

# SISTEMA ENDOCANABINOIDE E SUAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Ana Caroline Mondadori Lóss<sup>1</sup>

Orozimbo Furlan Junior<sup>2</sup>

Jaime Antônio Machado Farias<sup>3</sup>

## RESUMO

O Sistema Endocanabinoide (SEC) desempenha papel importante no desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), na plasticidade sináptica e na resposta a danos endógenos e ambientais. É composto por receptores canabinoides, canabinoides endógenos (endocanabinoides) e enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinoides. Descoberto no final do século XX, desafiou e revolucionou a visão sobre plantas da espécie *Cannabis sativa*, já utilizada há séculos para fins medicinais, proporcionando opções de tratamento para doenças como epilepsia refratária, esclerose múltipla, ansiedade, depressão, doença de Alzheimer, distúrbios do sono e do apetite, transtornos do espectro autista, esquizofrenia, entre outras. As principais substâncias produzidas pela *C. sativa* são o delta-9-tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) onde atuam no tratamento das patologias abordadas. O presente trabalho trata-se de uma revisão literária com objetivo de detalhar o SEC, explorando perspectivas terapêuticas do uso dos canabinoides medicinais descrevendo os processos fisiológicos deste sistema. Tais estudos abrem possibilidades do ponto de vista da neurobiologia, farmacologia e de uma nova perspectiva terapêutica podendo manter a qualidade de vida dos usuários e levar um possível efeito curativo para determinadas patologias.

Palavras-chave: Sistema endocanabinoide. *Cannabis sativa*. Canabinoides. CBD. THC.

---

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Farmácia, 10ª fase pelo Centro Universitário UNIFACVEST.

<sup>2</sup> Mestre em Química, Coordenador do Curso de Farmácia, Orientador do presente trabalho pelo Centro Universitário UNIFACVEST.

<sup>3</sup> Mestre em Farmácia, Professor do Curso de Biomedicina, Coorientador do presente trabalho pelo Centro Universitário UNIFACVEST.

# ENDOCANABINOID SYSTEM AND ITS THERAPEUTIC PERSPECTIVES

Ana Caroline Mondadori Lóss<sup>1</sup>

Orozimbo Furlan Junior<sup>2</sup>

Jaime Antônio Machado Farias<sup>3</sup>

## ABSTRACT

The Endocannabinoid System (ECS) plays an important role in central nervous system (CNS) development, synaptic plasticity, and response to endogenous and environmental damage. It is composed of cannabinoid receptors, endogenous cannabinoids (endocannabinoids) and enzymes responsible for endocannabinoid synthesis and degradation. Discovered in the late twentieth century, it challenged and revolutionized the vision for plants of the *Cannabis sativa* species, which has been used for centuries for medicinal purposes, providing treatment options for diseases such as refractory epilepsy, multiple sclerosis, anxiety, depression, Alzheimer's disease, sleep and appetite, autism spectrum disorders, schizophrenia, among others. The main substances produced by *C. sativa* are delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) where they act in the treatment of the pathologies addressed. The present work is a literature review aiming at detailing the SEC, exploring therapeutic perspectives of the use of medicinal cannabinoids describing the physiological processes of this system. Such studies open possibilities from the point of view of neurobiology, pharmacology and a new therapeutic perspective and can maintain the quality of life of users and bring a possible curative effect for certain pathologies.

Keywords: Endocannabinoid system. *Cannabis sativa*. Cannabinoids. CBD. THC.

---

<sup>1</sup> Academic of the Pharmacy Course, 10th stage by the University Center UNIFACVEST.

<sup>2</sup> Master in Chemistry, Coordinator of the Pharmacy Course, Advisor of the present work by the University Center UNIFACVEST.

<sup>3</sup> Master in Pharmacy, Professor of the Biomedicine Course, Coordinator of the present work by the University Center UNIFACVEST.

## INTRODUÇÃO

O gênero *Cannabis*, parte da família *Cannabaceae*, é conhecido desde 4.000 a.C., data das primeiras evidências do cultivo de fibras da planta na China, durante a dinastia Han. Há indícios do uso medicinal, recreacional e religioso da planta a partir de 1.000 a.C na Índia, Tibete, Pérsia e Assíria, logo atingindo a Europa pelo mediterrâneo e persistindo até os tempos modernos. Após um período de decréscimo no uso da *Cannabis* no início do século XX, seguido de um processo mundial de restrição do seu uso e cultivo, iniciado nos EUA, um novo interesse pela planta surgiu com a descoberta dos primeiros fitocanabinoides (CARVALHO *et al.*,2017).

Os canabinoides constituem um grupo heterogêneo de substâncias endógenas e exógenas que exercem diversas ações farmacológicas através da interação com o sistema endocanabinoide. Existem três classes de canabinoides: fitocanabinoides, endocanabinoides e canabinoides sintéticos (CARVALHO *et al.*,2017).

Nos últimos anos, muita atenção tem sido atraída para a utilização de extratos de maconha na medicina. Devido à aplicação clínica da maconha e da natureza não psicoativa da maioria dos fitocanabinoides, exceto o tetra-hidrocanabinol (THC), o potencial terapêutico destes compostos tem sido muito apreciado. Embora esta área de pesquisa seja bastante controversa e discutível, vários fitocanabinoides, especialmente o canabidiol (CBD), têm sido sugeridos para exercer efeitos benéficos em várias condições patológicas, incluindo inflamação, câncer, epilepsia, (ZOU; KUMAR, 2018). Além disso, o CBD apresenta, outras propriedades farmacológicas como ação analgésica e imunossupressora, ação no tratamento de isquemias, diabetes, náuseas, efeitos sobre os distúrbios da ansiedade, do sono e do movimento, bem como no tratamento das consequências decorrentes da epilepsia, esquizofrenia, doenças de Parkinson e Alzheimer (MATOS *et al.*,2017).

Os canabinoides endógenos são lipídeos, também endógenos, que envolvem receptores de canabinoides, afetando o comportamento de uma forma que recapitule, pelo menos parcialmente, os efeitos produzidos pelos componentes psicoativos da *Cannabis sativa*, mais notavelmente o THC. O primeiro endocanabinoide descoberto e melhor caracterizado é a anandamida (araquidonoil etanolamida; AEA) (LU; MACKIE, 2016), descoberto para servir como agonista endógeno de receptores endocanabinoides (CB1) (ZOU; KUMAR, 2018). Posteriormente, o glicerol 2-araquidonoil (2-AG) foi também identificado, seguido pela dopamina N-araquidonoil (NADA), o éter glicerol 2-araquidonoil

(noladina) e a etanolamina araquidonoil, também denominada virodamina (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

Além do THC, o CBD possui alto grau de importância por consistir o principal componente não psicoativo da *Cannabis sativa*, presente em até 40% dos extratos da planta. Esses dois compostos funcionam como antagônicos altamente competitivos. Enquanto o THC atua gerando um estado de euforia, o CBD atua bloqueando e inibindo o senso de humor, facilitando a sinalização dos endocanabinoides por intermédio do bloqueio da recaptação ou hidrólise enzimática da anandamida (MATOS *et al.*,2017). Os endocanabinoides são produzidos sob demanda nos neurônios pós-sinápticos e agem como mensageiros retrógrados em terminais pré-sinápticos neuronais (CARVALHO *et al.*,2017).

Os receptores canabinoides foram nomeados pela União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica (International Union of Basic and Clinical Pharmacology - IUPHAR), de acordo com sua ordem de descoberta, como receptores CB1 e CB2, onde ambos são receptores acoplados à proteína G (GPCR) (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

Dentro dos sistemas nervosos centrais, o CB1 está primariamente localizado nos terminais nervosos pré-sinápticos e é responsável pela maioria dos efeitos neurocomportamentais dos canabinoides. O CB2, ao contrário, é o principal receptor de canabinoide no sistema imune, mas também pode expressar-se nos neurônios. Os endocanabinoides podem se acoplar a outros receptores além do CB1 e do CB2, por exemplo, ao receptor potencial transitório de vaniloide tipo-1 (TRPV-1), um canal iônico (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

O primeiro medicamento fitoterápico derivado da *Cannabis* disponível para uso clínico desde 2005 foi o Nabiximols (Sativex®). Este medicamento consiste em um extrato alcoólico da *Cannabis sativa* que contém proporções quase equimolares de THC e CBD, disponível na forma de spray oral, utilizado no tratamento de espasticidade em pacientes com esclerose múltipla e no alívio de dores neuropática e oncológica em alguns países (CARVALHO *et al.*,2017).

A descoberta do sistema endocanabinoide (SEC) forneceu novas perspectivas sobre um esquema neuromodulador que pode proporcionar melhores opções de tratamento para uma grande variedade de distúrbios neurológicos, por participar de diversos processos fisiológicos e, possivelmente, patofisiológicos nos transtornos psiquiátricos. A postura repressiva permaneceu durante décadas no Brasil, sendo que

em 1961, na Convenção Única sobre Drogas Narcóticas das Nações Unidas, a *Canabis sativa* foi classificada como altamente perigosa e dotada de efeitos nocivos excedentes aos eventuais benefícios terapêuticos, tendo sido comparada às drogas como a cocaína e a heroína. A então descoberta do sistema endocanabinoide, no final do século XX, permitiu uma nova visão sobre esse tema, desafiando e revolucionando a visão clássica sobre as plantas dessa espécie (COSTA *et al.*, 2011; CARLINI, 2006).

Logo, o maior desafio recente da ciência médica implica no processo de adaptação social à ideia inovadora da existência de um componente fitocanabinoide comprovadamente eficaz no tratamento de transtornos psíquicos de diversas patologias e disfunções (MATOS *et al.*, 2017).

## **OBJETIVO**

A finalidade deste trabalho foi detalhar o sistema endocanabinoide e explorar as perspectivas terapêuticas do uso dos canabinoides medicinais, descrevendo os processos fisiológicos deste sistema e definindo assim, os mecanismos acometidos neste complexo por diferentes patologias, estabelecendo entre eles uma abordagem com a sua relação e influência na terapêutica.

## **METODOLOGIA**

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura, fundamentado em artigos científicos. Os critérios de inclusão dos artigos que fizeram parte desta revisão foram: artigos publicados nos últimos 15 anos e publicados em língua portuguesa e inglesa sobre o assunto, criteriosamente selecionados em base de dados como Scielo, PubMed, Google Acadêmico, Portal da Capes, com a utilização das seguintes palavra-chave: “Sistema endocanabinoide, *Cannabis sativa*, *Cannabis* medicinal, THC, fitocanabinoides, farmacologia do sistema endocanabinoide, canabinoide endógeno, epilepsia refratária, esclerose múltipla, anandamina, 2-AG, canabidiol, CB1 e CB2 ”.

