais, estão compreendidas entre 10 a 50mg de THC (7).

CONSIDERAÇÕES SOBRE A BIOTRANSFORMAÇÃO

Estudos recentes permitiram parte do conhecimento do mecanismo de distribuição, armazenamento e biotransformação dos canabinóides e seus metabólitos. Estes são a chave para o esclarecimento a curto e longo prazo dos efeitos da maconha sobre o corpo humano.

O metabolismo dos canabinóides, quando a droga é fumada, começa nos pulmões, quando introduzida por via oral tem início no fígado. Diferentes enzimas estão envolvidas e diversos metabólitos são produzidos.

Nos pulmões a maioria dos metabólitos produzidos são usualmente hidroxilados na cadeia lateral, enquanto que os produzidos no fígado, são geralmente hidroxilados no anel ciclohexano. São conhecidos 35 metabólitos do THC, 22 do CBD e CBN, sendo encontrados nas fezes, plasma, urina e homogenizados de tecidos e órgãos (6,16).

As vias de biotransformação descritas incluem a hidroxilação alifática; oxidação do grupo metílico passando por aldeídos, cetonas e ácidos; conjugação com ácidos graxos ou ácidos glicurônicos, sulfatos, epoxidação da dupla ligação e redução da dupla ligação terpeno.

A principal via metabólica, que ocorre no fígado, envolve uma rápida hidroxilação na posição 11 dando 11-OH- Δ^9 -THC seguindo depois para ácidos carboxílicos (14).

A quantidade de THC absorvido por um indivíduo depende da técnica de administração. Devido à sua alta lipossolubilidade, o THC, após a absorção, atinge concentrações no plasma de cerca de 100 nanogramas por mililitro, caindo, depois de uma hora de ter sido fumado, para 5 a 10 nanogramas, e permanecendo os sinais e sintomas de intoxicação de 3 a 4 horas. O THC é rapidamente biotransformado para 11-OH-THC que também é psicoativo (11).

SCHOU e col. 1977 (13), fazendo experiências com THC marcado em ratos, demonstraram que o 11-OH-THC atravessa as barreiras hemato-encefálicas mais rapidamente que o precursor. Possivelmente isso aconteceria porque o 11-OH-THC tem afinidade para se ligar com a albumina plasmática, enquanto o THC se ligaria com as lipoproteínas.

São complexas as propriedades do THC devido a sua complicada farmacocinética, pois a droga aparentemente entra em múltiplos compartimentos do corpo humano. Ele deixa o sangue rapidamente, não somente por ser metabolizado em diversos metabólitos ativos e inativos, mas também pela tendência de ligação de todos estes compostos com as proteínas do sangue (4).

Os compostos são armazenados nos tecidos por um longo período de tempo e depois novamente liberados lentamente para a corrente sanguínea. Desta maneira 5 dias após uma simples injeção do THC, 20% permanece armazenado, enquanto 20% de seus metabólitos permanece no sangue e a completa eliminação pode durar um longo período.

Não há dúvida quanto à precisa eliminação; em geral aceita-se que o THC e seus metabólitos sejam eliminados do organismo humano muito mais lentamente do que outras drogas psicoativas. Há no entanto possibilidade teórica da acumulação de metabólitos biologicamente ativos. O aumento da toxicidade pode resultar da exposição crônica ou quando ela é usada intermitentemente, por ser a droga sequestrada da mesma maneira pelos órgãos.

Em experiências, quando doses repetidas de THC ou maconha foram dadas, não parece ser significativa a acumulação da droga ou metabólitos. Pelos dados obtidos das medidas fisiológicas, deduziram os autores que a atividade biológica dos metabólitos não é conclusiva, embora não excluam essa possibilidade.

Podem ser quantificados níveis de THC no sangue de usuários crônicos, além de 6 dias, após terem fumado seu último cigarro de maconha. A meia vida biológica do THC em usuários experimentadores é de 56 horas enquanto nos crônicos é de 28 horas (10). Estudos mais recentes sugerem que a meia vida biológica em usuários freqüentes seja de 19 horas. Outra possível fonte de controvérsias sobre a meia vida biológica é a confusão existente entre o THC e seus metabólitos, tanto que os metabólitos podem ter uma meia vida muito mais longa, em torno de 50 horas. A despeito de conhecimentos sobre meia vida biológica, nada se tem sobre níveis cerebrais e de outros órgãos, sendo que estes podem ser muito mais importantes em termos de se predizer a toxicidade do que os níveis sanguíneos.

Somente nos últimos anos é que se desenvolveram métodos para pesquisar níveis do THC e seus metabólitos em fluídos e tecidos humanos, alguns dos quais dependem da medida da radioatividade no sangue e tecidos (15). A interpretação dos dados provenientes dessas pesquisas e os estudos sobre metabólitos são ainda insuficientes. O uso de animais de laboratório não tem auxiliado no esclarecimento total sobre a biotransformação da droga, como no caso do rato que biotransforma os canabinóides mais rapidamente do que o homem.

Foi significativo o progresso nos achados e isolamento de novos metabólitos (6,16). A síntese desses metabólitos isolados e subsequentes, testes toxicológicos podem ajudar muito para a precisa definição, a longo prazo, dos efeitos da maconha. Os conhecimentos atuais estão constantemente crescendo, mostrando que o THC e seus metabólitos, assim como a maconha, afetam certos sistemas do organismo humano. É conhecido que os canabinóides alteram: os níveis de aminas cerebrais, a atividade da monoamina oxidase, a estrutura dos neurônios, reagem com as membranas e atravessam a barreira placentária, a barreira hemato-encefálica, são transferidos para o leite materno e interagem com o etanol.

