



CANABIDIOL (CBD) E O ATLETA: ALEGAÇÕES, EVIDÊNCIAS, PREVALÊNCIA E QUESTÕES SOBRE SEGURANÇA

(Publicado: Março de 2021/Autores: **Graeme L. Close, Ph.D.; Scott H. Gillham; Andreas M. Kasper**/Tópicos: CBD, Recuperação, Treino e Performance, Suplementos, Saúde do Atleta)

Graeme L. Close | Instituto de Pesquisa de Ciências do Esporte e do Exercício, Universidade John Moores, Liverpool

Scott H. Gillham | Instituto de Pesquisa de Ciências do Esporte e do Exercício, Universidade John Moores, Liverpool

Andreas M. Kasper | Instituto de Pesquisa de Ciências do Esporte e do Exercício, Universidade John Moores, Liverpool

- O Canabidiol (CBD) é um canabinoide não psicotrópico encontrado na planta Cannabis.
- O CBD não é mais proibido pela Agência Mundial Antidoping; no entanto, todos os outros canabinoides permanecem na lista de substâncias proibidas.
- A condição “legal” do CBD é complicada e varia de país para país. A condição “legal” nos Estados Unidos é ainda mais complicada pelas diferentes leis entre os estados. Os atletas e treinadores devem, portanto, estar cientes da conjuntura “legal” específica do CBD no país (e, em cada estado).
- Benefícios do CBD têm sido relatados tanto em materiais não-científicos como também na literatura, com alegações de propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, analgésicas e neuroprotetoras, apesar de ainda não terem sido realizados estudos com populações atléticas.
- Muitos atletas utilizaram suplementação de produtos com CBD em algum momento anterior, ou ainda a utilizam atualmente.
- O conjunto de dados sobre a segurança do CBD está incompleto e existe o conhecimento de toxicidade em níveis farmacêuticos. Contudo, a utilização recreativa esporádica parece sugerir um baixo risco de efeitos colaterais aparentes, o que ainda não foi testado em estudos bem controlados. Além disso, há ainda um risco significativo de “doping involuntário” pela presença do tetrahydrocannabinol (THC) ou outros canabinoides, nos suplementos de CBD.
- Atletas devem evitar a utilização de CBD e aguardar pesquisas adicionais sobre eficácia e segurança da suplementação.

LEITURA RECOMENDADA

Maior de 2018 SSE #180: Água Fria e Gelo na Redução da Temperatura Corporal durante Exercícios no Calor

Junho de 2018 SSE #181: O Conceito “Potência Crítica” e a Performance nos Exercícios de Alta Intensidade

Agosto de 2018 SSE #182: Estratégia de Ingestão de Líquidos para Hidratação Ideal e Performance: Planejamento de Ingestão de Líquidos vs. Ingestão na Sede

INTRODUÇÃO

Medicamentos nutracêuticos e fitoterápicos têm sido prevalentes em muitas culturas por centenas de anos. A planta Cannabis tem, especificamente, sido utilizada para o tratamento de enfermidades e na procura pelo alívio da dor. Esta planta contém > 140 canabinoides, sendo os mais notáveis entre eles o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (normalmente referido como THC) e o canabidiol (normalmente referido como CBD) (McCartney et al., 2020). O THC foi identificado como o principal canabinoide responsável pelo efeito psicoativo da Cannabis e, portanto, é encontrado em altas concentrações na Cannabis Indica/marijuana (> 0,3%) e em baixas concentrações na Cannabis Sativa/cânhamo (< 0,3%). O CBD foi citado como um constituinte não intoxicante da planta Cannabis com potencial valor terapêutico (White, 2019).

Na última década, o CBD concentrado se tornou o suplemento mais pesquisado para o tratamento de alguns transtornos, citado por fornecer propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, analgésicas e neuroprotetoras em contextos esportivos e clínicos (revisado em McCartney et al., 2020). Na esfera dos esportes de elite, evidências sugerem que o uso do CBD aumentou exponencialmente (Docter et al., 2020; Kasper et al., 2020) devido provavelmente à sua remoção da lista de substâncias proibidas da Agência Mundial Antidoping (WADA) (WADA, 2018), em conjunto com o cenário de legalidade em evolução. O cenário “legal” é, no entanto, complicado e varia de país para país, e nos Estados Unidos (EUA) varia de estado para estado. No Reino Unido (UK), atualmente o CBD é legal para ser vendido como suplemento, contanto que o CBD seja proveniente do cânhamo, que o produto final contenha < 1 mg de THC e que não sejam realizadas alegações médicas envolvendo a sua utilidade. O Reino Unido também decidiu classificar o CBD na categoria de “Novel Food” (“novo alimento”), significando que as empresas que quiserem continuar a comercializar o CBD precisarão ter enviado e ter seus pedidos de “Novel Food” validados até o dia 31 de março de 2021. No entretanto, nos EUA, o Ato de Agricultura (conhecido como Farm Bill) 2018 foi assinado e tornado lei, e removeu o cânhamo (definido como Cannabis e derivados da Cannabis com

não mais que 0,3% de THC, com base no peso seco) da definição de marijuana na Lei Federal Americana de Substâncias Controladas. Enquanto a “Farm Bill” abriu um possível campo comercial para o cânhamo e seus constituintes, pela Lei Federal Americana de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (FD&C Act) o CBD e produtos que contenham CBD não podem ser comercializados ou vendidos como alimento ou suplemento nutricional. Isto porque pela Lei FD&C não é permitido introduzir legalmente no comércio interestadual um produto que contenha ou inclua uma substância que seja ingrediente ativo em um produto medicamentoso aprovado (por exemplo, Epidiolex®), um medicamento com prescrição médica composto por um isolado do CBD), ou uma substância para a qual tenham sido instituídas investigações clínicas e públicas substanciais. Mesmo que a FDA Americana (Food and Drug Administration) possua autoridade fiscalizadora para o cumprimento da lei em relação à Lei FD&C, até o momento ela apenas emitiu cartas de advertência para as empresas que realizam alegações diretas e explícitas sobre o tratamento, ou a prevenção de doenças. As leis dos estados americanos podem diferir das leis federais, mas as leis federais podem impedir e controlar o mercado, especialmente onde o comércio interestadual está envolvido. Portanto, é crucial que os atletas e técnicos estejam totalmente cientes das legislações específicas federais e estaduais, antes mesmo de considerarem a possibilidade da utilização do CBD nos esportes.

