

APLICAÇÕES CLÍNICAS OFTALMOLÓGICAS DOS DERIVADOS DA PLANTA *CANNABIS SATIVA*: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Clinical ophthalmic applications of Cannabis sativa derivatives: a literature review

Suzy Moura Trindade Viana¹, Poliana Ferreira Vieira², Barbara Elis de Araujo³, Karina Cristina Santos Lopes de Moraes⁴, Bruna Cardoso Santos⁵, Benedito Antônio de Sousa⁶

RESUMO

O Consumo da planta *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, data de 4.000 a.C., sendo que o seu uso recreativo é bastante difundido ao redor do mundo. A utilização da planta para fins medicinais, embora também tenha sido evidenciada há milhares de anos, só tem sido estudada e permitida em alguns países há pouco tempo. O sistema endocanabinoide do corpo humano, com seus receptores e substâncias que o ativam tem sido amplamente pesquisado. Recentemente foi descoberto que o mesmo está presente em quase todos os tecidos oculares, fato que pode auxiliar no tratamento de doenças oftalmológicas como o glaucoma, tanto pelos seus efeitos nas estruturas anatômicas da câmara anterior do olho, quanto por suas alterações dos níveis de glutamato, substância envolvida na fisiopatologia da doença. Existem ainda estudos que indicam o uso de derivados da planta como co-fármacos para o tratamento do glaucoma. No entanto, existem efeitos adversos relacionados ao uso do canabidiol, mais perceptíveis na utilização da maconha no fumo, sendo descritos principalmente alterações oculares como hiperemia conjuntival e opacificação da córnea. Entretanto, os dados disponíveis sobre as interações medicamentosas dos derivados da *Cannabis sativa*, bem como os efeitos adversos que ela pode causar em seu uso ocular, ainda não foram totalmente esclarecidos, necessitando-se de novos estudos e ensaios clínicos para aprovar o uso regular destas substâncias no tratamento das doenças oftalmológicas.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*, oftalmologia, glaucoma.

ABSTRACT

The consumption of the Cannabis sativaplant, popularly known as marijuana, dates back to 4.000 BCand its recreational use is widespread around the world. The use of the plant for

¹ Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília.

² Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília.

³ Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília.

⁴ Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília.

⁵ Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília.

⁶ Especialista em Oftalmologia, Mestre, Docente do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília.

medicinal purposes, although it has also been evidenced thousands of years ago, has only been studied and allowed in some countries recently. The endocannabinoid system of the human body, with its receptors and activating substances, has been extensively researched. More recently, it has been found that the endocannabinoid system is present in almost all eye tissues, a fact that may aid in the treatment of ophthalmic diseases such as glaucoma, both for its effects on the anatomical structures of the anterior chamber of the eye and for its changes in glutamate levels, which are known to be involved in the pathophysiology of glaucoma. Thus, there are studies that indicate the use of the plant's derivatives as co-drugs for the treatment of glaucoma. However, there are adverse effects related to the use of cannabidiol, more noticeable when smoking marijuana, being mainly described as conjunctival hyperemia and corneal opacification. Nevertheless, available data on drug interactions of Cannabis derivatives, as well as the adverse effects it can cause on their ocular use, are still scarce, requiring further studies and clinical trials in order to be able to approve their regular use in the treatment of eye diseases.

Key words: Cannabis sativa, ophthalmology, glaucoma.

INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* (CS), popularmente conhecida como maconha (MC), é cultivada há milhares de anos, havendo relatos de sua utilização desde 4.000 a.C. na China, onde era usada para fins medicinais. Foi explorada há mais de um milênio como matéria prima para fabricação de tecidos e de cordas. Na Índia, essa planta era utilizada pelo povo hindu na promoção da meditação e como tratamento para diversas afecções, como disenteria, febre, tosse seca, disfunções oftalmológicas e insônia. Nos dias de hoje, na Índia, a CS é considerada um presente de Deus para o homem, sendo consumida em grandes quantidades na forma de bebida ou de bolinhos. Na Europa, só foi

introduzida no século XIX, trazida por dois médicos da tropa de Napoleão Bonaparte durante a invasão ao Egito. Tais médicos recolheram amostras da planta com a finalidade de estudá-las posteriormente. O psiquiatra francês Moureau de Tours, estudou em si mesmo os efeitos da CS, com relatos de sua ação no sistema nervoso central (SNC).¹