## DESENVOLVIMENTO

### 1. PLANTAS MEDICINAIS

A utilização de plantas com fins medicinais para tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade (JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005). A busca por alívio pela ingestão de ervas e folhas talvez tenha sido uma das primeiras formas de utilização dos produtos naturais (JUNIOR; BOLZANI; BARREIRO, 2006). A referência mais antiga que se tem conhecimento do uso das plantas é de mais de sessenta mil anos (REZENDE; COCCO, 2002). No início da década de 1990, a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou que 65 a 80% da população dos países em desenvolvimento dependiam das plantas medicinais como única forma de acesso aos cuidados básicos de saúde. As pesquisas realizadas para avaliação do uso seguro de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil ainda são incipientes, assim como o controle da comercialização pelos órgãos oficiais em feiras livres, mercados públicos ou lojas de produtos naturais (JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

As plantas são importantes matérias-primas para a obtenção de novos medicamentos, seja como um fitoterápico padronizado ou como fonte de novos fármacos (FARIAS *et al.*, 2016). Atualmente, grande parte da comercialização de plantas medicinais é feita em farmácias e lojas de produtos naturais (JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

### 2. A *CANNABIS SATIVA*

A planta *Cannabis sativa L.*, mais conhecida como maconha, tem sido usada há séculos para fins medicinais (ZOU; KUMAR, 2018). Indicações para o uso da planta relatam tratamento de diversas condições médicas como constipação intestinal, dores, malária, expectoração, epilepsia, tuberculose, entre outras (MATOS *et al.*, 2017). Entretanto, estudos já documentados do uso da maconha incluem anticonvulsivante, anti-inflamatório, antinocicepção, antiemético, bem como seu uso recreativo, e não medicinal, o qual limitou vastamente sua aplicação médica (ZOU; KUMAR, 2018).

Durante séculos os efeitos relacionados ao uso da *C. sativa* permaneceram inexplicados; tal se acompanhou da demonização do seu uso, com auge em 1961, na

Convenção Única sobre Drogas Narcóticas das Nações Unidas, onde a *C. sativa* foi classificada como altamente perigosa e dotada de efeitos nocivos excedentes aos eventuais benefícios terapêuticos, havendo sido comparada com drogas como a cocaína e a heroína. A descoberta do sistema endocanabinoide (SEC), no final do século XX, permitiu uma nova visão sobre o tema, desafiando e revolucionando a até então enraizada visão clássica sobre as plantas da espécie *C. sativa* (COSTA *et al.*, 2011).

Segundo Pamplona (2018), além de seu uso psicoativo, plantas deste gênero já foram úteis em diversos segmentos, como na manufatura têxtil, por suas fibras naturais apresentarem alta resistência. De certa maneira, a história do Brasil está intimamente ligada à planta *C. sativa*, desde a chegada à Nova Terra das primeiras Caravelas portuguesas em 1500, sendo não só as velas, mas também o cordame daquelas frágeis embarcações, eram feitas de fibra de cânhamo, como também é chamada a planta (CARLINI, 2006). Porém, foi somente nas últimas décadas que a ciência realizou avanços palpáveis na compreensão de uma das plantas mais antigas conhecidas pela humanidade, a *Cannabis sativa* (PAMPLONA, 2018).

Atualmente, a planta da espécie *C. sativa* é a droga ilícita mais utilizada no Brasil e no mundo ultrapassando mais de 160 milhões de usuários. Segundo dados do Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), em um estudo envolvendo as 108 maiores cidades brasileiras com população acima de 200 mil habitantes, 22,8% da população pesquisada havia feito uso de drogas na vida e entre as ilícitas, a *Cannabis* apareceu em primeiro lugar com 8,8% de uso na vida entre os sujeitos pesquisados (POLESE *et al.*, 2011; MATOS *et al.*, 2017). Estudos indicam que sua intoxicação aguda pode levar a prejuízos cognitivos, psicomotores, alucinações, ansiedade, entre outros sintomas (BERGAMASCHI *et al.*, 2014).

### 3. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA PLANTA

A *Cannabis sativa L.* é mais comum em cultivo no Brasil e em países equatoriais e apresenta folhas longas e finas com coloração verde clara, como demonstra a Figura 1, (SOUZA, 2017), sendo uma planta anual, dioica, cujo espécime feminino difere do masculino por apresentar na planta fêmea uma maior porcentagem de compostos

psicoativos, que podem variar entre 10 a 20%, cujas concentrações estão ligadas a fatores genéticos e ambientais. (FRANCO, 2019; MATOS *et al.*,2017; SOUZA, 2017).

Esta planta tem suas folhas e flores recobertas por “pelos” secretores que contêm uma glândula que concentra uma grande quantidade de substâncias com uma estrutura de terpeno e fenol, não detectada em outras plantas, denominada fitocanabinoides, que compreende cerca de 100 componentes quimicamente relacionados. Estes “pelos” também produzem uma resina, a qual é conhecida como “haxixe” e possui mais de 400 compostos químicos, dentre os quais os mais conhecidos são os canabinoides, que são os componentes responsáveis pelos efeitos psicoativos e farmacológicos da planta. A principal substância produzida pela maconha, o delta 9-tetraidrocanabinol (THC), é excretada através desta resina como estrutura de defesa contra a desidratação e ação herbicida (MATOS *et al.*,2017).

Embora os compostos da planta produzam efeitos sobre uma determinada quantidade de órgãos, incluindo o sistema imunológico e reprodutivo, os principais efeitos terapêuticos verificados estão relacionados ao sistema nervoso central (SNC). Em seres humanos, esses efeitos correspondem à analgesia, à alteração de humor, ao estímulo do apetite em indivíduos tratados com quimioterapia (pacientes portadores de HIV e câncer), ao efeito antiemético, às alterações nas atividades psicomotoras, na percepção, na cognição, na memória, bem como controle da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla, efeito benéfico sobre o glaucoma, o autismo (MALCHER-LOPES, 2014), ansiedade (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010), tendo propriedade broncodilatadora, anticonvulsivante, entre outros. Por conseguinte, a utilização dos derivados da planta *Cannabis sativa* para finalidades terapêuticas tornou-se o foco de diversas pesquisas científicas (MATOS *et al.*,2017; SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010; MALCHER-LOPES, 2014).



**Figura 1.** Planta *Cannabis sativa*. Fonte: MATOS *et al.*,2017.

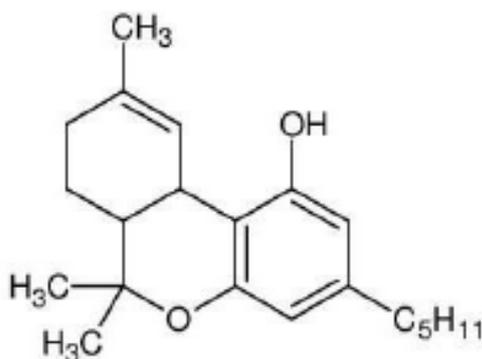
#### 4. ESTRUTURA QUÍMICA DOS CANABINOIDES

Originalmente concebeu-se que os canabinoides, sendo altamente lipossolúveis, atuavam de forma similar aos anestésicos gerais. Todavia, em 1988, demonstrou-se uma ligação saturável de alta afinidade de um canabinoide em membranas preparadas a partir de homogeneizados de cérebro de rato. Isto levou a identificação de receptores canabinoides específicos no cérebro (RANG *et al.*, 2011).

Os canabinoides (figura 2) constituem um grupo heterogêneo de substâncias endógenas e exógenas que exercem diversas ações farmacológicas através da interação com o sistema endocanabinoide (SEC). Existem três classes de canabinoides: fitocannabinoides, endocannabinoides e canabinoides sintéticos (CARVALHO *et al.*, 2017).

Mais de 100 compostos ativos relacionados química e biossinteticamente às plantas do gênero *Cannabis*, são denominados de fitocannabinoides, sendo o delta-nove-tetra-hidrocanabinol (THC), canabidiol, canabinol, canabigerol e canabicromeno os mais conhecidos (COSTA *et al.*, 2011). Tais compostos são estruturalmente distintos, porém farmacologicamente semelhantes aos ligantes endógenos, ou seja, endocannabinoides (CARVALHO *et al.*,2017).

Análogos do THC, um dos mais importantes fitocanabinoides, quimicamente modificados e marcados radioativamente, constituíram a ferramenta por meio da qual foram identificados os receptores canabinoides CB1 e CB2 (COSTA *et al.*, 2011).



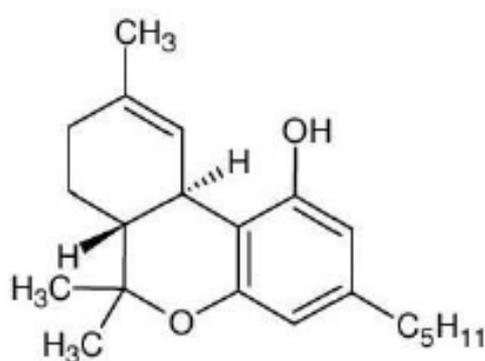
**Figura 2.** Estrutura química dos canabinoides. **Fonte:** MATOS *et al.*,2017.

#### 4.1. Δ-9-TETRA-HIDROCANABINOL (THC)

Apesar da longa história da relação humana com a planta *Cannabis sativa*, o conhecimento sobre a fitoquímica e farmacologia dos canabinoides é derivada principalmente de estudos realizados nos últimos 50 anos. O principal produto químico ativo da *C. sativa*, Δ-9-tetra-hidrocanabinol (delta-9-tetra-hidrocanabinol ou THC), demonstrado na figura 3, foi isolado da planta, caracterizado molecularmente e sintetizado no laboratório de Raphael Mechoulam em meados da década de 1960. Enquanto a identificação do THC não explicou completamente os efeitos biológicos da *C. sativa* em humanos, esse achado aumentou a pesquisa científica neste campo e aproximadamente 60 outros canabinoides foram sendo identificados em flores desta planta (PAMPLONA, TAKAHASHI, 2012).

O THC é o canabinoide responsável por desencadear efeitos psicóticos em indivíduos vulneráveis, que estão relacionados ao aumento do efluxo pré-sináptico de dopamina no córtex pré-frontal. Sugere-se a utilização do THC para estimular o apetite e manter o peso, principalmente de pacientes de câncer e portadores de HIV, bem como para atenuar náuseas e vômitos decorrentes do tratamento com quimioterapia, além de atuar como analgésico de uso oral (MATOS *et al.*,2017).

