

ENTREVISTA COM JOÃO PEDRO SILVA, INVESTIGADOR DO LABORATÓRIO DE TOXICOLOGIA DA FACULDADE DE FARMÁCIA, UNIVERSIDADE DO PORTO

# DO RISCO À NORMALIZAÇÃO: O ESTRANHO CASO DA CANÁBIS, ANALISADO CIENTIFICAMENTE NA UNIVERSIDADE DO PORTO



Acabou de ser publicado na revista *Current Opinion in Toxicology* o artigo "Medicinal cannabinoid use and the risk of developing psychoses and suicidality", da autoria de João Pedro Silva e Félix Carvalho (UCIBIO, Lab Toxicologia, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto). Este trabalho revê de forma crítica a evidência clínica, mecanística e de farmacovigilância sobre a utilização de canabinóides em contexto medicinal e o possível risco de psicoses e comportamentos suicidas. O estudo, desenvolvido em Portugal, analisa a evidência existente acerca dos perigos da prescrição de canábis terapêutica, mas um dos seus autores, João Pedro Silva, alerta também para o consumo recreativo, particularmente associado a vulnerabilidades, que obrigam a um olhar mais atento sobre o historial atual do cidadão, seja na perspetiva de diagnóstico (nomeadamente, a nível de propensão para desenvolvimento de psicoses e suicidalidade) ou de consumidor... Do risco à normalidade, é o que resulta de uma análise do ponto de vista científico, que alerta para vários riscos associados ao consumo de uma substância por muitos considerada inócua, mas que também se enraizou no quotidiano de muitos outros, sem aparentes consequências...

Algumas conclusões importantes do estudo: Produtos com  $\Delta^9$ -THC (como dronabinol, nabilona, nabiximols ou Cannabis sativa de uso medicinal) podem associar-se a efeitos neuropsiquiátricos relevantes, incluindo sintomas psicóticos e suicidalidade, sobretudo em pessoas vulneráveis (história pessoal ou familiar de doença psiquiátrica, uso prolongado ou doses elevadas). A análise de grandes bases de dados de farmacovigilância (FAERS e EudraVigilance) mostra sinais consistentes de sobrerrepresentação de relatos de psicose e suicidalidade para vários agonistas dos recetores canabinóides, reforçando a necessidade de monitorização clínica cuidadosa. Um ponto particularmente relevante diz respeito ao canabidiol (CBD): Embora o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do CBD (Epidiolex®) inclua uma advertência relativa ao risco de ideação/comportamento suicida, em linha com o alerta de classe aplicado a todos os antiepiléticos, os ensaios clínicos e os estudos de farmacovigilância disponíveis não demonstraram um aumento real do risco de suicídio associado ao CBD. Nos estudos clínicos, os efeitos adversos mais frequentemente associados ao CBD são sobretudo de natureza neurológica ligeira (como sonolência) e hepatobiliar (elevação de enzimas hepáticas), muitas vezes relacionados com a coadministração de outros fármacos antiepiléticos. Não foram descritos aumentos consistentes de eventos psiquiátricos graves ou comportamentos suicidas.

**Tivemos acesso a uma sinopse de um estudo preliminar, em que refere alguns riscos associados ao uso de canabinóides e o que me chamou mais à atenção foi o risco de suicídio e de psicoses complicadas. É verdade que estamos a falar de uma substância que, ao contrário do que se diz, não tem nada de inócua e pode ser muito danosa para a saúde dos jovens e dos consumidores?**