Devido aos benefícios terapêuticos propostos associados com o CBD, especialmente em relação ao gerenciamento da dor e às alterações legislativas relativamente recentes no contexto esportivo, é importante que os atletas e profissionais tenham uma compreensão das alegações, evidências, prevalência e das questões atuais sobre segurança envolvendo esta intervenção fitoterápica. Portanto, os objetivos deste artigo do Sports Science Exchange são: 1) fornecer uma visão geral do sistema endocanabinoide (SECB); 2) fornecer uma análise das evidências atuais e da eficácia em relação ao uso do CBD no contexto esportivo; e 3) destacar as questões e os riscos envolvendo o “doping involuntário” após a utilização do CBD.

PAPEL DO CBD NO SISTEMA ENDOCANABINOIDE (SECB)

O SECB tem um papel importante na regulação da homeostase do corpo, inclusive sendo o modulador vital do sistema nervoso central e periférico, assim como do trato gastrointestinal e dos sistemas endócrino, imunológico e reprodutivo (Figura 1). O SECB abrange os canabinoides endógenos (canabinoides produzidos pelo corpo, chamados de endocanabinoides) em conjunto com os receptores canabinoides e as enzimas necessárias para sintetizar e degradar estes endocanabinoides. Os dois principais endocanabinoides, a anandamida e o 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), interagem com os receptores canabinoides, nomeados receptores CB1 e CB2, resultando em efeitos similares àqueles vistos após o consumo dos constituintes psicoativos da Cannabis. Uma vez ingeridos oralmente, os canabinoides são metabolizados no fígado pelo citocromo P450 2C19 e CYP3A4 (Zendulka et al., 2016). Assim como os endocanabinoides, os canabinoides exógenos podem servir diretamente como gatilho para o CB1 e CB2, ativando diversas quinases e canais que resultam em uma gama variada de consequências fisiológicas (como afetar a função sináptica, a transcrição de genes e a motilidade celular) (Howlett et al., 2002). Os receptores CB1 consistem em 472 aminoácidos nos humanos e são abundantes no sistema nervoso periférico e central, sistema cardiovascular, trato gastrointestinal, musculatura esquelética, fígado e órgãos reprodutores. Enquanto

isso, os receptores CB2 consistem em 360 aminoácidos e, apesar de presentes em muitos dos mesmos sistemas que os receptores CB1, são principalmente expressos nas células do sistema imunológico (Zou & Kumar, 2018). Ao contrário do THC, o CBD não se liga ao receptor CB1 no sítio receptor exato, mas liga-se a um lugar alostérico diferente e age como um modulador negativo, dificultando para o THC ligar-se ao sítio receptor do CB1 (Tham et al., 2019). Há também novas evidências de que isto possa funcionar como um agonista parcial do receptor CB2 (Tham et al., 2019). O CBD também foi relacionado com muitos outros sistemas não-endocanabinoides, incluindo interações com receptores de serotonina, receptores acoplados à proteína-G, de glicina, opióides e receptores ativados por proliferadores de peroxissoma, em conjunto com diversos canais iônicos e enzimas (Ibeas Bih et al., 2015).

As vias e alvos moleculares precisos do CBD e os efeitos mecânicos completos do THC, CBD e outros canabinoides bem menos conhecidos in-vivo ainda precisam ser totalmente estabelecidos. Na verdade, há sugestões de um possível “efeito entourage” sinérgico, através do qual outros canabinoides podem causar efeitos adicionais (Russo, 2019), como em pacientes com fibromialgia que sofrem com dores crônicas (van de Donk et al., 2019). A percepção do efeito de alívio da dor foi mostrada em produtos contendo CBD e THC, ao contrário do CBD isoladamente e, portanto, é importante averiguar