Entretanto, o uso terapêutico do THC se tornou limitado pela existência de efeitos adversos severos. De acordo com estudos em animais, o THC possui capacidade de destruir células imunitárias e tecidos do corpo que auxiliam na proteção contra doenças. Outros efeitos de alta relevância são manifestados em nível do sistema nervoso central, onde incluem alterações perceptivas, disforia, alucinações, anormalidades no pensamento, transtornos de personalidade e sonolência (MATOS *et al.*,2017).



**Figura 3.** Estrutura química do  $\Delta$ -9-tetra-hidrocanabinol. **Fonte:** MATOS *et al.*,2017.

#### 4.2. CANABIDIOL (CBD)

Entre os canabinoides presentes na planta *Cannabis sativa*, o mais estudado é o canabidiol (CBD), devido às suas inúmeras propriedades, incluindo a anticonvulsivante e, especialmente, pela ausência de efeitos psicomiméticos e risco de desenvolvimento de dependência que são típicos do THC (CARVALHO *et al.*, 2017).

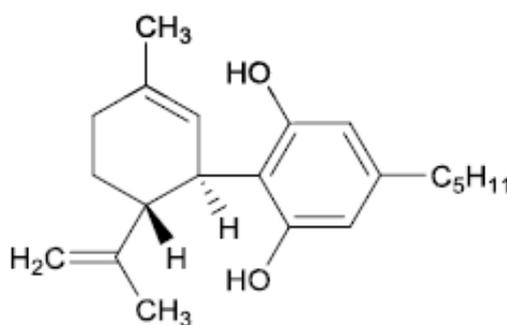
Este componente não psicoativo da *Cannabis sativa*, presente em até 40% dos extratos da planta, depois de inúmeras tentativas de se isolar em forma pura estes ativos constituintes e elucidar suas estruturas, foi isolado em 1940, porém, somente em 1963 sua estrutura química, expressa na figura 4, foi elucidada pelo professor israelense Raphael Mechoulam e colaboradores. No entanto, nas últimas décadas, o CBD tornou-se alvo de vários estudos experimentais, revelando um amplo espectro de propriedades farmacológicas para portadores de doenças do SNC, demonstrando potencial terapêutico como antipsicótico, antidepressivo, ação analgésica e imunossupressora, ação no tratamento de isquemias, diabetes, náuseas e câncer,

efeitos sobre os distúrbios de ansiedade, do sono e do movimento, bem como, no tratamento dos sintomas decorrentes da epilepsia, esquizofrenia, doenças de Parkinson, Alzheimer e Huntington (MATOS *et al.*,2017; MIRANDA, 2016; LIGRESTI; PETROCELLIS; DI MARZO, 2016; MECHOULAM; PARKER, 2013).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o CBD possui fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> e consta na Lista C1 do Anexo I da Portaria SVS/MS n. 344/98 e de suas atualizações. Este composto que é extraído da *C. sativa*, é uma planta que consta na lista E (lista de plantas proscritas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas) (OLIVEIRA, 2015).

A aprovação do seu uso compassivo, conforme a Resolução CFM Nº 2.113/2014 prevê que a *Cannabis sativa* contém, entre os seus inúmeros componentes canabinoides, o CBD, e que este pode ser isolado ou sintetizado por métodos laboratoriais seguros e confiáveis (MIRANDA, 2016).

Atualmente, o mercado está evoluindo ainda mais para padrões mais sofisticados e produtos aceitáveis, incluindo cápsulas orais, lipossômicas, cremes para a pele e gomas de mascar contendo CBD (HAZEKAMP, 2018).



**Figura 4.** Estrutura química do Canabidiol. **Fonte:** MATOS, *et al.*,2017.

## 5. SISTEMA ENDOCANABINOIDE (SEC)

O sistema endocanabinoide é um sistema neuromodulador comum que desempenha papel no desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), na plasticidade sináptica e na resposta para insultos endógenos e ambientais. O SEC é composto por receptores de canabinoides, canabinoides endógenos (endocanabinoides) e as enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos

endocanabinoides e uma das suas principais características é a ampla distribuição em todo o corpo (LU; MACKIE, 2016; GARCIA *et al.*, 2016).

Os receptores endocanabinoides foram nomeados pela União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica (International Union of Basic and Clinical Pharmacology - IUPHAR), de acordo com sua ordem de descoberta, como o receptor canabinoide tipo 1 (CB1) e receptor canabinoide tipo 2 (CB2) (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010; MATOS *et al.*, 2017).

Os receptores CB1 são amplamente distribuídos no organismo e encontrado, sobretudo, nos terminais nervosos pré-sinápticos sendo responsáveis pela maioria dos efeitos neurocomportamentais dos canabinoides. No SNC está ligado em áreas ligadas ao controle motor, aprendizagem, memória, cognição, resposta emocional além de serem responsáveis pela maioria dos efeitos psicotrópicos dos canabinoides. Nos órgãos e tecidos periféricos os CB1 são expressos em baixa densidade, porém constituem o receptor acoplado à proteína G mais abundante no SNC humano (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010; MATOS *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2011).

Os receptores CB2 localizam-se principalmente no sistema imunológico e em áreas específicas do sistema nervoso central, como a micróglia e na região pós-sináptica. Podem estar associados à regulação da liberação de citocinas provenientes de células imunitárias e de migração das mesmas, atenuando a inflamação e alguns tipos de dor. Estudos sugerem que o receptor CB2 também pode ser encontrado em células neurais envolvidas com a percepção e modulação da dor (MATOS *et al.*, 2017). Ademais, observou-se um aumento na expressão dos receptores CB2 em humanos diagnosticados com doença de Alzheimer, esclerose múltipla, esclerose amiotrófica lateral e doença de Parkinson. Tal observação indica que a suprarregulação dos receptores CB2 caracteriza um padrão de resposta frente a diferentes tipos de “lesão crônica” ao SNC, possivelmente relacionada ao componente neuroinflamatório das doenças neurodegenerativas (CARVALHO *et al.*, 2017).

Os receptores canabinoides do tipo CB1 e CB2 são receptores acoplados à proteína G inibitória, que inibem atividade da adenilato ciclase reduzindo os níveis de AMP cíclico. Ambos os receptores canabinoides CB1 e CB2 exercem seus efeitos através de múltiplos efetores intracelulares e possuem mecanismos de transdução de sinais distintos (CARVALHO *et al.*, 2017).

Os ligantes endógenos dos receptores CB1 e CB2 são denominados endocanabinoides e desempenham papel importante na modulação de neurotransmissão, especialmente como transmissores retrógrados na maioria dos processos fisiológicos, incluindo a dor, a cognição, a regulação do sistema endócrino, na função metabólica, resposta emocional e processos motivacionais (MATOS *et al.*,2017). Os principais agonistas endógenos de CB1 e CB2 são os derivados do ácido araquidônico (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010), constituídos de natureza lipídica assim como os canabinoides presentes na *Cannabis sativa* (MATOS *et al.*,2017).

Os endocanabinoides não são sintetizados nas terminações pré-sinápticas ou armazenados em vesículas como os neurotransmissores clássicos. Sua produção ocorre no corpo e dendritos dos neurônios em resposta ao influxo de cálcio induzido por glutamato ou GABA, que promove a ativação de fosfolipases que convertem os fosfolípidios em endocanabinoides. São liberados instantaneamente após atividade sináptica excitatória e ativam consecutivamente os receptores endocanabinoides pré-sinápticos (MATOS *et al.*,2017).

Os endocanabinoides podem se acoplar a outros receptores além do CB1 e do CB2, por exemplo, ao receptor potencial transitório de vaniloide tipo-1 (TRPV1), que é um canal iônico. No sistema nervoso periférico, o TRPV1 é ativado por calor, baixo pH e substância da pimenta malagueta, a capsaicina. Dentro do sistema nervoso central, o TRPV1 é expresso nos terminais nervosos pós-sinápticos e é possível que seja ativado de forma intracelular pela anandamida (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

A etanolamina araquidonoil foi o primeiro endocanabinoide caracterizado e apelidado de anandamida, do sânscrito ananda, que significa “felicidade”. Posteriormente, o glicerol 2-araquidonoil (2-AG) foi também identificado, seguido pela dopamina N-araquidonoil (NADA), o éter glicerol 2-araquidonoil (noladina) e O-araquidonil-etanolamina também denominada virodamina, ambas apresentadas na figura 5 (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010). O 2-AG apresenta maior seletividade para os receptores CB1 e CB2 ante a anandamida, a qual também interage com outros receptores. O 2-AG é agonista total CB1 e CB2, a anandamida é agonista parcial CB1 e CB2 e agonista total (com baixa afinidade) TRPV1. O transporte da anandamida e 2-AG através das membranas neuronais é similar e ocorre por um processo sugestivo de difusão facilitada mediada por transportadores (COSTA *et al.*, 2011).

Assim como no caso dos neurotransmissores clássicos, as ações dos endocanabinoides são limitadas por um processo em duas etapas: internalização, seguida por catabolismo. A primeira etapa ainda não está clara, já que há debate sobre se a internalização dos endocanabinoides ocorre passivamente por meio da difusão ou por transportadores específicos. Após a internalização, os endocanabinoides sofrem hidrólise enzimática. As principais enzimas responsáveis pela hidrólise da anandamida e da 2-AG são a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e a lipase monoacilglicerol (MGL), respectivamente. O curioso é que os dois endocanabinoides sejam degradados tanto de forma pré-sináptica (2-AG) como pós-sináptica (anandamida). Tanto a FAAH quanto a MGL emergiram como importantes alvos farmacológicos com potencial terapêutico promissor (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

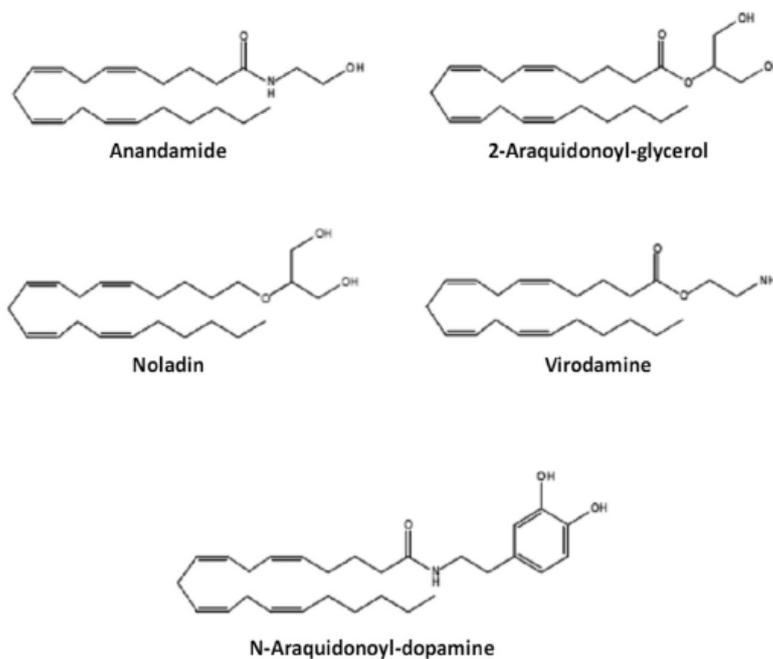
Segundo Matos *et al* (2017), a ativação dos receptores endocanabinoides promove a alteração de vários neurotransmissores, incluindo a acetilcolina, a dopamina, o GABA, o glutamato, a serotonina, a noradrenalina e opioides endógenos, em condições fisiológicas normais.