No restante do Ocidente a planta foi introduzida por Tours e pelo médico Irlandês Schaughnessy, os quais começaram a utilizá-la para tratar doenças infecciosas, tais como a raiva, o tétano e a cólera. Tornou-se popular na Europa a partir do início do século XIX, quando passou a ser usada para fins recreativos, devido aos seus efeitos no SNC, como já

descrito por Moureau de Tours. Nos Estados Unidos da América (EUA), a prática de fumar a CS chegou pela fronteira com o México e se espalhou pelo sul do país. Com o relato de agressividade causada pelo seu fumo, sua utilização passou a ser regulada por uma lei federal nesse país. Esta determinava sua utilização apenas para fins medicinais, com a necessidade de prescrição por médicos. Sendo uma das drogas mais utilizadas para fim recreativo, com estimativas de seu uso por 178 milhões de pessoas com idades entre 15 e 64 anos, é consumida nas diversas regiões através da inalação, do uso tópico, sublingual e na preparação de alimentos. A partir dos anos 1960, a utilização para fins recreativos se tornou um movimento rebelde e, desde então, cada país tem suas próprias leis, alguns proibindo expressamente sua utilização, enquanto outros permitem seu uso recreativo e/ou medicinal: A Holanda, por exemplo, permite seu uso livremente.^{1,2}

A CS faz parte da família *Moraceae* e da ordem das *Urticales*, e apresenta tanto pés machos quanto fêmeas, sendo que este último possui canabinóides (CN) em maior quantidade. Os CN são as substâncias causadoras das alterações psíquicas advindas da planta. Seu princípio ativo é o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC), cuja concentração varia de acordo com a região da planta, tendo menor

concentração nas folhas, flores e pequenos talos (1-5%) e maior concentração no óleo oriundo da extração da resina (50% ou mais). Há relatos do cultivo da CS pelo mundo todo, com destaque para as áreas de clima temperado e quente, principalmente na Ásia, América e África.¹

A CS é uma das drogas mais consumidas mundialmente, o que transformou seu uso abusivo em um problema de saúde pública, principalmente no que se refere à população jovem, visto que esses começam a utilizá-la, sobretudo, devido à influência de amigos e curiosidade quanto a seus efeitos. Vários estudos apontaram a incidência do consumo maior no público masculino; entretanto, o maior tempo de consumo é atribuído ao sexo feminino, não havendo diferença quanto a classe social. Segundo Ribeiro (2014), estudos têm demonstrado consequências negativas quanto ao consumo da droga para fins recreativos, principalmente devido ao seu potencial alucinógeno, que pode ocasionar um estado violento no indivíduo, causando problemas na sua atmosfera familiar e também dependência química.

Cerca de 1,5 milhões de pessoas consomem CS diariamente no Brasil, de acordo com o II Levantamento Nacional de Alcool e Drogas (2014). Esse estudo aponta, ainda, que o uso é cerca de três vezes maior entre homens em relação ao

sexo feminino. O uso frequente é feito por 3 milhões de pessoas entre a população adulta e por cerca de 470 mil adolescentes. Mais do que 60% dos usuários experimentaram a droga antes dos 18 anos de idade, cerca de um terço dos usuários adultos são dependentes, enquanto dentre os adolescentes a dependência é de 10% entre os usuários. Apesar do uso relevante, o Brasil não está entre os países com maiores índices de uso de CS: 3%, enquanto que os EUA apresentam taxas de consumo de 10%.

No Brasil, desde 2014, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) permite a importação em caráter de excepcionalidade de medicamentos a base de canabidiol para uso próprio, desde que através de prescrição de profissional de saúde habilitado e para tratamento médico (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017). Nos EUA, o *Food & Drug Administration* (FDA) até o momento não aprovou um pedido de comercialização de *Cannabis sp.* para o tratamento de qualquer doença ou condição, entretanto aprovou um medicamento derivado da *Cannabis sp.* e três medicamentos relacionados à *Cannabis sp.* Esses produtos aprovados, assim como o que ocorre no Brasil, só podem ser adquiridos com receita médica de um fornecedor de serviços de saúde licenciado (US Food & Drug Administration, 2018).