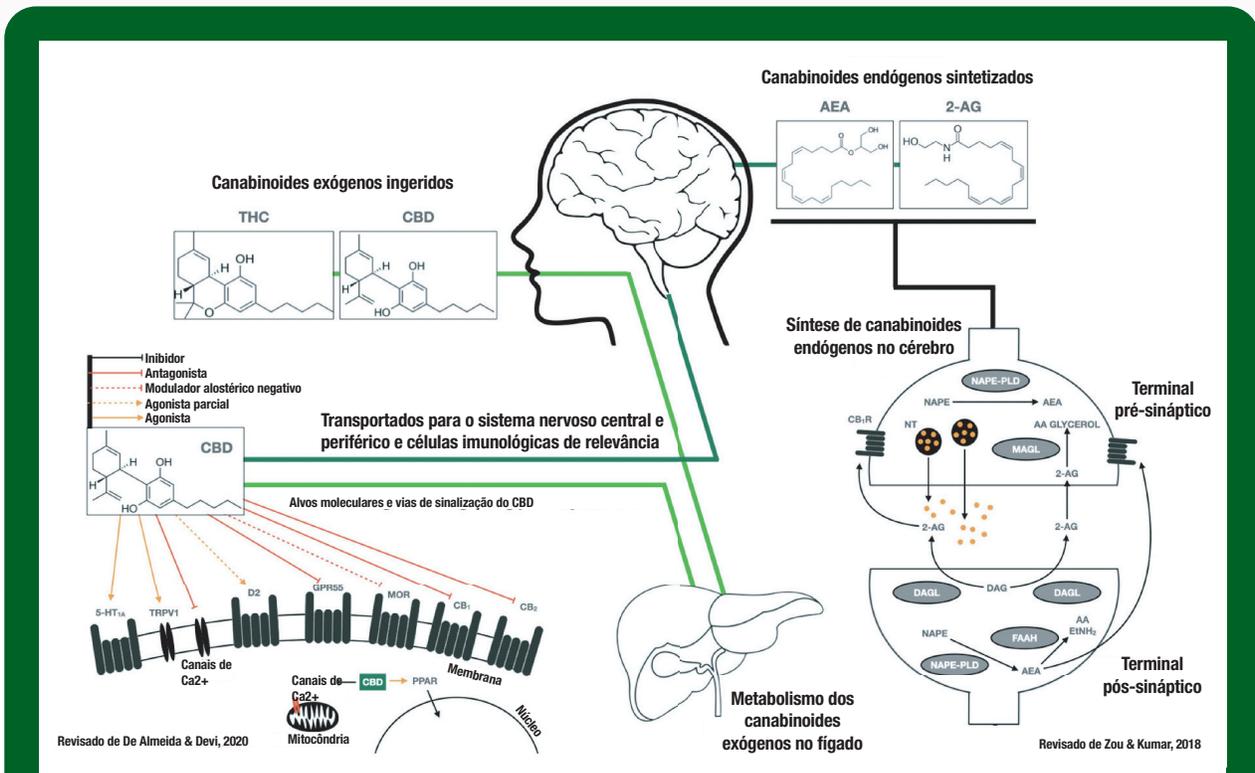


Figura 1 . Um panorama da síntese dos canabinoides endógenos (Zou & Kumar, 2018) em conjunto com os inúmeros alvos moleculares do canabidiol (CBD) (De Almeida & Devi, 2020). Resumidamente, a anandamida (AEA) é sintetizada a partir do N-ácil-fosfatidiletanolamina (NAPE) pela N-ácil-fosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD) e é agonista parcial dos receptores canabinoides 1 (CB1), enquanto o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) é biossintetizado a partir do diacilglicerol (DAG) pela DAG lipase- (DAGL) e pode agir como agonista total de ambos os receptores canabinoides 1 e 2 (CB1 e CB2). Os canabinoides exógenos são metabolizados no fígado pelos citocromos P450 2C19 e CYP3A4. Uma vez metabolizado, o CBD pode agir como agonista parcial da dopamina (D2), agonista total do receptor 5-hidroxitriptamina 1 (5-HT_{1A}) e do receptor de potencial transiente vanilóide do tipo 1 (TRPV1), assim como um antagonista do CB1 e CB2, dos canais de Na⁺ e do receptor acoplado à proteína G 55 (GPR55), e finalmente como modulador alostérico negativo do receptor μ -opióide (MOR). THC, Δ^9 -tetrahydrocannabinol; PPAR, receptores ativados por proliferadores de peroxissoma; CB1 R, receptor canabinoide 1; NT, neurotransmissor; AA, ácido araquidônico; MAGL, monoacilglicerol lipase; FAAH, amida-hidrolase de ácidos graxos; EtNH₂, etanolamina.

os benefícios situacionais do CBD in-vivo. O potencial terapêutico dos canabinoides em um contexto esportivo é particularmente animador devido à habilidade de interação com o próprio sistema endocanabinoide do corpo.

ALEGAÇÕES E EVIDÊNCIAS

DORES

Na esfera dos esportes de elite onde os atletas são requisitados a treinar e competir regularmente, a capacidade física e, conseqüentemente, a performance pode ser dependente, em parte, da habilidade do atleta em participar de diversas sessões de exercício que geram danos musculares. Conseqüentemente, os sintomas dos danos musculares induzidos pelo exercício são comuns, incluindo sensibilidade, dores e inflamação da musculatura (Owens et al., 2019). Foi mostrado que a nutrição é um caminho que atenua o dano muscular agudo com estratégias nutricionais comuns incluindo a provisão extra de proteínas, aminoácidos, polifenóis, ácidos graxos ômega-3, creatina monohidratada e as vitaminas C, D e E (revisado em Owens et al., 2019). Estas estratégias frequentemente têm a redução da inflamação como meio de recuperação da função muscular; no entanto, medicamentos opióides e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) também são regularmente consumidos no ambiente esportivo para o gerenciamento da dor (Tsitsimpikou et al., 2009). Enquanto a prescrição de curto prazo de tais medicamentos analgésicos foi relatada ser segura (Morelli et al., 2017), quando estes medicamentos são utilizados cronicamente, os opióides como o tramadol e os AINEs como o ibuprofeno podem causar náuseas, dores de cabeça, constipação, distúrbios do sono, lesão gástrica, úlcera gástrica e dano renal (Bertolini et al., 2001), assim como aumentar o risco de sangramento e hemorragia intracraniana após lesão pequena na cabeça (Sakr & Wilson, 2005).

Portanto, não é de se surpreender que os atletas estejam começando a explorar terapias alternativas para o alívio das dores, uma delas sendo a suplementação com CBD. Apesar da justificativa mecanística, atualmente há evidências limitadas para sugerir que a suplementação com CBD tenha efeitos anti-inflamatórios in-vivo (Naftali et al., 2017) com muitas das pesquisas atuais utilizando modelos pré-clínicos in-vitro (Burstein, 2015). Além disso, a maioria dos estudos investigando os efeitos do CBD em protocolos para a dor foram realizados em modelos animais (Casey et al., 2017). Isto sendo dito, os achados destes estudos mostram uma promessa, com a sugestão de que uma dose de CBD e THC, administrados em conjunto, pode reduzir a alodinia associada com a dor neuropática em camundongos C57BL/6 (Casey et al., 2017). Devido às limitações atuais na literatura e a falta de evidências em participantes humanos é muito cedo para validar a utilização do CBD como uma alternativa para a medicação padrão para a dor em atletas. São necessários estudos investigando quaisquer possíveis efeitos benéficos do CBD na dor e na sensibilidade muscular relacionadas ao esporte, incluindo estudos para se estabelecer uma dose efetiva. Mais importante, devido à escassez de dados controlados sobre a segurança das doses subclínicas, é desconhecido se a suplementação crônica com CBD é segura e se há interação entre drogas, se há subpopulações sensíveis e se a dose efetiva coincide com as doses já conhecidas por causarem toxicidade clínica em maiores quantidades.