O sistema reprodutivo feminino e o SEC estão intrinsecamente ligados. As flutuações hormonais ao longo do ciclo menstrual e da gravidez levam a alterações na expressão dos receptores canabinoides, endocanabinoides e suas enzimas sintéticas e metabólicas associadas no cérebro, ovários e útero. É de grande importância mais estudos em humanos para entender melhor os efeitos da dosagem e cronicidade da maconha na regulação da gonadotrofina e do hormônio ovariano, fertilidade, manutenção da gravidez, parto e lactação (BRENTS, 2016).

Atualmente novas estratégias de pesquisa estão sendo desenvolvidas para visar o sistema endocanabinoide para dependência de drogas, evitando efeitos colaterais, que incluem o uso dos receptores CB1 e compostos direcionados a receptores CB2. Estudos recentes demonstraram o papel potencial dos receptores CB2 no processo viciante de diferentes drogas de abuso e abriram uma oportunidade promissora de pesquisa para desenvolver novas abordagens terapêuticas possíveis nesse âmbito (MANZANARES *et al.*, 2018).

A descoberta do sistema endocanabinoide forneceu novas perspectivas sobre um esquema neuromodulador que pode proporcionar melhores opções de tratamento

para uma grande variedade de distúrbios neurológicos, por participar de diversos processos fisiológicos (MATOS *et al.*, 2017).



**Figura 5.** Representação esquemática das estruturas moleculares dos dois endocanabinoides mais amplamente aceitos (anandamida e 2-araquidonoilglicerol) e três outras moléculas canabimiméticas endógenas que até agora foram identificadas. Outras moléculas candidatas estão sendo investigadas e o número real de endocanabinoides pode ser superior a oito. **Fonte:** PAMPLONA, TAKAHASHI, 2012.

## 6. MODULAÇÃO FARMACOLÓGICA

Vários instrumentos farmacológicos foram desenvolvidos para interferir no sistema endocanabinoide. Alguns podem atuar diretamente nos receptores CB1 ou CB2 (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

O primeiro antagonista altamente seletivo de receptores CB1, conhecido como Rimonabanto e comercializado sob o nome de Acomplia®, foi desenvolvido pela Sanofi-Aventis e aprovado pela Agência Europeia de Avaliação de Produtos Medicinais (EMA), em junho de 2006. Foi aprovado em 42 países e comercializado em 20. Este medicamento era indicado como adjuvante à dieta e aos exercícios físicos para o tratamento de pacientes ou pacientes com sobrepeso com fatores de risco associados, como diabetes tipo II e dislipidemia. No Brasil foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) apenas em 2007 e retirado do

mercado em outubro de 2008 (SOUZA, 2017; VILLA; PERASSOLO; SUYENAGA, 2015, BERTUOL; BUDEL, 2008).

Na linha de pesquisa sobre canabinoides e sua aplicação em fármacos, surge uma nova classe que são os denominados de canabinoides sintéticos (SOUZA, 2017). Esses produtos são fármacos criados ou modificados mediante alterações da estrutura molecular de substâncias previamente conhecidas, de origem sintética e ainda não se sabe muito sobre as suas ações farmacológicas (ALVES; SPANIOL; LINDEN, 2012). Porém, despertam algum interesse tanto para pesquisa acadêmica como para a indústria farmacêutica. Estes interagem com os receptores canabinoides CB1 e CB2, e são seus antagonistas, com forte potencial terapêutico. Este tipo de interação está relacionado principalmente com a regulação do sistema imune e de neurodegeneração, sendo preciso ainda necessários estudos mais elevados sobre as suas aplicações (SOUZA, 2017).

É difícil comprovar os efeitos porque os estudos clínicos nos quais se acompanha de perto o comportamento de um usuário ainda são escassos. Ademais, atrapalha o fato de a *Cannabis sativa* ser usada frequentemente, em combinação com o álcool e com o tabaco. Por último, o obstáculo que parece ser o dilema decisivo atualmente que é o da ilegalidade da droga (NUNES *et al.*, 2017).

## 7. REGISTRO DO CANABIDIOL

Em alguns países, tais como Canadá, EUA, Holanda e Bélgica, o uso medicinal de *Cannabis sativa* é legal e dispõem de produtos herbais e preparações farmacêuticas derivadas desta planta, bem como medicamentos alopáticos para aliviar sintomas de doenças como câncer, AIDS, esclerose múltipla, glaucoma, síndrome de Tourette, entre outras. Só nos EUA, país que investiu e instituiu na sua agenda política o combate às drogas globalmente, nove estados já legalizaram a maconha e mais de 30 autorizam seu uso para fins terapêuticos (ELIAS; VISCONTI, 2018).

O Uruguai foi o primeiro país do mundo a legalizar a maconha, tendo o estado como o único fornecedor autorizado da erva. Na Espanha, o cultivo e o consumo de maconha para fins recreativos não são ilegais, desde que sejam feitos em ambientes privados. Nesses espaços, a venda é ilegal e novos associados só podem ser

indicados por membros mais antigos, a não ser que seja usuário para uso terapêutico. Apesar de terem financiado a guerra às drogas e terem sido os porta-vozes do discurso antidrogas por décadas, os EUA já têm nove estados com maconha legalizada para fins recreativos. Em 2014, o estado do Colorado se tornou o primeiro do país a legalizar a maconha. Um relatório lançado em 2018 pela organização Drug Policy Alliance analisou o cenário pós-legalização em alguns estados dos EUA que flexibilizaram suas leis para cannabis. A Califórnia foi o mais recente estado norte-americano a legalizar a maconha para uso recreativo e o uso terapêutico já havia sido regulado em 1995, incluindo o cultivo. O Canadá tem o uso terapêutico já garantido no desde 2014, movimentando um mercado anual de US\$ 2 bilhões. No final de 2017, Israel descriminalizou o uso de maconha para fins recreativos, adotando um modelo semelhante ao de Portugal onde o usuário flagrado com drogas deve pagar uma multa e só é indiciado se for apreendido com maconha reiteradas vezes. O uso terapêutico já era permitido em Israel, onde o pesquisador Raphael Mechoulam publicou as primeiras descobertas sobre o sistema endocanabinoide. Potência na pesquisa da cannabis medicinal, o país hoje financia dezenas de pesquisas no campo e já há um mercado consolidado ao redor do uso medicinal, com laboratórios e farmácias autorizadas a produzir e comercializar produtos para fins terapêuticos (ELIAS; VISCONTI, 2018; MECHOULAM; PARKER, 2013).

Os produtos herbais, derivados de plantas do gênero *Cannabis* cultivadas em condições específicas e controladas, são produtos padronizados e purificados (livres de contaminantes químicos e microbiológicos), os quais diferem entre si principalmente em relação à concentração de THC e CBD presente na formulação (PAMPLONA, 2018; WHITING, 2015).

Em 1985, a Food Drugs Administration (FDA), agência regulatória dos Estados Unidos, liberou o registro de dois medicamentos para uso humano que contêm canabinoides sintéticos sendo o Marinol® (princípio ativo- dronabinol) e o Cesamet® (princípio ativo- Nabilona), ambos aprovados para o tratamento de náuseas e vômitos associados à quimioterapia antineoplásica em pacientes que não responderam adequadamente a tratamentos antieméticos existentes. Em 1992 o Marinol®, ganhou aprovação para o tratamento da anorexia associada com a perda de peso em pacientes com AIDS (OLIVEIRA, 2015).

Contudo, o primeiro medicamento fitoterápico derivado da *Cannabis* foi o nabiximols (Sativex®), aprovado pela European Medicines Agency (EMA), agência regulatória da Europa, disponível para uso clínico no Canadá em 2005. Este medicamento consiste em um extrato alcoólico da *Cannabis sativa* que contém proporções quase equimolares de THC e CBD, disponível na forma de spray oral, utilizado no tratamento de espasticidade em pacientes com esclerose múltipla e no alívio de dores neuropáticas e oncológicas em alguns países (WANG *et al.*, 2008; CARVALHO *et al.*, 2017; OLIVEIRA, 2015).

Existem no mercado vários produtos à base de canabidiol, como o Epidiolex™, Real Scientific Hemp Oil (RSHO™), entre outros, todavia, nenhum possui registro como medicamento tanto no Brasil como nos Estado Unidos e Europa (OLIVEIRA, 2015).

Ademais, os medicamentos alopáticos contendo agonistas canabinoides sintéticos como o dronabinol e nabilona, já estão disponíveis para uso clínico em alguns países. O dronabinol é um isômero do THC, enquanto a nabilona possui estrutura química análoga ao THC. Ambos os fármacos exercem seus efeitos terapêuticos através da ativação dos receptores canabinoides. Em geral, eles são utilizados como estimulantes do apetite em pacientes com anorexia associada à AIDS, no alívio de náuseas e vômitos induzidas por quimioterapia oncológica refratária aos fármacos convencionais ou ainda como analgésico adjuvante em dores neuropáticas (WHITING, 2015).