**João Pedro Silva (JPS)** - Sim, de facto nós fizemos um estudo, não focado somente em canábis, mas também noutros medicamentos existentes no mercado com substâncias derivadas da canábis, como, por exemplo, derivados sintéticos do THC ou até mesmo o CBD. Estamos a falar de medicamentos que estão no mercado, prescritos terapêuticamente. E, de facto, nós fizemos uma análise de dados de fármaco-vigilância, que tem em conta os relatórios, tanto de profissionais de saúde, como da indústria farmacêutica e até mesmo de pacientes, que são reunidos nesta base de dados e que reportam possíveis efeitos adversos relacionados com esses medicamentos. Anotámos também o caso da canábis, mas quando prescrita terapêuticamente. Portanto, não estamos a falar aqui a nível recreativo. E verificámos que, pelo menos a nível dos medicamentos que contêm os análogos sintéticos do THC, nabiximols e também para a canábis, parece que existirá uma propensão para induzir psicoses ou até mesmo casos de suicídio. Saliento que analisámos a probabilidade destas substâncias induzirem estes considerando apenas o uso terapêutico. Claro que se falarmos do uso recreativo, então existem já mais estudos epidemiológicos que associam também a cannabis a estes episódios...

**Mas vamos voltar ainda ao uso do medicamento. Mesmo assim, há aqui uma ideia de que o simples facto de ser um medicamento o torna menos danoso para o utilizador do que se fosse a canábis recreativa...**

**JPS** - Nenhum medicamento é complemento inócua. Nós sabemos que qualquer tipo de medicamento pode ter efeitos adversos. Quando o medicamento é lançado no mercado, tem-se em conta se os benefícios superam os efeitos adversos e, neste caso, para determinadas patologias, assume-se que os efeitos adversos não são tão graves quanto o possível benefício que se pode tirar. Temos, depois, aqui outra questão: sendo um médico a prescrever, este irá, geralmente, prescrever doses e uma frequência de administração, ajustadas de modo a tentar minimizar esses efeitos adversos. Além disso, devo salientar que estes medicamentos são geralmente prescritos em casos onde as terapêuticas clássicas se tenham mostrado ineficazes. Mas, acima de tudo, é importante que haja este controlo médico aquando da prescrição destes medicamentos.

**Estamos a falar de uma substância que, de facto, releva preocupações no estudo que estiveram a fazer... Que transtornos psiquiátricos são esses os causados pelo uso da canábis?**

**JPS** - Os principais transtornos psiquiátricos da canábis variam conforme dose, frequência de uso, idade, potência do THC e vulnerabilidade individual. Existem vários transtornos psiquiátricos já descritos, nomeadamente a nível recreativo. Quando se fala do uso recreativo, já existem estudos epidemiológicos que dizem, por exemplo, que o consumo frequente de canábis pode aumentar até 4 vezes o risco de psicoses, comparativamente com não consumidores. Este será aquele efeito adverso mais comum e que, em muitos casos, até pode desenvolver para a esquizofrenia. Além disso, o consumo de canábis encontra-se muitas vezes associado, por exemplo, a ansiedade e ataques de pânico, confusão mental, perturbações cognitivas e de memória, paranoia e alterações de percepção, assim como já se observou que tem impacto a nível do desenvolvimento cerebral. Ultimamente, tem-se falado cada vez mais da possível associação também ao risco de suicídio e de ideação suicida. Embora neste caso ainda exista muito pouca informação, mesmo a nível do consumo recreativo e muito menos a nível do terapêutico, mas são esses os principais.

**Há uma ideia nos jovens de que a canábis é, entre todas as drogas, a melhor. É melhor, de facto, do que as outras, isto falando obviamente em danos e efeitos adversos?**

**JPS** - Não me parece que possamos falar de drogas melhores ou piores. Todas as drogas têm efeitos adversos, alguns bastantes graves e que por vezes dependem não da droga em si, mas, por exemplo, das doses, da forma como é consumida ou da vulnerabilidade individual. E a canábis também tem os seus efeitos adversos. Falei primariamente dos que ocorrem ao nível do sistema nervoso central, mas pode também causar efeitos adversos noutros sistemas, como por exemplo a nível do sistema cardiovascular, respiratório, hepático, digestivo ou renal. Ou seja, quase todos os sistemas do nosso organismo podem ser afetados pela canábis. Portanto, não podemos dizer que é segura. E não está livre também de causar dependência. Portanto, existe um risco muito sério associado à própria canábis.