SONO

A qualidade e a quantidade adequadas de sono são vitais para os seres-humanos para facilitar a realização das funções diárias normais, assim como a recuperação após a prática de exercícios,

com a falta de sono resultando em danos aos processos psicológicos (cognição e bem-estar) e fisiológicos (crescimento e reparo das células, metabolismo da glicose e resposta imunológica) (Walsh et al., 2020). De fato, o sono interrompido é aparentemente comum nas populações atléticas, particularmente perto de competições, caracterizado por < 7 horas de sono, sono insatisfatório, sono não revigorante, grande atraso no início do sono, sonolência diurna e fadiga, estes sendo mais prevalentes em atletas do que na população em geral (Walsh et al., 2020). Apesar das pesquisas com estudos de caso sugerindo que a suplementação com CBD (25-160 mg/dia) possa melhorar a qualidade de sono percebida e as interrupções perturbadoras no sono (Chagas et al., 2014), um estudo coorte, controlado por placebo, duplo-cego não sugeriu efeitos benéficos, ou mesmo negativos, do CBD no sono (Linares et al., 2018). De maneira conjunta, as evidências envolvendo a eficácia da suplementação de CBD no sono é, na melhor das hipóteses, ambígua (McCartney et al., 2020). Portanto, a sua utilização não é sugerida até que haja um corpo substancial de evidências específicas ao contexto esportivo para confirmar a sua eficácia. Os estudos futuros devem recrutar indivíduos fisicamente ativos para desenvolver um entendimento sólido sobre os efeitos da suplementação com CBD na qualidade do sono.

ANSIEDADE

O estresse gerado por competições foi associado tanto direta quanto indiretamente com uma performance atlética ruim, pela euforia excessiva, pelo apetite reduzido (e ainda ingestão insuficiente de energia) e pela perda do sono (Craft et al., 2003). McCartney et al. (2020) revisou as pesquisas disponíveis sobre o efeito do CBD na ansiedade subjetiva em indivíduos saudáveis e indivíduos com ansiedade social e encontraram que o CBD teve pouca influência nos níveis de ansiedade em condições de estresse leve. Eles, no entanto, encontraram que os estudos investigando a suplementação com CBD (300-600 mg/dia) durante condições que geraram estresse, em ambos os indivíduos saudáveis e socialmente ansiosos, obtiveram resultados ambíguos. Estes dados sugerem a possibilidade do CBD de apresentar efeitos ansiolíticos durante situações estressantes, embora isso precise ser mais explorado em situações esportivas.

CONCUSSÃO

A lesão cerebral traumática leve (como a concussão) pode ocorrer em treinos e competições em esportes de contato e sem contato, normalmente causada por um golpe na cabeça, ou agitação violenta como em uma colisão de um veículo motorizado, ou colisão causada por um ataque e contato físico em esportes de combate. Esta lesão resulta em alterações neuroquímicas prejudiciais, em conjunto com sintomas físicos e neurológicos nítidos como dores de cabeça, tonturas, náusea, dificuldade de equilíbrio, coordenação motora ruim, desorientação, e comportamentos ansiosos, agressivos e depressivos. Até o momento, apenas um estudo investigou diretamente os efeitos da suplementação com CBD no tratamento de lesões cerebrais traumáticas, e ele ocorreu com camundongos (1,5 mg/kg de massa corporal, ou ~3 µg/dia, o que praticamente equivale a ~0,85 mg/kg, ou 51 mg/dia em humanos). Foi relatado que o CBD atenuou as alterações nos comportamentos neurológicos em conjunto com as alterações bioquímicas normalmente observadas após lesão cerebral, possivelmente através da redução da inflamação, do estresse oxidativo e da excitotoxicidade (Belardo et al., 2019). Os mecanismos exatos pelos quais o CBD pode atuar como agente neuroprotetor não estão totalmente compreendidos e mais trabalhos precisam ser realizados neste campo. Dados os

múltiplos riscos à saúde associados com a concussão em atletas, juntamente com estes potenciais efeitos neuroprotetores em uma dose equivalente razoável para humanos, é essencial que as pesquisas futuras investiguem os efeitos da suplementação com CBD em humanos, particularmente aqueles em risco de lesão cerebral devido à prática esportiva.

PREVALÊNCIA DO USO DE CBD NO ESPORTE

Apesar das informações sobre o uso de CBD por atletas difundidas na imprensa em geral, e de fato, diversos órgãos diretivos, times e atletas com grande importância no contexto esportivo agora têm o patrocínio de fabricantes de produtos com CBD, os dados publicados sobre a magnitude da utilização do CBD nos esportes profissionais ainda são escassos. Nós recrutamos recentemente mais de 500 jogadores profissionais de rugby na Europa para a realização de uma pesquisa anônima sobre a prevalência da utilização do CBD e as razões pelas quais alguns atletas estão recorrendo a este suplemento (Kasper et al., 2020). Apesar da maioria dos times de rugby não recomendar o uso do CBD (devido aos riscos de “doping involuntário” e a falta de dados sobre a sua eficácia), mais de 25% do total de jogadores ou utilizou anteriormente ou utiliza atualmente o CBD (Kasper et al., 2020). Além disso, em relação aos jogadores mais velhos (> 28 anos de idade), quase 40% utilizaram ou continuam utilizando o CBD com as principais razões citadas, incluindo o alívio da dor/recuperação e para a melhora da qualidade do sono (Figura 2A). De maneira alarmante, os jogadores neste estudo relataram que a principal fonte de informações sobre o CBD foi a internet (73%) ou algum colega de time (61%), com apenas 16% e 4% tendo como fonte de informação o nutricionista do time ou outros profissionais da equipe, respectivamente (Kasper et al., 2020). Esta baixa confiabilidade no nutricionista do time pode ser devido à maioria dos clubes e órgãos diretivos não recomendarem a utilização do CBD e, conseqüentemente, os jogadores não se sentem confortáveis para discutir a possibilidade da utilização do CBD com profissionais da equipe interna. Esta talvez seja a razão do porquê alguns times terem apresentado uma alta prevalência de utilização, algo em torno de 60%, o que pode ser o reflexo da presença de um indivíduo influente promovendo a utilização dentro daquele time (Figura 2B). Em conjunto, estes dados sugerem que muitos atletas podem estar propensos a aceitar os riscos associados ao CBD em uma tentativa de acelerar a recuperação e/ou melhorar a qualidade do sono, enquanto reduzem simultaneamente a utilização de medicação analgésica padrão que pode ser viciante e tem sérios efeitos colaterais. Uma mensagem importante e real proveniente desta pesquisa é que a equipe de suporte aos atletas deve criar ambientes nos quais os atletas sintam-se confortáveis para discutir a utilização do CBD com a equipe qualificada, ao invés de confiar na internet e/ou em outros membros do time para adquirir informações.