Autorizar o uso medicinal dos derivados da *Cannabis sativa* se tornou um desafio, mesmo com a comprovada ação terapêutica dos mesmos, em especial, do CBD. O grande receio das autoridades quanto à liberação da aplicação medicamentosa dos canabinoides consiste: em parte, devido à falta de padronização entre os produtos que assegurem a segurança e a dosagem consistente; em parte, devido ao envolvimento dos aspectos legais e da promoção de uma ocasião favorável para os usuários da forma recreativa da droga (CARVALHO *et al.*, 2017; MATOS *et al.*, 2017; WHITING, 2015). Existem dois critérios fundamentais na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que uma substância deixe de ser proibida que é o fato de não causar dependência e a existência de efeitos terapêuticos (OLIVEIRA, 2017).

No Brasil, a Anvisa autorizou, em 2015, o uso medicinal do CBD por importação para casos específicos, porém, exigindo-se prescrição, laudos médicos e termo de responsabilidade (MATOS *et al.*, 2017), logo após a repercussão em torno do uso terapêutico da maconha em crianças com epilepsia refratária a tratamentos convencionais. A autorização para importar o medicamento depende de receita médica e é um processo lento, burocrático e caro. O custo para trazê-lo de fora pode variar entre R\$ 1 mil e R\$ 8 mil, dependendo do quadro clínico do paciente e a entrega pode levar meses. Apesar de reconhecerem a importância da decisão da Anvisa, pacientes e seus familiares optaram por outra via, menos burocrática e muito mais barata que é a do auto cultivo. Ainda pela via judicial, algumas famílias vêm conseguindo autorização da Justiça para plantar maconha de forma legal, mas muitos pacientes mantêm seu cultivo na ilegalidade. Desde 2016, cerca de 20 salvos-condutos foram concedidos, incluindo casos de Parkinson em idosos. Em 2017, uma decisão garantiu pela primeira vez no Brasil que uma associação de mais de 150 pessoas cultivasse a *C. sativa* para fins exclusivamente terapêuticos. Há anos, porém, organizações sem autorização judicial vêm atendendo pacientes em diversos cantos do país, criando uma rede ilegal de fornecimento. Para manter esta “missão” de continuar ajudando dezenas de famílias Brasil adentro, muitos produtores correm o risco de serem enquadrados por tráfico de drogas. Também em 2017, a Anvisa registrou o primeiro medicamento à base de CBD e THC, o Mevatyl, que já está sendo comercializado, a preços altíssimos, no Brasil (ELIAS; VISCONTI, 2018).

Em 14 de junho de 2019, a ANVISA publicou duas propostas de consulta pública no Diário Oficial da União relacionadas à regulamentação do cultivo controlado de *Cannabis sativa* para uso medicinal e científico no país, discutindo também o registro de medicamentos produzidos com os princípios ativos da planta. Com tal iniciativa, a agência, percebendo a evolução internacional a respeito do tema, busca sondar a sociedade sobre o assunto para, eventualmente, fomentar a produção nacional de terapias à base da *C. sativa*, que até o momento conta apenas com um único medicamento registrado para comercialização, o Mevatyl, o qual é importado e custa em média dois mil e quinhentos reais por caixa, estando disponível em pequenas quantidades nas farmácias do país (LEITE; BORGES, 2019).

O Mevatyl™ contém 27mg/ml de THC e 25mg/ml de CBD e atua na melhora da rigidez dos membros relacionada à esclerose múltipla e também na melhora da

função motora, devido à atuação deste medicamento em receptores específicos no sistema nervoso, denominados receptores canabinoides (BRASIL, 2019)

A Anvisa já afirmou que não tem competência para regular o auto cultivo, mas vem prometendo a regulação para fins medicinais e de pesquisa (ELIAS; VISCONTI, 2018). Logo, o CBD ainda não é registrado como medicamento e seu uso limita-se em caráter compassivo, devido ao esgotamento de alternativas terapêuticas medicamentosas, portanto, só a importação de remédios está autorizada (ELIAS; VISCONTI, 2018; MATOS *et al.*, 2017).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **ANSIEDADE**

Muito conhecida por sua atividade psicotrópica, a *Cannabis sativa* é alvo de intensas pesquisas e debates científicos. Um dos fatores que impulsionam essas pesquisas é o fato de que os componentes ativos da planta, também denominados de fitocannabinoides, exercem ações complexas e, às vezes, contraditórias em humanos e animais experimentais (BATISTA *et al.*, 2014).

Conforme Batista e colaboradores (2014), em humanos, é possível estudar os efeitos da maconha em si, dos fitocannabinoides separadamente ou ainda a interação entre esses fitocannabinoides. No que concerne aos efeitos da maconha, são descritos efeitos ansiolíticos, ansiogênicos e ainda a ocorrência de ataques de pânico.

Segundo Castillo e colaboradores (2000), a ansiedade, por sua vez, é um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho. A ansiedade e o medo passam a ser reconhecidos como patológicos quando são exagerados, desproporcionais em relação ao estímulo, ou qualitativamente diversos do que se observa como normal naquela faixa etária e interferem na qualidade de vida, no conforto emocional ou no desempenho diário do indivíduo. Tais reações exageradas ao estímulo ansiogênico se desenvolvem, mais comumente, em indivíduos com uma predisposição neurobiológica herdada.

Crippa e colaboradores (2009) avaliaram num estudo em que os efeitos ansiolíticos da Nabilona (3 mg/ dia), um canabinoide sintético derivado de THC. Em

um estudo duplo-cego, controlado com placebo, pacientes com transtorno de ansiedade, demonstraram sintomas reduzidos após 28 dias tratamento com nabilona.

Como os agonistas canabinoides apresentam um efeito bifásico, outras estratégias de manipulação do sistema são propostas para a redução da ansiedade, por exemplo, a utilização do URB597 (que eleva a anandamida no cérebro de ratos e camundongos e amplia sua ação através de um processo seletivo de bloqueio da atividade da FAAH). Essa droga apresenta efeitos ansiolíticos em modelos animais de ansiedade e, diferentemente dos agonistas, não são descritos efeitos ansiogênicos (BATISTA *et al.*, 2014; BOSIER; MUCCIOLI; LAMBERT, 2013).

Por outro lado, Crippa *et al* (2009) também citam que o principal ingrediente psicoativo ativo da cannabis, o THC, pode provocar sintomas de ansiedade através de seus efeitos sobre a serotonina, noradrenalina, GABA e glutamato, embora haja uma informação relativamente escassa sobre as interações entre os sistemas serotoninérgico e endocanabinoides. Estudos em animais confirmaram que o canabidiol (CBD), o componente não psicotomimético da planta *Cannabis sativa*, induz efeitos ansiolíticos afetando os receptores 5HT1A.

Em um Estudo de Coorte realizado em 44 escolas na Austrália, Patton *et al* (2002) relatam que o consumo frequente de maconha em adolescentes prevê depressão e ansiedade posteriores, com usuários diários levando o maior risco, com predomínio claro nas participantes do sexo feminino.

Segundo Crippa *et al* (2009), a *Cannabis sativa* pode causar um episódio agudo e de curta duração de ansiedade, que muitas vezes se assemelha a um ataque de pânico, naqueles que não são usuários habituais. Quando tomado em altas doses (mais de 5mg por via oral de THC para um homem de peso médio), a *C. sativa* pode causar medo e ansiedade intensos. Com doses ainda mais altas, podem ocorrer ataques de pânico e fobia. Cerca de 20 a 30% de usuários mostram breves reações agudas de ansiedade após fumar a droga em uso recreativo.

Reações de ansiedade e ataques de pânico parecem resultar ao uso posterior do medicamento, pois esses sintomas são uma das razões mais comuns dadas para a cessação do uso de *Cannabis sativa*. Da mesma forma, a planta pode exacerbar os existentes sintomas de ansiedade, precipitam a recorrência de um episódio e neutralizam os efeitos dos ansiolíticos com medicação. Como ocorrem com outras

drogas ilícitas, indivíduos com transtorno de ansiedade tem uma chance maior de apresentar dependência ou abuso de *C. sativa* ao longo da vida e vice-versa (CRIPPA *et al.*, 2009).

De fato, estudos em animais de laboratório e em humanos demonstraram que o CBD possui propriedades ansiolíticas em contraste com os efeitos ansiogênicos do THC em altas doses, que apresenta um efeito bifásico em testes de ansiedade em animais experimentais (CRIPPA *et al.*, 2009; BATISTA *et al.*, 2014).

É controverso que, embora os indivíduos relatem redução da ansiedade como motivação para o uso de *Cannabis sativa*, ainda que ansiedade aguda é o efeito adverso mais comum do uso desta planta. Essas declarações conflitantes podem ser reconciliadas através da observação de que os efeitos da *C. sativa* na ansiedade parecem ser totalmente dependentes da dose (CRIPPA *et al.*, 2009).

## DEPRESSÃO

A depressão é uma síndrome psiquiátrica altamente prevalente na população, e estima-se que acometa 3% a 5% desta, sendo 7% da população masculina e 15% da feminina, (BATISTA *et al.*, 2014; TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005) existindo evidências científicas suficientes situando a depressão entre as doenças mais comuns, prejudiciais e que causam mais custos sociais, representando um dos problemas mais graves em saúde pública, com impacto em todos os níveis da sociedade (BAHLS; BAHLS, 2002). Trata-se de um distúrbio incapacitante e que tem como característica o alto potencial para recidivas. Os sintomas podem englobar humor deprimido, caracterizado por tristeza ou irritabilidade, diminuição do interesse por atividade prazerosa ou incapacidade de sentir prazer (anedonia), dificuldades para dormir, alterações do peso corporal, capacidade diminuída de pensar ou se concentrar, pensamentos suicidas, além de desaceleração da fala e ação (BATISTA *et al.*, 2014; BELMAKER; AGAM, 2008). Essas mudanças devem durar no mínimo duas semanas e interferir consideravelmente no trabalho e nas relações familiares (BELMAKER; AGAM, 2008).

Os primeiros relatos do possível envolvimento do sistema canabinoide nesse distúrbio datam de centenas de anos quando povos de distintas culturas faziam uso

da *Cannabis sativa* com o intuito de obter efeitos de melhorias no humor e diminuição do estresse (BATISTA *et al.*, 2014; PAMPLONA; TAKAHASHI, 2012; ZUARDI *et al.*, 2006). Atualmente, crescentes evidências clínicas e pré-clínicas sugerem que o sistema endocanabinoide desempenha um papel relevante na regulação do comportamento emocional (BATISTA *et al.*, 2014; HILL; GORZALKA, 2009, GORZALKA; HILL, 2011).