O sistema endocanabinóide

Observações precoces dos efeitos do THC sugeriram que este fosse o principal agente psicoativo componente da planta *Cannabis*. Estudos com animais evidenciaram a existência de um receptor canabinoide, o receptor canabinoide 1 (CB1), e mais tarde confirmou tratar-se de um receptor acoplado à proteína G, encontrado com altos níveis de expressão no SNC e, em menor densidade, em tecidos neurais periféricos e outros. O receptor canabinoide 2 (CB2) foi identificado logo a seguir e está relacionado principalmente com tecidos associados ao sistema imunológico. Os receptores CB1 e CB2 são membros da família da rodopsina de receptores acoplados à proteína G. O sistema endocanabinoide (SEC) consiste desses receptores e dos endocanabinóides como anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2AG), além de enzimas que os sintetizam e enzimas que os degradam ou os transformam.³

Os endocanabinóides dividem-se em amidas e ésteres, que são sintetizados e hidrolisados através de vias distintas. As evidências sugerem que o precursor do AEA seja um componente fosfolipídico menor, a N-araquidonoilfosfatidiletanolamina, que é hidrolisada por uma fosfolipase D seletiva

(NAPE-PLD). Existem três enzimas identificadas que são capazes de hidrolisar AEA: hidrolase de amida de ácidos graxos (FAAH), hidrolase de amida de ácidos graxos-2 (FAAH-2) e N-aciletanolamina amidase (NAAA), permitindo a geração de ácido araquidônico e etanolamina. A FAAH está associada a membranas intracelulares, enquanto FAAH-2 se associa a gotículas lipídicas e NAAA é uma enzima lisossomal.^{3,4,5}

O endocanabinoide 2AG, um éster, é sintetizado a partir de uma sinalização pelo 1,2-diacilglicerol, presente em todas as células, gerado pela atividade da fosfolipase C. A enzima diacilglicerol lipase tem uma localização pós-sináptica nas espinhas dendríticas. A análise de cérebro de camundongos identificou que a hidrólise de 2AG é mediada primariamente pela monoacilglicerol lipase (MGL), embora outras hidrolases também possam metabolizar 2AG em menor grau (< 10%). MGL é uma enzima predominantemente citosólica que pode se associar a membrana plasmática.³

A sinalização endocanabinoide é determinada pelo equilíbrio entre produção e degradação. Endocanabinoides são derivados do ácido araquidônico obtido após a hidrólise de fosfolípidos. Além de metabolizar o ácido araquidônico, evidências sugerem que a ciclooxigenase-2 (COX-2) também pode metabolizar

diretamente AEA e 2AG, transformando-os em prostaglandinetanolamidas (prostamidas) e ésteres de prostaglandina gliceril, respectivamente.^{5,6} De fato, a afinidade e a eficácia do metabolismo do 2AG pela COX-2 é comparável com a do ácido araquidônico. A não-seletividade da COX-2 entre o ácido araquidônico e o 2AG ressalta a interconectividade do SEC e do sistema eicosanoide.⁶

O sistema endocanabinoide no olho

O SEC está presente na maioria dos tecidos oculares, incluindo tecidos da câmara anterior, responsáveis pela manutenção da pressão intraocular (PIO), e na retina. Os endocanabinoides 2AG e AEA são encontrados em todo o olho, com exceção do cristalino. CB1 é expresso no corpo ciliar, na malha trabecular, no canal de Schlemm e na retina.⁵ Estudos de Panahi *et al.* (2017) indicam que o CB2 está presente na retina, mais especificamente em células do epitélio pigmentar, e pode contribuir para a função visual normal.

Vários receptores não canabinoides podem ser alvos de endocanabinoides e também foram localizados no olho. O receptor de potencial transiente vaniloide tipo 1 (TRPV1), um alvo de AEA, é expresso na retina. O GPR18 é um receptor relacionado aos canabinoides que

é ativado por N-araquidonoilglicina (NAGly), um metabólito de AEA. GPR18 foi localizado na córnea, íris e retina.^{5,6}