QUESTÕES SOBRE A SEGURANÇA

Enquanto a utilização do CBD continuar a crescer, ainda permanece a escassez de estudos bem controlados sobre a segurança, particularmente com doses relevantes para doses recreativas e para a automedicação. A maioria dos dados sobre a segurança existentes no domínio público vem de estudos pré-clínicos e clínicos, realizados para investigar o produto farmacêutico que contém CBD, o Epidiolex. Enquanto o conjunto de dados sobre o Epidiolex destaca diversas questões sobre a segurança, é importante reconhecer que as doses no contexto farmacêutico são

normalmente muito maiores que aquelas utilizadas de maneira recreativa ou através da automedicação. Este fato isoladamente não significa que estas doses foram avaliadas e consideradas seguras, mas sim que ainda há a necessidade de pesquisas para conciliar as preocupações com a segurança de altas doses farmacêuticas observadas em relação à falta de conhecimento sobre a segurança de doses mais baixas, recreativas.

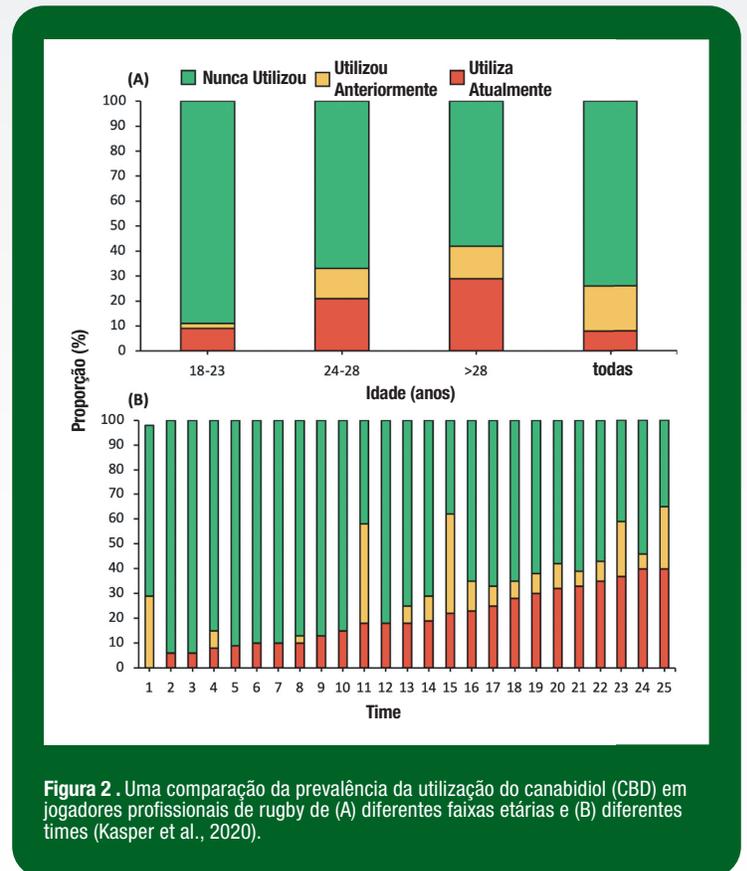


Figura 2. Uma comparação da prevalência da utilização do canabidiol (CBD) em jogadores profissionais de rugby de (A) diferentes faixas etárias e (B) diferentes times (Kasper et al., 2020).