Pesquisas já demonstraram que os receptores canabinoides são extensamente expressos em regiões cerebrais envolvidas na regulação dos comportamentos emocionais, tais como hipotálamo, amígdala, córtex pré-frontal e hipocampo (HOWLETT *et al.*, 2002). O advento da neuroimagem ofereceu um poderoso instrumento para o estudo direto *in vivo* dos efeitos da *Cannabis sativa* na estrutura e funcionamento cerebral, expandindo o conhecimento em relação aos canabinoides (CRIPPA *et al.*, 2005). Estes estudos de neuroimagem revelaram que essas estruturas são, de fato, ativadas em indivíduos que utilizam esta planta (CHANG; CHRONICLE, 2007). Ademais, o sistema endocanabinoide parece modular diferentes mecanismos fisiológicos que se mostram alterados na depressão, como o sistema de monoaminas (HAJ-DAHMANE; SHEN, 2011), a atividade do eixo pituitário-adrenal, (LEE; GORZALKA, 2012) bem como a liberação e ativação de fatores neurotróficos que promovem neuroplasticidade (GORZALKA; HILL, 2011). Esses dados, portanto, sustentam a hipótese de que o sistema endocanabinoide participa na regulação do humor (BATISTA *et al.*, 2014).

O tratamento com análogos sintéticos do  $\Delta$ -9-THC também tem apresentado semelhante eficácia antidepressiva nesse teste, um efeito potente é obtido tanto com agonistas diretos quanto com drogas que elevam os níveis de endocanabinoides (HILL *et al.*, 2005). Ao contrário do que ocorre com os agonistas canabinoides, o bloqueio dos receptores CB1 tem apresentado respostas controversas nos testes de imobilidade. Há dados mostrando que o tratamento agudo com antagonistas promove aumento no tempo de imobilidade, embora outros mostrem o oposto ou nenhum efeito (BAMBICO *et al.*, 2007). Por outro lado, o tratamento crônico com Rimonabanto promove um efeito tipo-depressivo (STEINER; WOTJAK, 2008). Estudos com animais geneticamente modificados que não expressam esses receptores demonstraram um perfil semelhante de respostas complexas nesse modelo (VALVERDE; TORRENS, 2012).

Estudos pré-clínicos que avaliam outros parâmetros preditivos dos sintomas da depressão tais como anedonia, diminuição do peso corporal, redução da alimentação e atrofia hipocampal, demonstram que tanto a deleção gênica, como o bloqueio farmacológico dos receptores CB1 promovem alterações que se assemelham às observadas em pacientes depressivos, comprovando a importância desses receptores na modulação da emocionalidade (HILL *et al.*, 2005; VALVERDE; TORRENS, 2012).

Outra forma de avaliar, no animal experimental, comportamentos análogos aos da depressão consiste na exposição do mesmo a estresses crônicos. Assim, quando os animais são submetidos a uma bateria de situações estressantes, imprevisíveis e variáveis eles apresentam, por exemplo, perda de peso e anedonia, a qual, em animais, se manifesta como uma diminuição do consumo de sacarose (NESTLER *et al.*, 2002). Tais efeitos são revertidos quando os animais são pré-tratados com drogas que elevam os níveis de endocanabinoides (BORTOLATO *et al.*, 2007). Além disso, a expressão de receptores CB1 se mostra diminuída após as sessões de estresse e os níveis do endocanabinoide 2-AG se mostram elevados em um possível mecanismo compensatório (HILL; GORZALKA, 2005).

Apesar da relevância desses estudos, eles apresentam algumas limitações, tais como as variações nas doses e espécies utilizadas. Nesse contexto, uma evidência interessante que tornou ainda mais clara a participação do sistema endocanabinoide no transtorno da depressão foi obtida após a comercialização do fármaco Rimonabanto. Essa substância, foi aprovada para o tratamento da obesidade em diferentes países, mediante estudos clínicos que demonstraram sua eficácia em reduzir massa corporal. Havia, entretanto, poucas informações sobre o risco da utilização a longo prazo dessa droga (PI-SUNYER *et al.*, 2006; MOREIRA; CRIPPA, 2009). De fato, efeitos adversos graves foram observados nesses pacientes, sobretudo os de caráter psiquiátrico. Sintomas relacionados a transtornos de ansiedade e depressão começaram a acontecer em diversas parcelas dos pacientes que utilizavam o Rimonabanto. Esse quadro acometia pacientes sem histórico de doenças psiquiátricas e parecia exacerbar sintomas depressivos já existentes. Tais efeitos foram tão contundentes que a comercialização da droga foi suspensa em definitivo, pouco tempo depois do início da sua utilização (MOREIRA; CRIPPA, 2009).

Apesar do indicativo de que o bloqueio dos receptores canabinoides em humanos pode induzir sintomas análogos aos da depressão, a eficácia antidepressiva do  $\Delta$ -9-THC, bem como de outros agonistas canabinoides, em humanos ainda não foi demonstrada (DI FORTI *et al.*, 2007). Embora os resultados obtidos com animais experimentais sejam bastante favoráveis, pouco tem sido estudado acerca do papel de agonistas canabinoides em humanos. Basicamente, os estudos vigentes estão relacionados às respostas obtidas em usuários da *Cannabis sativa* (LEWEKE; KOETHE, 2008), e tais trabalhos têm apresentado evidências complexas com relação ao uso da planta e os transtornos do humor (MOREIRA; CRIPPA, 2009). Enquanto um estudo apontou que usuários frequentes de maconha demonstram menos sintomas depressivos e humor melhor do que não consumidores da planta (DENSON; EARLEYWINE, 2006), não é incomum pacientes depressivos apresentarem um agravamento dos sintomas após o uso exacerbado da planta (LEWEKE; KOETHE, 2008). Outro trabalho encontrou uma associação modesta entre o uso de *Cannabis sativa* de início precoce, antes da idade de 17 anos, e posterior depressão (LYNSKEY *et al.*, 2004). Tais dados se mostram inconclusivos ainda sendo necessário mais experimentos de modo a elucidar melhor o papel dos agonistas canabinoides nos sintomas da depressão em humanos (BATISTA *et al.*, 2014).

Coletivamente, este corpo de evidências demonstra um convincente papel funcional do sistema endocanabinoide na depressão. Diante do fato de uma parcela significativa dos pacientes diagnosticados com depressão serem pouco responsivos às terapias farmacológicas vigentes, o sistema endocanabinoide surge como um possível alvo para o desenvolvimento de novas classes de antidepressivos (BATISTA *et al.*, 2014).

## EPILEPSIA

Epilepsia é o conceito aplicado a uma disfunção cerebral caracterizada pela ocorrência periódica e imprevisível de crises convulsivas (MCNAMARA, 1994) que, por sua vez, constituem modificações temporárias do comportamento causadas pelo disparo desordenado, sincrônico e rítmico de vários neurônios. Tais modificações ocorrem devido às alterações encefálicas que geram hiperexcitabilidade e hipersincronismo da atividade neuronal, manifestando-se de formas distintas, dependendo dos substratos neuronais envolvidos (MATOS *et al.*, 2017).

A definição de epilepsia é determinada pela ocorrência de, pelo menos, uma manifestação convulsiva, indicando a predisposição cerebral permanente para gerar crises epiléticas. Pacientes com epilepsia expressam condições neurobiológicas, cognitiva e social alteradas, podendo sofrer estigmas, exclusão, restrição, superproteção e isolamento, além de consequências psicológicas para si mesmos e para a família (FISHER *et al.*, 2005). Aproximadamente 1% da população mundial é acometida pela epilepsia (SCHMIDT, SILLANPÄÄ, 2012; MATOS *et al.*, 2017).

Já se sabe do grande interesse da comunidade científica no estudo de substâncias provenientes da *Cannabis sativa*, principalmente no que se refere ao uso isolado do CBD ou associado ao tetrahydrocannabinol (THC) no tratamento de pacientes refratários ou com doenças de difícil tratamento ou controle. O CBD pode ser utilizado no tratamento de síndromes epiléticas resistentes à terapia convencional, cujas causas podem ser as mais variadas. O Conselho Federal de Medicina (CFM) considera resistência quando há falha de resposta a adequado tratamento com a utilização em monoterapia ou em combinação de dois anticonvulsivantes tolerados e apropriadamente usados para alcançar remissão de crises de modo sustentado (SEIBEL; LIMBERGER, 2017).

Em 1974 foram relatados os efeitos de CBD puro sobre registros eletroencefalográficos de um paciente epilético durante o sono. Embora tenha se constatado alterações nos padrões de ativação durante este teste, não houve verificação dos possíveis efeitos na frequência e severidade das convulsões (MALCHER-LOPES, 2014).

A primeira investigação científica a testar esses efeitos foi feita no Brasil, pelo grupo do Dr. Elisaldo Carlini, realizados pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) (MALCHER-LOPES, 2014; MATOS *et al.*, 2017). A questão foi investigada por meio de um estudo clínico duplo-cego em pacientes que sofriam, pelo menos, uma crise convulsiva generalizada por semana, embora estivessem recebendo algum outro anticonvulsivante (fenitoína, primidona, clonazepam, carbamazepina, trimetadiona, entre outros) (CARVALHO *et al.*, 2017). No total, oito pacientes receberam entre 200 e 300 mg de CBD puro, via oral, por dia, durante quatro meses e meio. Destes, apenas um não obteve nenhuma melhora clínica. Entre os demais, quatro tiveram as convulsões totalmente abolidas durante o período em que tomaram CBD e três tiveram redução significativa na frequência das

crises. No grupo de pacientes que recebeu placebo junto com seu outro anticonvulsivante, apenas um demonstrou melhora. Entretanto, não há avaliação do efeito do CBD na ausência de qualquer outro anticonvulsivante, mas o estudo sugeriu que o CBD poderia ser um adjuvante no tratamento da epilepsia (CARVALHO *et al.*, 2017; MALCHER-LOPES, 2014).

Neste estudo, assim como em outra série de experimentos realizados pelo mesmo grupo (nos quais foram usadas doses de CBD, variando entre 10 a 600 mg por 20 dias, ou 3mg/kg/dia por 30 dias), todos os pacientes toleraram muito bem o CBD, que demonstrou não ser tóxico e não psicotrópico, sendo sonolência o único efeito colateral observado (MALCHER-LOPES, 2014).

Apesar dos resultados extremamente promissores obtidos por Carlini e seu grupo, o impacto da política de guerra às drogas sobre a pesquisa e uso da planta de espécie *Cannabis* para uso medicinal foi de tal magnitude (ROBSON, 2005) que somente em 2005 um novo relato sobre estudos clínicos de CBD no tratamento de epilepsia foi realizado, desta vez em crianças portadoras de quadros refratários a outros medicamentos (MALCHER-LOPES, 2014).