Mecanismos de ação dos canabinóides

Ambos os receptores de canabinóides, CB1 e CB2, são receptores acoplados à proteína G. Canais retificadores de potássio regulados pela proteína G (GIRKs) são afetados por ativação do receptor CB1, que interage com vários canais iônicos. A ativação do receptor CB1 leva à inibição da liberação de neurotransmissor, principalmente através da ativação de canais de potássio e inibição de canais de cálcio dependentes de voltagem. Além disso, os receptores CB1 inibem a atividade da adenilil ciclase e ativam as quinases reguladas por sinal extracelular. O receptor CB2 tem um padrão de sinalização semelhante ao receptor CB1, promovendo tanto a inibição da atividade da adenilil ciclase, quanto a estimulação da atividade das quinases reguladas por sinal extracelular. No entanto, o receptor CB2 não se liga a canais iônicos na expressão recombinante. Ademais, receptores de canabinóides regulam a transdução de sinal através de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) e inibem a produção da enzima óxido nítrico sintase induzível, o que é crítico para seu papel anti-inflamatório e efeitos neuroprotetores.^{3,6}

PANAHI *et al.* (2017) também afirmam que os canabinóides modulam a liberação de vários neurotransmissores na retina, como dopamina, glutamato, ácido gama-aminobutírico (GABA) e noradrenalina, o que seria útil no tratamento do glaucoma, já que níveis elevados de glutamato foram detectados no vítreo de glaucomatosos e a excitotoxicidade induzida pelo glutamato tem sido sugerida como tendo um papel fundamental na fisiopatologia da doença.⁴

A ativação do CB1 pela AEA ou pela CP 55.940, um canabinoide sintético, ou a inibição da quebra da AEA leva à contração dos músculos ciliares, que é um fenômeno conhecido por promover a drenagem do humor aquoso. Administração sistêmica ou tópica de canabigerol ou THC aumentam a dimensão do canal de Schlemm e facilitam a excreção do humor aquoso. A ativação da quinase-metaloproteinase P42/44 utilizando éter noladin (agonista endocanabinoide) aumenta a esfericidade das células da malha trabecular e reduz a produção de fibras de estresse de actina e a adesão focal. Canabinóides não psicotrópicos, como o dexamabiol (HU-211), o canabidiol anormal (abn-CBD) e o cannabigerol-dimetil heptilo (CBGDMH) podem diminuir a PIO independente dos receptores CB. Esses achados destacam o potencial efeito terapêutico dos

canabinoides na redução da PIO. Potanto, a ativação do CB1 nos vasos sanguíneos ciliares pode causar vasodilatação e reduzir a produção de humor aquoso.⁶

O tratamento do epitélio não pigmentado do corpo ciliar com THC, AEA e o seu análogo estável metanandamida aumenta a expressão de COX-2 na cultura de células, aumentando a quantidade de prostaglandina E2 e metaloproteinases. Esses mediadores desempenham um papel nas vias de fluxo do humor aquoso e, portanto, na regulação da PIO. Logo, sugere-se que a redução da PIO pelos canabinoides possa ser mediada através dos receptores CB, bem como da ativação das ciclooxigenases.⁶

Indicações e modo de administração

As terapias alternativas estão sendo muito utilizadas na sociedade atual e tem se difundido na medicina. Com relação à oftalmologia, o uso dos canabinoides está inserido no tratamento do glaucoma, tanto para efeitos hipotensores oculares, quando para neuroproteção.⁷

Em outro estudo, os voluntários receberam THC ou óleo mineral leve, aplicado topicamente quatro vezes ao dia durante uma semana. Nos 23 voluntários que completaram o estudo, não houve diferença na PIO do grupo que recebeu o tratamento com 1% de THC do grupo controle, sendo evidenciado que a baixa

biodisponibilidade intraocular dessa molécula lipofílica pode ser resolvida com nova formulação.⁷

A administração intravenosa do componente ativo primário da CS, tetraidrocanabinol, delta 8-tetrahydrocanabinol (D8-THC), ou 11-hidroxi-delta 9 tetrahydrocanabinol (11-OH-THC), diminuiu substancialmente a pressão intraocular em adultos saudáveis, enquanto que o canabinol e o beta-hidroxi-tetra-hidro-canabinol (β -OH-THC) tiveram pouco ou nenhum efeito na pressão intraocular.⁷