**A dependência adquire-se com muita facilidade pelo uso da canábis? Muita gente pensa: eu consumo canábis, mas não sou dependente, não sou um toxicodependente. Mas o que nós vemos é que as pessoas que consomem canábis têm que continuar a fazê-lo e diria que a maioria o faz diariamente. Porquê?**

**JPS** - Precisamente porque a canábis afeta as regiões do cérebro que acabam por modular essa necessidade de voltar a consumir.

O nosso cérebro tem um “sistema de recompensa”, que, quando ativado, por exemplo, pelo THC presente na canábis, causa a libertação de dopamina, uma substância ligada à sensação de prazer e bem-estar, dando essa sensação a quem consome a canábis. Por outro lado, pode ocorrer um fenómeno de tolerância, em que o cérebro acaba por se adaptar à presença de THC e naturalmente começar a produzir menos dopamina, dando cada vez menos essa sensação de prazer e bem-estar e, em alguns casos, causar sintomas de abstinência, como por exemplo, irritabilidade ou ansiedade. Isso leva, por sua vez, a que o indivíduo acabe por sentir a necessidade de voltar a consumir.

Portanto, a canábis é propícia para causar essa dependência. Há outro fator que é importante também referir, não só a nível da dependência, mas mesmo a nível dos efeitos adversos que referi anteriormente, que é a própria propensão individual, a nível genético, por exemplo, para o indivíduo desenvolver esse tipo de efeitos adversos. Um indivíduo pode ter maior propensão para desenvolver dependência, ou psicoses, por exemplo, e não o saber, e o consumo da droga pode vir a agravar depois, tanto esses efeitos adversos como a própria dependência. E isso pode também acontecer quando falamos da canábis medicinal. Daí que é importante conhecer o histórico de saúde do indivíduo, antes de administrar este tipo de medicamento.

**Falou num contexto que gostaria de perceber, relacionado com o fator genético. Consideremos dois irmãos: um é consumidor de canábis e o outro não é. Alguma explicação para isso? É genético ou não é genético?**

**JPS** - A componente genética não terá grande influência no início do consumo de canábis, embora possa aumentar a vulnerabilidade do indivíduo a esta. Por exemplo, ter ou não uma maior tendência para experimentar sensações novas, uma maior sensibilidade à sensação de prazer e bem-estar produzido pela canábis, ou uma maior ou menor tendência para desenvolver determinado tipo de efeitos adversos.

Em termos de início de consumo, eu diria que existem outros fatores mais importantes. Por exemplo, as questões sociais são muito importantes: os grupos de amigos, as experiências de vida ou até as diferentes percepções de risco. E no final, a decisão de consumir é sempre individual, ou seja, um irmão até pode ter maior vulnerabilidade genética, mas nunca experimentar e o outro pode ter menos vulnerabilidade, mas começar a consumir, por exemplo, por curiosidade ou pressão social. Depois, o que pode acontecer ou o que resulta desse consumo, aí sim pode haver aqui



um efeito para genético ou não, mas não é tão fácil assim de se saber...

**Existem pessoas que afirmam que a canábis é menos danosa do que o tabaco, pelo menos não causa o cancro. E refiro apenas um dos argumentos dos defensores do uso da canábis recreativa... No entanto, percebemos que a canábis é fumada com tabaco misturado. Onde é que está a verdade, no meio disto?**