RISCOS DE VIOLAÇÃO DE REGRA ANTI-DOPING

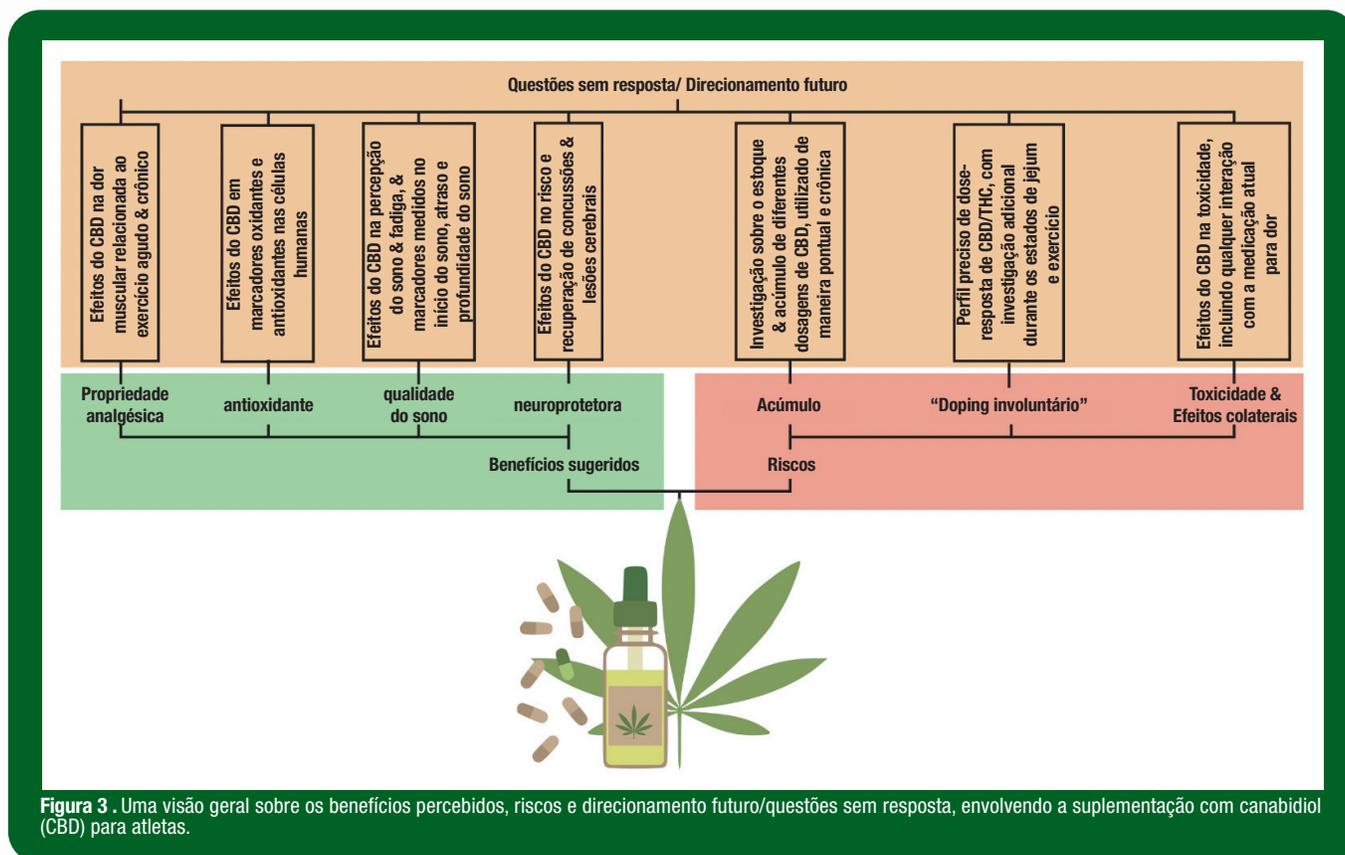
Apesar do CBD ter sido removido da lista de substâncias proibidas da WADA em 2018, a utilização do CBD ainda representa um risco significativo aos atletas devido à possibilidade do THC e outros canabinoides proibidos estarem presentes em concentrações suficientes para produzir uma amostra de urina com quantidade maior que a permitida pelo limite atual. É importante lembrar que o THC é proibido e considerado um composto com limite máximo, o que significa que qualquer resultado analítico > 150 ng/ml na urina constitui uma violação da regra antidoping (VRAD) (Mareck et al., 2020; WADA, 2018). Muitos produtos com CBD agora declaram 0% de THC no rótulo, mas deve ser destacado que todos os canabinoides, exceto o CBD, permanecem proibidos pela WADA e, portanto, os atletas devem ter certeza de que o produto com CBD não seja apenas livre de THC, mas também livre de todos os outros canabinoides. Pode-se argumentar que outros canabinoides além do THC representam um risco mais sério pelo fato de que estes compostos não são compostos com limite máximo, e tecnicamente qualquer concentração na urina poderia resultar em uma VRAD. Isto é particularmente preocupante para os atletas que utilizam produtos com CBD com espectro completo (full-spectrum), que provavelmente contém um pouco de THC em conjunto com outros

canabinoides menos significativos. Uma preocupação relevante é que foi relatado recentemente que apenas 15% de uma seleção de produtos disponíveis comercialmente nos EUA estava abaixo do limite máximo de <0,3% de THC (Gurley et al., 2020). De fato, após um período de 4 semanas de suplementação com CBD (30 mg/dia) com concentração relatada de 1 mg de THC, as concentrações urinárias do metabólito THC-COOH (11-nor-9-carboxi- Δ^9 -tetraidrocanabinol) foram detectáveis em 50% dos participantes (Dahlgren et al., 2020). Esta incerteza sobre as concentrações de canabinoides nos produtos disponíveis comercialmente é preocupante para nutricionistas e atletas de maneira semelhante e representa um sério risco em termos de uma VRAD. Além disso, estas taxas de contaminação dos suplementos, que pode resultar em uma VRAD, foram relatadas tão altas quanto 12-58% (Martínez-Sanz et al., 2017) e a testagem nos lotes de produtos contendo THC é limitada, havendo um risco genuíno de “doping involuntário” por parte dos atletas. Finalmente, há trabalhos relatando que o exercício (Wong et al., 2013) ou o jejum (Gunasekaran, et al., 2009) podem gerar a liberação do THC estocado no tecido adiposo em usuários de Cannabis, resultando em uma nova intoxicação. É ainda desconhecido se doses muito pequenas de THC, talvez aquelas encontradas em suplementos comuns de CBD, possam ser acumuladas nos atletas e consequentemente aumentarem a quantidade para uma concentração que poderia representar um risco de VRAD após o exercício ou o jejum. Todas estas questões precisam ser completamente exploradas anteriormente à recomendação da utilização de CBD para atletas. Uma possível alternativa para o CBD de origem vegetal, que reduziria o risco de uma VRAD por outros canabinoides é a utilização de produtos sintéticos de CBD que estão se tornando cada vez mais populares. Contudo, pesquisas sobre estes produtos de CBD são ainda mais escassas que as com o CBD natural de origem vegetal e devido ao possível “efeito entourage” (sinergia), serão necessários estudos sobre a eficácia, segurança e doses ideais com produtos sintéticos de CBD, antes de poderem ser considerados pelos atletas.