Três canabinoides sintéticos também foram testados: BW29Y, BW146Y e nabilone. Quando administrados oralmente a pacientes com PIO elevada, BW146Y e nabilona foram eficazes no tratamento de glaucoma tanto quanto ingerir THC ou fumar a MC, com duração curta de ação. A BW29Y foi ineficaz.⁷

Um ensaio cruzado muito pequeno avaliou 6 participantes que fizeram o uso do THC(5mg), canabidiol (20mg), canabidiol (40mg) em spray oral e placebo. Nele não foi evidenciada diferença significativa entre o grupo placebo e os que fizeram o uso do medicamento em medidas de pressão intraocular em pacientes com glaucoma.²

Em um estudo não randomizado, feito com 9 pacientes, estes foram tratados

com MC inalada ou cápsula de D9-THC a cada 4 horas. Todos mostraram efeito benéfico do tratamento na redução da PIO, porém 7 desenvolveram tolerância e perderam o efeito do tratamento.⁶

Em outro estudo realizado com homens entre 18-30 anos de idade, que fumaram MC (12mg D9-THC), foi observada redução da PIO em 80 min. Em outro estudo realizado com 10 voluntários saudáveis entre 20-30 anos de idade que utilizaram por via intravenosa 0,022 ou 0,044 mg/kg de DIO-THC, evidenciou-se redução da PIO em 9 pacientes com doses baixas e em todos os pacientes com doses altas.⁶

Em experimentos clínicos realizados com 256 pacientes glaucomatosos que faziam uso do fumo da MC, (1-4% D9 -THC) ou 5-9 mg oral D9 -THC, a maioria apresentou redução da PIO associado ao uso de terapias convencionais para tratamento do glaucoma. Em outro estudo, 32 pacientes que apresentavam diagnóstico de glaucoma utilizaram BW29Y (5 ou 10 mg) ou BWI46Y (4, 8, ou 12 mg), sendo que a BW29Y foi ineficaz na redução da PIO e a BE146Y apresentou redução da PIO, porém foi associada a muitos efeitos colaterais.⁶

Interações medicamentosas

Não há informações suficientes sobre as interações medicamentosas

envolvendo os derivados da CS. Não se sabe sobre interações droga-veículo, teratogenicidade, carcinogenicidade e penetração no leite materno em relação ao uso destas substâncias.⁷

O THC é metabolizado pelas enzimas CYP2C9 e CYP3A4. Pacientes metabolizadores lentos da CYP2C9 têm apresentado concentrações plasmáticas de THC três vezes maiores em relação aos metabolizadores rápidos. Assim, baseado em estudos moleculares, o uso concomitante de inibidores da CYP2C9 e MC promoveria o aumento da concentração plasmática de THC. Inibidores da CYP2C9 que podem interferir diminuindo a eliminação do THC, de acordo com o raciocínio proposto, incluem amiodarona, cimetidina, cotrimoxazol, metronidazol, fluoxetina, fluvoxamina, fluconazol e voriconazol.⁸

O cetoconazol, um inibidor da CYP3A4, tem sido descrito por aumentar o pico de concentração plasmática e área sob a curva de concentração-tempo do THC para 1,2 e 1,8, respectivamente. Com o uso de outros inibidores desta enzima, incluindo claritromicina, eritromicina, ciclosporina, verapamil, itraconazol, voriconazol e boceprevir, poderia esperar-se aumentos similares na concentração de THC. De modo inverso, a rifampicina, indutora da CYP3A4, tem sido relatada

como redutora dos níveis plasmáticos de THC de 20% a 40%.⁸

O canabidiol é metabolizado pelas enzimas CYP3A4 e CYP2C19. Similarmente ao THC, o cetoconazol foi relatado como uma droga que aumenta a concentração plasmática de canabidiol em cerca de duas vezes, enquanto a rifampicina reduz os níveis em 50% a 60%. Outros inibidores e indutores da CYP3A4 têm efeitos esperados na concentração plasmática de canabidiol se coadministrados. O omeprazol é um modesto inibidor da CYP2C19 e não alterou a concentração plasmática de canabidiol em um estudo.⁸

Efeitos da MC em outras drogas em estudos *in vitro* indicam que o THC e o cannabidiol têm limitada habilidade de inibir a atividade das enzimas da família CYP450. Há um caso relatado de aumento na resposta à varfarina em pacientes que fumam MC 4-5 vezes por semana. Com o uso da MC fumada, mas não por via oral, tem sido demonstrado que ela aumenta o metabolismo de teofilina e da clorpromazina, com redução por volta de 50% na concentração plasmática destes fármacos. Acredita-se que isso ocorra pela indução da CYP1A2.⁸

Por fim, interações farmacodinâmicas são esperadas entre MC e fármacos simpaticomiméticos (taquicardia e hipertensão arterial),

depressoras do SNC (ataxia e sonolência) e drogas com efeitos anticolinérgicos (taquicardia e sonolência). (HORN e HANSTEN, 2014).