JPS - Quando falamos em tabaco, sabemos que temos milhares de substâncias tóxicas, muitas das quais são cancerígenas, e algumas que nem se encontram muito bem caracterizadas em termos toxicológicos. Com a canábis, acontece algo semelhante, temos mais de 500 compostos, em que nem todos são canabinídeos, e que na sua maioria também não estão caracterizados toxicologicamente, ou seja, podem causar ou não algum tipo de dano. Se pensarmos no exemplo do cancro, certamente associamos mais o tabaco a esse tipo de patologia, comparativamente à canábis. No caso da canábis, essa evidência não é muito clara, parece existir algum risco da canábis poder induzir alguns tipos de cancro, mas os estudos são, na sua maioria, inconclusivos. De salientar, no entanto, que a canábis, quando fumada, pode produzir alguns compostos carcinogénicos também presentes no tabaco. Além disso, ainda que a canábis possa estar menos associada do que o tabaco a cancro, está associada a outros efeitos adversos, mais relacionados com a saúde mental, tal como referi anteriormente. Mas falou de algo muito importante, que, na prática, uma grande parte dos consumidores mistura canábis com tabaco. Ao fazê-lo, esses indivíduos estão a combinar substâncias do tabaco com as da canábis, ou seja, no fundo a combinar os riscos das duas substâncias. Ou seja, a questão não é saber qual é melhor ou pior, é perceber que nenhuma é inofensiva, e que misturá-las soma riscos, não os anula.

De referir ainda que, muitas vezes, a nível recreativo, os indivíduos adicionam ainda outras substâncias a

essas misturas. E estou a pensar, por exemplo, em canabinóides sintéticos, que têm muito maior potência que o THC e vão causar efeitos psicoativos mais pronunciados. Mas, por outro lado, também vão causar efeitos adversos muito mais graves. Portanto, todas estas combinações, vão aumentar os riscos associados ao consumo destas substâncias.

**O que falta para informarmos os jovens das consequências do consumo de canábis?**

JPS - Eu diria que existe bastante informação disponível sobre as consequências do consumo de canábis, mas apesar disso continua a existir uma falsa percepção de que esta é segura. Aliás, um dos últimos relatórios da Organização Mundial de Saúde sobre o consumo mundial de drogas, referia precisamente a elevada percentagem de indivíduos que teriam essa falsa percepção de segurança da canábis. Ou seja, talvez não seja propriamente uma questão de não existir informação, mas desta não passar de uma forma eficaz. Por isso, o que é que falta? Talvez tentar mostrar realmente os riscos sérios associados ao consumo de canábis, de modo a combater essa falsa percepção. Por exemplo, usando uma linguagem simples, direta e adequada ao público-alvo, explicando os riscos reais, quais os grupos de risco, e o porquê de existir esse risco, de forma credível, ou seja, sustentada em dados de estudos credíveis que demonstrem os riscos reais do consumo de canábis. É importante que um jovem consumidor perceba que pertence a um grupo de risco por estar numa fase da vida em que o seu cérebro está em desenvolvimento e, como tal, mais vulnerável aos efeitos de substâncias que atuem no cérebro, como é o caso da canábis. E, acima de tudo, que essa maior vulnerabilidade pode resultar em repercussões a nível de saúde mental bastante graves.

De lembrar que, no caso do tabaco, por exemplo, foi necessário começar a colocar nos maços aquelas imagens dos efeitos que poderia ter, para que os consumidores tivessem uma maior noção dos riscos.

Claro que, a nível social, existem depois várias dinâmicas que influenciam o consumo de canábis e, como tal, torna-se importante conhecer o contexto que leva a esse consumo, de modo a se perceber melhor qual poderá ser o tipo de intervenção mais eficaz.

**Uma das dinâmicas com que nos temos vindo a deparar prende-se com alguns membros da sociedade que apelam à legalização da canábis, afirmando que, se a canábis fosse legalizada, não faria tanto mal. É verdade? Legalizada ou não legalizada a canábis deixa de ser inócua ou passa a ser inócua?**

**JPS** - Não, claro que nunca deixa de ser inócua só por estar legalizada. São questões completamente diferentes. Os riscos associados ao consumo estão lá e, não vão deixar de existir só por a canábis ser legal.

**Quer dizer que a legalização não resolve o problema da saúde dos consumidores?**

**JPS** - Não, não, isso não.

**Outra dúvida que tenho, também, é saber se a canábis, enquanto droga recreativa, é a droga de iniciação para as outras drogas.**

**JPS** - Pode ser, por ser de fácil acesso, por existir a tal falsa percepção de segurança de que falámos há pouco, pode ser uma porta entrada depois para outro tipo de droga... Também há quem diga que o próprio tabaco pode servir de iniciação, uma vez que alguns fumadores de tabaco acabam, por curiosidade, por também experimentar canábis. Mas não quer dizer que seja algo “automático”, ou seja, por alguém consumir canábis, não quer dizer que vá iniciar-se em drogas mais pesadas.