A solução para as questões antidoping pode estar nas autoridades responsáveis pelos controles antidoping. Desde que a WADA removeu o CBD da lista de substâncias proibidas e ainda deixou todos os outros canabinoides como substâncias proibidas, há uma séria possibilidade de VRAD acidental por parte dos atletas que desejam tentar produtos com CBD. Recentemente foi anunciado que no campeonato UFC (Ultimate Fighting Championship), a Agência Americana Antidoping (USADA) não irá mais testar para Cannabis como substância proibida, desde que visivelmente o atleta não pareça intoxicado nos momentos anteriores à luta, enquanto na Associação Nacional Norte-Americana de Basquete (NBA) os testes aleatórios para Cannabis foram suspensos para a temporada 2020/2021 e ao invés disso o foco é dado para as substâncias com objetivo de melhora de performance. Será interessante observar se esta tendência irá se espalhar para os outros esportes.

APLICAÇÕES PRÁTICAS

- Os benefícios propostos e as questões que permanecem sem respostas em relação aos suplementos com CBD e aos atletas estão resumidos na Figura 3.
- Os profissionais devem estar cientes que as evidências recentes sugerem que muitos atletas estão utilizando o CBD regularmente para ajudar no gerenciamento da dor e na melhor qualidade do sono. Portanto, é crucial que os profissionais se informem sobre a ciência do CBD e compreendam totalmente a complexidade deste produto quando se trata da possibilidade de uma VRAD.
- A utilização do CBD parece aumentar com a idade sugerindo que atletas mais velhos estão buscando uma melhora no gerenciamento da dor. Além disso, alguns times parecem ter internamente influenciadores importantes, resultando na alta prevalência da utilização deste suplemento. É, portanto, crucial que estes influenciadores sejam alvo de educação.



- Apesar de muitas alegações em relação ao gerenciamento da dor, melhora do sono, melhora da ansiedade e recuperação de concussões, as evidências sólidas são escassas, especialmente com a utilização de doses que seriam aconselháveis em situações não-clínicas e em populações atléticas.
- O CBD parece ter um perfil de efeitos adversos relativamente seguro (em baixas doses; Chesney et al. 2020), no entanto, há questões pendentes em relação à segurança que devem ser abordadas antes da possibilidade de uma utilização crônica ser considerada segura.
- Devido os produtos com CBD provavelmente conterem outros canabinoides que permanecem proibidos pela WADA, no momento, a utilização do CBD ainda apresenta um grande risco para uma VRAD.

RESUMO

O CBD rapidamente apareceu como um suplemento sugerido para atletas, promovido para ajudar na qualidade do sono, recuperação e ansiedade. Já que este mercado é previsto valer ~\$10 bilhões até 2025, não há razões para se acreditar que este suplemento não esteja aqui para ficar. Pesquisas recentes sugeriram que apesar de muitas questões sem respostas em relação à eficácia da sua utilização, ao perfil de segurança, risco de uma VRAD, condição legal e até mesmo questões básicas como, qual seria uma dose terapêutica sugerida, muitos atletas acabaram adotando o CBD antecipadamente e agora o utilizam rotineiramente como parte da estratégia de recuperação. Embora isso seja uma preocupação para os profissionais, é um momento animador para os pesquisadores dada à importância do sistema endocanabinoide e o potencial que o CBD tem de interagir com este importante, embora pouco estudado, sistema fisiológico. A recomendação atual para os atletas deve ser de cautela, ou mesmo abstinência, mas encorajamos fortemente os pesquisadores de muitas disciplinas da ciência esportiva a estudarem este suplemento fascinante para compreenderem por completo se, de fato, a linhagem Cannabis sativa L. guarda o segredo para ajudar os atletas a gerenciar a dor no dia a dia, apresentando efeitos colaterais mínimos (Figura 3). Os pontos de vista expressos neste artigo são dos autores e não necessariamente refletem a posição ou política da PepsiCo, Inc. Os autores gostariam de agradecer o Dr. Douglas Kalman e Travis Schmit por seus conselhos em relação à legalidade e segurança do CBD.

REFERÊNCIAS

Belardo, C., M. Iannotta, S. Boccella, R. Cristina Rubino, F. Ricciardi, R. Infantino, G. Pieretti, L. Stella, S. Paino, I. Marabese, R. Maisto, L. Luongo, S. Maione, and F. Guida (2019). Oral cannabidiol prevents allodynia and neurological dysfunctions in a mouse model of mild traumatic brain injury. *Front. Pharmacol.* 10:352.

Bertolini, A., A. Ottani, and M. Sandrini (2001). Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol. Res.* 44:437–450.

Burstein S. (2015). Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg. Med. Chem.* 23:1377–1385.

Casey, S.L., N. Atwal, and C.W. Vaughan (2017). Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. *Pain* 158:2452–2460.

Chagas, M.H., A.L. Eckeli, A.W. Zuardi, M.A. Pena-Pereira, M.A. Sobreira-Neto, E.T. Sobreira, M.R. Camilo, M.M. Bergamaschi, C.H. Schenck, J.E. Hallak, V. Tumas, and J.A. Crippa (2014). Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J. Clin. Pharm. Therap.* 39:564–566.

Chesney, E., D. Oliver, A. Green, S. Sovi, J. Wilson, A. Englund, A.P. Freeman, and P. McGuire (2020). Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 45:1799–1806.

Craft, L., M. Magyar, B. Becker, and D. Feltz, D (2003). The relationship between the Competitive State Anxiety Inventory-2 and sport performance: A meta-analysis. *J. Sport Exerc. Psychol.* 25:44–65.

Dahlgren, M.K., K.A. Sagar, A.M. Lambros, R.T. Smith, and S.A. Gruber (2020). Urinary tetrahydrocannabinol after 4 weeks of a full-spectrum, high-cannabidiol treatment in an open-label clinical trial. *J. Am. Med. Assoc. Psych.* Online ahead of print. PMID: 33146684.

de Almeida, D.L., L.A. Devi (2020). Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect.* 8:682–692.

Docter, S., M. Khan, C. Gohal, B. Ravi, M. Bhandari, R. Gandhi, and T. Leroux (2020). Cannabis use and sport: A systematic review. *Sports Health* 12:189–199.