A eliminação dos metabólitos do THC é profusa através das fezes e relativamente pequena pela urina. Todavia, ambos os metabólitos podem ser detectados por semanas, havendo uma reciclagem através da circulação entero-hepática. Drogas que são lentamente eliminadas, não são necessariamente mais tóxicas do que aquelas rapidamente excretadas, embora a lenta eliminação possa tornar a toxicidade cumulativa. Muitos fármacos são eliminados lentamente como por exemplo os benzodiazepínicos. Medicamentos com esta característica muitas vezes causam problemas, quando seus esquemas de dosagem não são controlados. Com a maconha, a lenta eliminação e possibilidade de acumulação parecem ser mais significantes, uma vez que ela é administrada obedecendo não a um esquema de controle terapêutico e sim de efeito controlado pelo usuário.

Estes diversos exemplos ilustram os complexos caminhos pelos quais a *Cannabis* afeta a química do corpo humano.

SUMMARY

This paper contains an analysis of the origin of the introduction of Cannabis in Brazil, the identity of its chemical components, mainly Δ^9 tetrahydrocannabinol responsible for the pharmacological effects of Cannabis. Toxicokinetic studies were developed in relation the amounts of mari-

huana consumed, characteristics of the user and origin of the drug. Absorption, distribution, storage, biotransformation and elimination of marijuana derived metabolites were studied.

Key-words: Cannabis sativa L.; Marihuana; (Δ^9 THC) tetrahydrocannabinol; Metabolism; Toxicology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - AGURELL, S. & HALLDIN, M. et al. - Pharmacokinetics and metabolism of Δ^1 - tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacological Reviews*, 38(1):21-43, 1986.
- 2 - BABOR, T.F.; MENDELSON, J.H.; GREENBERG, I.; KUEHNLE, J.C. - Marijuana consumption and tolerance to physiological and subjective effective effects. *Arch. Gen. Psychiat.*, Chicago, 32(12):1548-52, 1975.
- 3 - FONSECA, G. - A maconha, a cocaína e o ópio em outros tempos. *Arquivos da Polícia Militar de São Paulo*, 41:133-45, 1983.
- 4 - GARRET, E.R. - *Symposium on marijuana*. Reims, France, 22-23 july, 1978.
- 5 - HARRIS, L.S. - *Cannabis: A review of progress*. In: LIPTON, M.A.; DIMASCIO, A.; KILLAM, K.F., eds. *Psychopharmacology: A generation of progress*. New York, Raven Press, 1978. p.1566-74. Apud: JONES, R.T. - Human effects: an overview. In *marihuana research findings*. Washington, National Institute on Drug Abuse, Research, 1980. v. 31, p.62.
- 6 - HARVEY, D.J.; MARTIN, B.R.; PATON, W.D.M. - Identification of metabolites of Δ^1 and Δ^8 - tetrahydrocannabinol containing a reduced double bond. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, 29:495-7, 1978.
- 7 - KEPHALAS, T.A.; KIBUSIS, J.; MICHAEL, C.M.; MIRAS, C.J.; PAPADAKIS, D. P. - Some aspects of *Cannabis* smoke chemistry. In: NAHAS, G.G. *Marihuana chemistry, biochemistry and cellular effects*. New York, Springer-Verlag, 1976. p.39-49.
- 8 - KUPPERS, F.J.E.M.; BERCHT, C.A.L.; SALEMIN, K.C.A.; LOUSBERG, R.J.J.; TERLOUW, J.K.; HOERMA, W. - *Cannabis* XIV. Pyrolysis of cannabidiol - analysis of volatile constituents. *J. Chromatogr.*, Amsterdam, 108:375-9, 1975.
- 9 - KUPPERS, F.J.E.M.; LOUSBERG, R.J.J.; BERCHT, C.A.L.; LAVEN, A. - *Cannabis* VIII. Pyrolysis of cannabidiol. Structure elucidation of the

- main pyrolytic product. Tetrahedron, Oxford, 29:2797-9, 1973.
- 10 - LEMBERGER, L.; AXELROD, J.; KOPIN, I.J. - Metabolism and disposition of tetrahydrocannabinol in naive subjects and chronic marijuana users. Ann. N. J. Acad. Sci., New York, 191:142-54, 1971a.
 - 11 - LEMBERGER, L. & RUBIN, A. - *Cannabis*; the role of metabolism in the development of tolerance. Drug Metab. Rev., New York, 81(1):59-68, 1978.
 - 12 - SÁ, L.M. - Considerações sobre a composição química da *Cannabis sativa* L. ou maconha. Arquivos da Polícia Civil São Paulo, 39:159-66, 1982.
 - 13 - SCHOU, J.; PROCKOP, L.D.; DALHSTON, G.; ROHDE, C. - Penetration of delta 9 tetrahydrocannabinol and 11-OH-delta-9-tetrahydrocannabinol through the blood brain barrier. Acta pharmacol., Kobengon, 41:318, 1977.
 - 14 - WALL, M.E. - The in vitro and in vivo metabolism of tetrahydrocannabinol (THC). Ann. N. J. Acad. Sci., New York, 191:23-6, 1971.
 - 15 - WILLETTE, R.E., ed. - Cannabinoid assays in humans. Washington, U.S. Government Printing Office, 1976 (National Institute on Drug Abuse Research Monograph 7).
 - 16 - YISAK, W.; AGURELL, S.; LINDGREN, J.E.; WIDMAN, M. - In vivo metabolites of cannabinoil identified as fatty acid conjugates. J. Pharm. Pharmacol., London, 30:462-3, 1978.