São necessários estudos adicionais; entretanto, pacientes que fazem uso de THC devem ser orientados a evitar drogas que alteram a atividade da CYP3A4 e CYP2C9. A frequência de fumo superior a duas vezes por semana induz a atividade da CYP1A2.⁸

Efeitos adversos

A substância Δ^9 -THC é o principal componente psicoativo da CS. Sua ação induz o aumento dos níveis de dopamina no SNC, provocando alucinações, paranoia, alterações nos sentidos, lentificação do raciocínio, alterações de humor e dificuldade de memorizar e aprender. Além disso, o uso de MC pode provocar hiperemia conjuntival, comprometimento do sistema imunológico e da coordenação motora e alterações pulmonares semelhantes ao enfisema. Quando fumada, a MC pode aumentar o risco de câncer nas vias aéreas e tem potencial teratogênico. Deve-se, portanto, ter cuidado ao prescrever a MC para pacientes com história de doença psiquiátrica, abuso de substâncias e doença pulmonar obstrutiva crônica.⁹

A emergência mais comum causada pela ingestão de MC é o ataque de pânico. Outros efeitos adversos comuns incluem tontura, boca seca, náusea, desorientação, euforia, confusão, sedação, aumento da frequência cardíaca e problemas respiratórios. Aproximadamente um em cada 10 usuários adultos de MC desenvolve um vício, com taxas mais altas relatadas em adolescentes. Também foi demonstrado que o uso dessa droga aumenta o risco de transtornos psicóticos. O uso a longo prazo também tem sido associado à doença periodontal, ao parto prematuro e à maior frequência de crise de dor em pacientes com doença falciforme. O uso crônico também foi bem documentado como causa da síndrome da hiperêmese canabinoide. Essa síndrome é caracterizada por episódios recorrentes de náusea e vômitos aliviados por banhos quentes. Estudos mostraram que os adolescentes que usavam MC tinham uma probabilidade significativamente menor do que seus colegas que não usavam de terminar o ensino médio ou obter um diploma, e eram mais propensos a desenvolver dependência, usar outras drogas ou tentar o suicídio. A MC também mostrou piorar alguns casos de depressão, transtornos de ansiedade e esquizofrenia pré-existente. O uso de MC também tem sido associado a reações psicóticas agudas

reversíveis, bem como 24% dos novos casos de psicose em adolescentes.¹⁰

Há poucas informações disponíveis sobre contraindicações a derivados farmacêuticos da *cannabis* e *cannabis* medicinal. Contraindicações conhecidas ao uso de dronabinol, um sintético do THC, inclui hipersensibilidade à droga, alergia a canabinoides/proprilenoglicol/óleo de menta, assim como o uso de ritonavir, pois, pode levar à toxicidade. Contraindicações médicas são as doenças cardiovasculares, arritmias, hipertensão arterial mal controlada, insuficiência cardíaca severa, histórico de desordem psicótica, pacientes menores de 8 anos, grávidas e lactantes. Um estudo apontou que a MC pode piorar uma doença cardíaca preexistente, aumentando o risco de ataque cardíaco com o uso através do fumo.¹⁰

Os efeitos adversos mais relatados com o uso de canabinoides são tontura, boca seca, náusea, fadiga, sonolência, desorientação, euforia, vômito, diarreia, depressão e astenia. Há relatos menos comuns de alucinação, dispneia, paranoia, psicose e convulsão.²