Este grupo de crianças foi submetido a um plano de estudo aberto, no qual em cada caso houve titulação da droga com concomitante monitoramento dos resultados sobre a frequência de convulsões e sintomas autísticos. O CBD foi aplicado oralmente na forma de solução de 2,5% em óleo de milho. O primeiro caso abordado foi de uma garota de 11 anos exibindo um quadro altamente refratário de síndrome de Lennox-Gastaut. O processo de titulação progrediu até chegar à dose máxima de 20 gotas/dia de solução 2,5% de CBD. As crises convulsivas foram significativamente reduzidas tanto em intensidade quanto em frequência e as condições gerais da menina melhoraram a ponto de ela se ver livre da constante necessidade de internações, permitindo também redução gradual do uso que fazia de barbitúricos. O tratamento reduziu também sintomas autísticos, melhorando o estado de alerta, o tônus postural e a capacidade de falar. Situação semelhante foi observada em um garoto de 17 anos também portador de síndrome de Lennox-Gastaut. Neste caso, as doses chegaram a 30 gotas/dia e, embora tenha havido melhora no quadro geral, o relato destaca a aparente melhora do aspecto comportamental e cognitivo. Em todos os casos houve melhora apreciável do quadro geral (MALCHER-LOPES, 2014).

A suposta ação do CBD como anticonvulsivante pleno foi subsequentemente comprovada em diversos trabalhos realizados com diferentes modelos experimentais de indução de convulsões em roedores, revisados por Peterwee onde a eficácia do CBD foi verificada no bloqueio de convulsões induzidas por eletrochoque (PERTWEE, 2005; MALCHER-LOPES, 2014).

Segundo Malcher-Lopes (2014) estes experimentos revelaram distinção em relação aos resultados obtidos com o THC, o qual demonstrou possuir efeitos ambíguos, podendo inibir convulsões em alguns modelos em baixas doses e, em outros modelos, estimular atividade epileptiforme ou convulsões, quando administrado em doses altas, enquanto que o CBD demonstrou possuir apenas efeitos anticonvulsivantes.

Doses medianas de THC causaram alterações de eletroencefalograma (EEG) que podem sinalizar atividade neuronal epileptiforme mas não causaram as manifestações comportamentais que caracterizam uma convulsão generalizada, fato que somente ocorreu em doses altíssimas, muitas vezes letais, de THC (MALCHER-LOPES, 2014).

De uma forma geral, portanto, Malcher-Lopes (2014) cita que por um lado, não se pode descartar a utilidade de THC em baixa concentração como tratamento para alguns casos de epilepsia e, por outro lado, certamente CBD possui atividade antiepiléptica mais consistente e independente de outras drogas.

A canabivarina é um terceiro canabinoide presente em óleo de *Cannabis sativa* com comprovada ação anticonvulsivante em roedores (HILL, *et al.*, 2013). Conclui-se que, provavelmente, o uso de óleo de *C. sativa* contendo diversos princípios tem o potencial de combinar sinergisticamente os efeitos de cada um e tal combinação pode ser otimizada para diversos casos distintos, havendo para tanto, já disponíveis, os recursos pra a seleção de diferentes linhagens da planta e produção de extratos padronizados. A presença de baixas concentrações de THC em presença de maior proporção de CBD é perfeitamente aceitável conforme tais relatos (MALCHER-LOPES, 2014).

## COMORBIDADE ENTRE EPILEPSIA E TRANSTORNOS DO ESPECTRO DO AUTISMO

Os chamados transtornos do espectro do autismo (TEA) incluem um amplo grupo de perturbações neurológicas e comportamentais as quais não são, necessariamente, provenientes dos mesmos fatores etiológicos diretos. De fato, tanto o termo “autismo”, quanto “epilepsia”, pode ser usado para descrever sintomas, transtornos ou síndromes, dependendo do caso. Mas, de modo geral, ambos os termos se referem a conjuntos de sintomas, aspectos patofisiológicos e etiologias muito variáveis e que, frequentemente, ocorrem simultaneamente. Este é o caso de diversas síndromes de origem genética, tais como, síndrome de Rett, síndrome do X frágil, síndrome de Dravet entre outras (BROOKS-KAYAL, 2010). Nestes casos, a epilepsia é classificada como idiopática por ter uma origem genética bem determinada (MALCHER-LOPES, 2014).

De fato, segundo Malcher-Lopes (2014), 40 a 47% das crianças diagnosticadas com TEA sofrem de alguma forma de epilepsia clínica. A epilepsia clínica caracteriza-se pela ocorrência espontânea e recorrente de episódios breves ou prolongados de atividade neuronal excessiva, manifestados na forma de convulsões epiléticas, mas tais convulsões podem ocorrer em pessoas por causas agudas mesmo que a pessoa não seja diagnosticada como epilética.

O excesso de ativação neuronal, resulta de algum defeito crônico ou agudo dos mecanismos fisiológicos que regulam o fluxo de ativação sináptica. Este fluxo depende de mecanismos de autorregulação em cada sinapse e da interconectividade entre os neurônios inibitórios e excitatórios dos circuitos neuronais (MALCHER-LOPES, 2014).

As bases neurofisiológicas dessa etiologia comum envolvem defeitos no balanço recíproco entre a atividade dos neurônios excitatórios, predominantemente glutamatérgicos, e a atividade dos neurônios inibitórios, predominantemente GABAérgicos, em circuitos cruciais do córtex cerebral. Os circuitos neuronais conectam-se direta ou indiretamente entre si, usando intensamente tanto vias excitatórias quanto inibitórias. Normalmente, quando atividade neuronal excessiva ocorre, endocanabinoides são produzidos em resposta, para ativar receptores do tipo CB1 em neurônios excitatórios, de modo a refreá-la. Isto demonstra a importância da ação do sistema endocanabinoide em convulsões cuja origem depende de hipera-

tivação de neurônios glutamatérgicos. Se a causa das convulsões está no excesso de ativação de neurônios glutamatérgicos, a ativação de CB1 irá reduzir essa ativação. Por outro lado, se a causa da convulsão é um defeito no controle inibitório exercido por neurônios GABAérgicos que possuem receptores do tipo CB1, a ativação desses receptores pode reduzir ainda mais o poder inibitório desses neurônios e potencializar a hiperativação (MALCHER-LOPES, 2014).

Em culturas de neurônios desenvolvidas como modelo experimental para o estudo dos mecanismos sinápticos de formação do status epilepticus, a ativação de receptores CB1 por canabinoides bloqueia a formação de atividades epileptiformes. Recentemente, este modelo experimental foi usado para mostrar que paracetamol pode inibir a formação de atividade epileptiforme semelhante à do *status epilepticus* por meio de um mecanismo que depende da ativação de CB1 por endocanabinoides. Até recentemente não se sabia ao certo o modo de ação do paracetamol, quando se descobriu que este exerce seus efeitos analgésicos e ansiolíticos por meio do sistema endocanabinoide, pois, nas células, este é metabolicamente desacetilado e então conjugado com ácido araquidônico para formar N-araquidonoil-fenolamina, uma substância (comercializada sob o nome de AM404) que bloqueia a recaptação de anandamida, um canabinoide endógeno produzido por neurônios, causando seu acúmulo no organismo. Indiretamente, portanto, o paracetamol causa um efeito semelhante a uma das principais atividades farmacológicas do CBD que é a inibição da recaptação da anandamida e sua subsequente acumulação no organismo (MALCHER-LOPES, 2014).

Por isso Malcher-Lopes (2014) destaca a importância do sistema endocanabinoide no controle de atividade neuronal e a ação farmacológica de canabinoides no controle de atividade epileptiforme, que são bem documentados. Considerando que o CBD causa acúmulo de anandamida produzida pelo próprio cérebro e que os endocanabinoides são produzidos em resposta à ativação (despolarização) neuronal, sinapses GABAérgicas que não estejam ativadas não produzirão anandamida (em resposta a estimulação sináptica) para ser acumulada e, portanto, não serão tão afetados por este efeito indireto do CBD. Efeito que, se ocorresse, contribuiria para uma desinibição e subsequente aumento da ativação do circuito.

Todavia, a eficácia do canabidiol parece promissora, com reduções de cerca de um terço das convulsões motoras e globais, e com perfil de efeitos adversos de canabidiol favorável, com a maioria dos pacientes tolerando bem a droga apesar da sua associação concomitante a uma média de três antiepilépticos, conforme um estudo envolvendo onze centros independentes de tratamento de epilepsia nos Estados Unidos da América (DEVINSKY *et al.*, 2016). Além disso, 74% dos pacientes que usaram CBD conseguiram fazer a descontinuação bem-sucedida de pelo menos um fármaco anticonvulsivo durante o tratamento associado (SEIBEL, LIMBERGER, 2017; HUSSAIN *et al.*, 2015).

Através de estudo realizado por meio de um questionário aplicado a pais de 19 crianças com síndromes epiléticas de Dravet, de Doose, de Lennox-Gastaut e idiopática, foi constatado que dosagens de canabidiol entre 0,5 mg/kg/dia a 28,6 mg/kg/dia associadas a dosagens de THC entre 0 a 0,8 mg/kg/dia reduziu a frequência de convulsões em 84% das crianças, onde duas ficaram livres de crises após mais de quatro meses de uso de *Cannabis sativa* enriquecida de CBD enquanto que três não apresentaram nenhuma mudança. Os pais referiram que além da redução das convulsões, o uso de *C. sativa* enriquecido de CBD, teve efeitos benéficos na melhora do humor, em 79% dos pacientes, aumento do estado de alerta, em 74% dos pacientes e melhora no sono em 68% dos pacientes (PORTER; JACOBSON, 2013).

Hussain *et al.* (2015) analisaram mais relatos, com 117 pais de pacientes, que fizeram uso de CBD para tratamento de síndromes epiléticas e observaram que 85% deles referiram redução na frequência das crises, incluindo 14% que relataram cessação total (SEIBEL, LIMBERGER, 2017).

Infelizmente, a maioria dos dados disponíveis relativos aos efeitos colaterais dos canabinoides, principalmente com o uso a longo prazo, é proveniente de estudos que analisaram os efeitos do seu uso recreativo. Além disso, o potencial de abuso de tratamentos baseados em canabinoides em ambiente clínico é pouco conhecido (FRIEDMAN; DEVINSKY, 2015; SEIBEL, LIMBERGER, 2017).