**Portanto, o que me acaba de dizer é que não existem drogas boas, nem drogas más, nem drogas pesadas, nem drogas leves. Como é que acabamos com este mito?**

**JPS** - Informação, eu diria informação. Informação nas escolas, a nível da sociedade. E acima de tudo, clareza e eficácia na mensagem. Lá está, é importante começar desde cedo, junto dos adolescentes, e ao mesmo, em adultos e jovens adultos, que consideram que o consumo de canábis não faz mal, que não é bem assim e mostrar porquê.

**O que destacaria deste estudo que fez?**

**JPS** - Precisamente aquilo que referi há pouco, que mesmo quando administrados de forma medicamente assistida, a canábis e alguns canabinoides, como os tais agonistas dos recetores canabinoides (por exemplo, dronabinol, nabilona), que são usados, por exemplo, para o tratamento de náuseas associados à quimioterapia, apresentam uma elevada probabilidade para promoverem psicoses e suicidalidade. Mas é importante, realmente, perceber que estes efeitos podem existir, assim como é importante conhecer o histórico, a nível de possíveis doenças ou propensão para desenvolver esse tipo de patologias, do indivíduo, de modo a que o médico possa fazer uma prescrição mais informada e tentar que não ocorra esse tipo de efeitos adversos. Além disso, algo que também observamos é que existem muito poucos estudos, nomeadamente, estudos

clínicos, devidamente controlados e randomizados, que possam ajudar a esclarecer a correlação entre a canábis, canabinoides e este tipo de efeitos adversos. Mesmo a nível de outras aplicações, para as quais o Infarmed aprovou o uso terapêutico de formulações à base de canábis, verifica-se que não existe uma evidência assim tão clara, de que este tipo de formulações possa realmente trazer algum benefício a nível dessas patologias.

**Um medicamento é uma droga sintética... A canábis que estudou é sintética?**

**JPS** - Não necessariamente, nem todos os medicamentos são sintéticos. No nosso estudo, analisámos uma base de dados de farmacovigilância por produtos existentes no mercado que vão desde o dronabinol e a nabilona (que sim, correspondem a uma versão sintética do THC) a produtos naturais, como o CBD ou a própria cannabis sativa.

**Haverá assim tantos medicamentos que justifiquem as tantas plantações que temos espalhadas no país para o uso, digamos, da canábis como medicamento?**

**JPS** - Que eu tenha conhecimento, em Portugal, só o Sativex está aprovado. A nível da FDA, nos Estados Unidos, existe a Nabilona e o Dronabinol, mas, lá está, são sintéticos. Existe o Epidiolex para tratamento de convulsões em crianças com idades superiores a 2 anos e penso que não haveria mais nenhum. Em Portugal, têm ainda surgido algumas formulações à base de canábis aprovadas pelo Infarmed. Portanto, de facto, aprovados, não existem muitos.

**Quer dizer que temos uma plantação, ou seja, uma oferta superior à procura, no caso concreto...**

**JPS** - Se falamos de medicamentos, mas depois as diferentes partes da planta podem servir outros fins, para outros tipos de indústria, não só para fins medicinais. E existe um mercado para esses produtos fora de Portugal que, de certo modo, acaba por justificar a existência de várias plantações, visto que uma grande parte é exportada. Acrescentaria apenas que existe muito pouca informação, a nível clínico, sobre o possível risco-benefício do uso de canábis medicinal. Ou seja, antes de se tomarem decisões, seja políticas, seja terapêuticas, é necessário fazer mais investigação na área e estudos clínicos, devidamente controlados e randomizados, que nos possam realmente ajudar a esclarecer esta situação.