Em relação às alterações oftalmológicas, os efeitos dos canabinoides diretamente na retina podem causar distúrbios na função visual. Outros efeitos adversos incluem hiperemia conjuntival, midríase, quemose, opacificação da

córnea, neurotoxicidade, diplopia, fotofobia, nistagmo e blefaroespasma.⁶ Um estudo apontou aumento significativo do diâmetro de arteríolas da retina em usuários de MC em relação ao grupo controle.¹¹ Outro estudo observou significativa queda na quantidade de células endoteliais na córnea de pacientes que faziam uso corriqueiro de MC.¹² Análise com eletrorretinograma mostrou disfunção de células ganglionares da retina de pacientes que fazem uso regular de MC.¹³ Há um relato de caso de infarto macular hemorrágico unilateral após uso recreativo de CS durante um ano, com possível efeito amplificado pelo uso de pregabalina e álcool concomitantemente.¹⁴ Outro relato de caso trouxe um paciente que fazia uso abusivo da CS e obteve diagnóstico de glaucoma agudo de ângulo fechado unilateral associado a derrame ciliocoroidal.¹⁵ Por fim, outro caso foi reportado em relação a alteração oftalmológica, este com desfecho de oclusão de veia central da retina após o uso da CS de forma recreativa por via inalatória.¹⁶

CONCLUSÃO

Os estudos fornecem indicadores que os derivados da planta CS possuem ações no olho humano e que seus mecanismos fisiológicos podem ajudar no tratamento do glaucoma e no futuro em

outras enfermidades oculares. Entretanto, mais estudos são necessários para identificar uma molécula que faça relevância no tratamento específico da doença glaucomatosa, com dose eficaz, segura, com menos efeitos adversos e interações medicamentosas controladas a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Ribeiro JAC. A Cannabis e suas aplicações terapêuticas. Dissertação de Mestrado. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2014.
2. Whiting PF, Wolff RF, Desphande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use. JAMA. 2015; 313(24): 2456-73.
3. Alexander SPH. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2016; 64: 157-66.
4. Kokona D, Georgiou PC, Kounenidakis M., Kiagiadaki F, Thermos K. Neural Plast. 2016; 2016: 1-12.
5. Cairns EA, Baldrige WH, Kelly MEM. The endocannabinoid system as a therapeutic target in glaucoma. Neural Plast. 2016; 2016: 1-10.
6. Panahi Y, Manayi A, Nikan M, Vazirian M. The arguments for and against cannabinoids application in glaucomatous retinopathy. Biomed Pharmacother. 2017; 86: 620-27.
7. Novack GD. Cannabinoids for treatment of glaucoma. Curr Opin Ophthalmol. 2016; 27(2): 146-50.
8. John RH, Philip DH. Drugs interactions with marijuana. [acesso em 25 maio 2019]. Disponível em:

- <https://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2014/december2014/drug-interactions-with-marijuana>.
9. Sun X, Xu CS, Chadha N, Chen A, Liu J. Marijuana for Glaucoma: A Recipe for Disaster or Treatment?. *Yale J Biol Med*. 2015; 88(3): 265–69.
 10. Turner AR, Agrawal S. Marijuana.[acesso em 21 maio 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430801/>.
 11. Melanie H, Wong TY, Davis M, Meier MH. Associations between cannabis use and retinal vessel diameter in young adults. *Schizophr Res*. 2019; 1(1): 1-7.
 12. Nihat P, Birgul C, Tongabay C, İlknur T. Corneal endothelial changes in long-term cannabinoid users. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017; 37(1): 19-23.
 13. Lyons CJ, Robson AG. Retinal Ganglion Cell Dysfunction in Regular Cannabis Users. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135(1): 60-62.
 14. Aktaş S, Tetikoğlu M, İnan S, Aktaş H, Özcura F. Unilateral hemorrhagic macular infarction associated with marijuana, alcohol and antiepileptic drug intake. *Cutan Ocul Toxicol*. 2016; 36(1): 88–95.
 15. Hanna R, Tiosano B, Dbayat N, Gatton D. Unilateral Angle-Closure Glaucoma with Ciliochoroidal Effusion after the Consumption of Cannabis: A Case Report. *Case Rep Ophthalmol*. 2014; 5(3): 439–43.
 16. Corvi F, Querques G, Lattanzio R, Preziosa C, Parodi MB, Bandello F. Central Retinal Vein Occlusion in a Young Patient following Cannabis Smoke Inhalation. *Eur J Ophthalmol*. 2014; 24(3): 437–40.