Gunasekaran, N., L.E. Long, B.L. Dawson, G.H. Hansen, D.P. Richardson, K.M. Li, J.C. Arnold, and I.S. McGregor (2009). Reintoxification: The release of fat-stored Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) into blood is enhanced by food deprivation or ACTH exposure. *Br. J. Pharmacol.* 158:1330–1337.

Gurley, B.J., T.P. Murphy, W. Gul, L.A. Walker, and M. ElSohly (2020). Content versus label claims in cannabidiol (CBD)-containing products obtained from commercial outlets in the state of Mississippi. *J. Diet. Supp.* 17:599–607.

Howlett, A.C., F. Barth, T.I. Bonner, G. Cabral, P. Casellas, W.A. Devane, C.C. Felder, M. Herkenham, K. Mackie, B.R. Martin, R. Mechoulam, and R.G. Pertwee (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol. Rev.* 54:161–202.

Ibeas Bih, C., T. Chen, A.V.W. Nunn, M. Bazetol, M. Dallas, and J.B. Whalley (2015). Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics* 12:699–730.

Kasper, A.M., S.A. Sparks, M. Hooks, M. Skeer, B. Webb, H. Nia, J.P. Morton, and G.L. Close (2020). High prevalence of cannabidiol use within male professional rugby union and league players: A quest for pain relief and enhanced recovery. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* Online ahead of print. PMID: 32732454.

Linares, I., F.S. Guimaraes, A. Eckeli, A. Crippa, A.W. Zuardi, J. Souza, J.E. Hallak, and J. Crippa (2018). No acute effects of cannabidiol on the sleep-wake cycle of healthy subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Front. Pharmacol.* 9:315.

Mareck, U., G. Fuschöller, H. Geyer, M.A. Huestis, A.B. Scheiff, and M. Thevis (2020). Preliminary data on the potential for unintentional anti-doping rule violations by permitted CBD use. *Drug Test. Anal.* Online ahead of print. PMID: 33125823.

Martínez-Sanz, J.M., I. Sospedra, C.M. Ortiz, E. Baladía, A. Gil-Izquierdo, and R. Ortiz-Moncada (2017). Intended or unintended doping? A review of the presence of doping substances in dietary supplements used in sports. *Nutrients* 9:1093.

McCartney, D., M.J. Benson, B. Desbrow, B., C. Irwin, A. Suravev, and I.S. McGregor (2020). Cannabidiol and sports performance: A narrative review of relevant evidence and recommendations for future research. *Sports Med. Open* 6:27.

Morelli, K.M., L.B. Brown, and G.L. Warren (2017). Effect of NSAIDs on recovery from acute skeletal muscle injury: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Sport Med.* 46:224–233.

Naftali, T., R. Mechulam, A. Marii, G. Gabay, A. Stein, M. Bronshtain, L. Laish, F. Benjaminov, and F.M. Konikoff (2017). Low-dose cannabidiol is safe but not effective in the treatment for Crohn's disease, a randomized controlled trial. *Digest. Dis. Sci.* 62:1615–1620.

Owens, D.J., C. Twist, J.N. Copley, G. Howatson, and G.L. Close (2019). Exercise-induced muscle damage: What is it, what causes it and what are the nutritional solutions? *Eur. J. Sport Sci.* 19:71–85.

Rosenkrantz, H., Fleishman, R. W. and Grant, R. J. (1981). Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol. Appl. Pharma.* 58: 118-131

Russo E.B. (2019). The case for the entourage effect and conventional breeding of clinical cannabis: no "strain," no gain. *Front. Plant Sci.* 9:1969.

Sakr, M., and L. Wilson (2005). Best evidence topic report. Aspirin and the risk of intracranial complications following head injury. *Emerg. Med. J.* 22:891–892.

Tham, M., O. Yilmaz, M. Alaverdashvili, M. Kelly, E.M. Denovan-Wright, and R.B. Laprairie (2019). Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. *Br. J. Pharmacol.* 176:1455–1469

Tsitsimpikou, C., A. Jamurtas, K. Fitch, P. Papalexis, and K. Tsarouhas (2009). Medication use by athletes during the Athens 2004 Paralympic Games. *Br. J. Sports Med.* 43:1062–1066.

van de Donk, T., M. Niesters, M.A. Kowal, E. Olofsen, A. Dahan, and M. van Velzen (2019). An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain* 160:860–869.

Walsh, N.P., S.L. Halson, C. Sargent, G.D. Roach, M. Nédélec, L. Gupta, J. Leeder, H.H. Fullagar, A.J. Coutts, B. J. Edwards, S.A. Pullinger, C.M. Robertson, J.G. Burniston, M. Lastella, Y. Le Meur, C. Hausswirth, A.M. Bender, M.A. Grandner, and C.H. Samuels (2020). Sleep and the athlete: narrative review and 2021 expert consensus recommendations. *Br. J. Sports Med.* Online ahead of print. PMID: 33144349.

- White C.M. (2019). A review of human studies assessing cannabidiol's (CBD) therapeutic actions and potential. *J. Clin. Pharmacol.* 59:923–934.
- Wong, A., M.E. Montebello, M.M. Borberg, K. Rooney, N. Lintzeris, R. Bruno, J. Booth, J.C. Arnold, and I.S. McGregor (2013). Exercise increases plasma THC concentrations in regular cannabis users. *Drug Alcohol Depend.* 133:763-767.
- World Anti-Doping Agency. Summary of Major Modifications and Explanatory Notes. 2018. https://www.wadaama.org/sites/default/files/prohibited_list_2018_summary_of_modifications_en.pdf. Accessed 20 Nov 2020.
- Zendulka, O., G. Dovrtelová, K. Nosková, M. Turjap, A. Sulcová, L. Hanus, and J. Jurica (2016). Cannabinoids and cytochrome P450 interactions. *Current Drug Metab.* 17:206-226.
- Zou, S., and U. Kumar (2018). Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signalling and function in the central nervous system. *Int. J. Mol. Sci.* 19:833-856.