O uso de extratos não purificados de CBD também levanta preocupações, pois o uso a longo prazo de medicamentos contendo THC pode apresentar efeitos nocivos e duradouros, além de que há uma dificuldade em titular as doses e os produtos derivados da *Cannabis sativa* podem causar intoxicação (CRIPPA *et al.*, 2016). Conforme apontado por Devinsky *et al.* (2016), a distribuição preferencial do canabidiol por tecido adiposo pode acarretar a acumulação pela administração crônica

principalmente em pacientes com alta adiposidade. Tal situação poderia aumentar as possibilidades da ocorrência de efeitos adversos e o risco de intoxicações (SEIBEL, LIMBERGER. 2017).

Para Academia Brasileira de Neurologia, a segurança e eficácia do CBD precisam passar por estudos bem conduzidos para serem melhor estabelecidas, já que os dados presentes na literatura atual, carecem de rigor científico necessários para que tal substância possa ser utilizada como medicamento de forma indiscriminada no tratamento da epilepsia (BRUCKI *et al.*, 2015). Estudos bem delineados, utilizando preparações padronizadas de CBD, em diferentes populações de crianças e adultos com epilepsia, fornecerão os dados necessários para determinar se a substância poderá ser utilizada no tratamento da epilepsia (PORTER; JACOBSON, 2013).

Até o presente momento, aproximadamente 25 anticonvulsivantes estão disponíveis comercialmente para o tratamento da epilepsia. Todavia, um terço dos pacientes epiléticos apresenta resistência ao tratamento farmacológico, os quais compõem o grupo da intitulada “epilepsia refratária ou farmacorresistente”, fator evidentemente comum nas Síndromes de Dravet, Doose e Lennox-Gastaut. De acordo com a *International League Against Epilepsy* (ILAE), a farmacorresistência da epilepsia equivale à falha na terapia apropriada de escolha de drogas antiepiléticas, monoterapia ou terapia combinada, para atingir o sucesso no controle das crises convulsivas, o que pode gerar grande impacto na funcionalidade e na qualidade de vida cognitiva e comportamental do paciente. Entretanto, mesmo com o desenvolvimento de novos medicamentos antiepiléticos essenciais para a melhoria do perfil de segurança do tratamento, a porcentagem de pacientes farmacorresistentes permanece inalterada (MATOS *et al.*, 2017).

Atualmente, a maior dificuldade referente à realização de pesquisas clínicas com o CBD ocorre, principalmente, por restrições legais do uso de compostos derivados da planta do gênero *Cannabis* (MATOS *et al.*, 2017).

## ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa, crônica, inflamatória e desmielinizante, mais comum entre adultos jovens, em sua maioria com idade entre 20 a 40 anos, e afeta em torno de 2,5 milhões de pessoas em todo o

mundo. No Brasil a incidência de EM está em torno de 5-30 casos/ 100.000 pessoas (LARRUSSA *et al.*, 2015; GONTIJO *et al.*, 2016).

O uso de componentes da *C. sativa* é muito discutido no tratamento sintomático e preventivo dessa doença. Em alguns países o medicamento Naxibimol é indicado para espasticidade na esclerose múltipla. Este medicamento contém THC e CBD, na proporção de 1:1 e é exclusivamente de uso oro-bucal. Contudo, para indicação de uso de canabinoides no tratamento de espasticidade, deve se tomar certa precaução, pois seus efeitos adversos podem ser agravados em função de características inerentes a doença, sintomas como comprometimento cognitivo, fadiga e alterações no humor, que podem variar de depressão à idealização suicida (GONTIJO *et al.*, 2016).

Os canabinoides têm sido propostos como agentes terapêuticos potentes no tratamento de esclerose múltipla, por desempenharem um papel importante na regulação da inflamação, tendo em vista que a neuroinflamação seria um dos principais mecanismos subjacentes a patogênese da esclerose múltipla e que mediadores pró-inflamatórios são considerados efetores-chave dos danos em doenças desmielinizantes (NETZAHUALCOYOTZI-PIETRA *et al.*, 2009; TORRÃO *et al.*, 2012; COSTA, 2017).

## OUTRAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

### CÂNCER E AIDS

No Canadá e no Reino Unido é feita a utilização da *Cannabis Sativa*, que não cura o câncer ou a AIDS, faz apenas com que aliviem com eficiência o sofrimento decorrente dessas doenças, como diminuir as náuseas e vômitos devido à quimioterapia. Indivíduos soro positivos para a AIDS afirmam que fumar a *Cannabis sativa* ajuda no alívio da ansiedade, melhora no apetite e no sono e também sugere-se que os canabinoides podem influenciar na replicação viral. Pesquisadores relatam ainda que a *C. sativa* age no organismo de um indivíduo soropositivo, como antidepressivo, aumentando a serotonina (RIBEIRO, 2014; OLIVEIRA; LIMA, 2016; NUNES *et al.*, 2017; MORALES *et al.*, 2016).

Nunes *et al* (2017) afirma que conforme uma pesquisa americana feita pela Universidade Harvard, cerca de 70% dos cancerologistas perguntados responderam que recomendariam o uso da erva natural se esta fosse legalizada. Quase metade (40%) disse que o aconselhava, mesmo sendo ilegal.

## GLAUCOMA

O glaucoma é uma patologia que afeta os olhos, sendo uma pressão intraocular (PIO) regulada pela quantidade de fluídos aquosos que está presente nos olhos, chamado de humor aquoso. É um fluído que circula livremente pelos olhos e passa por pequenos canais na periferia da íris, em transição com a córnea. O fechamento destes canais impede a circulação normal deste líquido elevando a pressão do olho (LAURETTI, LAURETTI FILHO, 1997; OLIVEIRA, 2016).

Em um estudo feito por Barreto (2002), mostra que a *Cannabis sativa* atua facilitando a drenagem do excesso de humor aquoso e, portanto, diminui a pressão dos olhos sem efeito colateral tóxico. O autor afirma que para obter o resultado descrito a *Cannabis sativa* tem que ser ingerida ou fumada.

## DISTÚRBIOS DO APETITE

Experimentos com ratos mostraram que, a 50 mg/kg i.p. (intraperitoneal) o CBD diminui o consumo de alimentos secos, água e soluções de sacarose e que, em 30 mg/kg i.p., reduz o consumo de doce de leite adoçado. O efeito do CBD no apetite e consumo de alimentos em humanos ainda não foi bem investigado (PERTWEE, 2005).

## ESQUIZOFRENIA

Apesar dos esforços da comunidade científica nas últimas décadas para elucidar a base etiológica da esquizofrenia, a etiopatogenia da doença permanece desconhecida. Nesse sentido, o SEC tornou-se um tópico importante na pesquisa sobre esquizofrenia nos últimos anos. Vários estudos, desde os anos 40 até os dias de hoje, concordam que o SEC representa um sistema neuromodulador principal que

participa de processos fisiológicos relacionados a doença (IBARRA-LECUE *et al.*, 2018).

Em meio a pesquisas foi possível observar a possibilidade do tratamento da esquizofrenia com o uso do CBD, segundo a pesquisa realizada em animais, o uso puro do CBD não favoreceu nenhuma alteração no combate à doença, porém com o uso de outros medicamentos foi verificado uma melhoria no tipo esquizofrênico do cérebro (DIEHL; CORDEIRO; LARANJEIRA, 2010; MIRANDA, 2016).

## INFLAMAÇÃO

Foi relatado que o CBD exibe atividade anti-inflamatória em vários bioensaios *in vivo*. De acordo com suas propriedades inflamatórias, há evidências que o CBD pode inibir a lipoxigenase e reduzir a liberação da pró-citocina inflamatória interleucina-1, e fator de necrose tumoral- $\alpha$ . Além disso, há evidências de que ele pode inibir a ciclooxigenase, embora somente em concentrações muito altas. No entanto, o CBD também possui ações que provavelmente são pró-inflamatórias, como poder ativar a fosfolipase A2 e inibir a liberação da citocina anti-inflamatória leucina-10 (PERTWEE, 2005).

## DISTÚRBIOS DO SONO

Estudos com  $\Delta$ -9-THC oral em doses de 10-30 mg/kg mostrou um aumento do sono profundo, mas, tal como outros hipnóticos, há uma diminuição do sono REM. O tratamento prolongado com doses elevadas de  $\Delta$ -9- THC, aumenta a quantidade de sono REM, mas aumenta a probabilidade da ressaca matinal. Este é um exemplo de que o uso da *Cannabis sativa*, em especial do  $\Delta$ -9- THC, pode não trazer maiores benefícios que os fármacos já existentes e utilizados neste tipo de patologias como antidepressivos, ansiolíticos e hipnóticos (IVERSEN, 2003; RIBEIRO, 2014).

## DOENÇA DE HUNTINGTON

A doença de Huntington trata-se de uma doença neurodegenerativa e hereditária, sendo definida como uma doença autossômica dominante, sem cura e

que tem origem numa mutação genética. A terapêutica atual para a doença de Huntington permite unicamente um atraso na evolução dos sintomas induzidos pela doença, sendo que não possibilitam uma grande melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Desta forma, ao longo dos anos, têm sido realizados inúmeros estudos com o intuito de avaliar a ação dos canabinoides nesta doença. Os canabinoides apresentam inúmeras funções que podem vir a beneficiar as pessoas que possuem esta doença, nomeadamente funções de neuroproteção, antioxidantes e anti-inflamatórias. Na doença de Huntington, os receptores CB1 situados no estriado vão sofrendo danos, sendo suscetíveis a mudanças funcionais precoces, levando, conseqüentemente, a uma degeneração mais fácil dos neurônios presentes no estriado e possibilitando a lesão. Assim sendo, a administração de agonistas de receptores CB1, irá permitir uma estimulação inicial destes receptores, impedindo a excitotoxicidade que leva à morte neuronal do estriado, atuando como neuroprotetores (ROSADO, 2015).

## DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer (DA) foi descrita pela primeira vez pelo médico alemão Alois Alzheimer, em 1906 e é uma doença que causa demência, e está relacionada com o envelhecimento cerebral, ocorrendo a perda de neurônios, principalmente do hipocampo e do prosencéfalo basal (VIEGAS *et al.*, 2011; PERTWEE, 2005).

Tal doença leva a um dano progressivo das funções cerebrais como a perda de memória, fala, orientação visual-espacial e mudanças no comportamento. Estima-se que mais de 30 milhões de pessoas sejam acometidas por esta doença em todo o mundo, a qual pode ser desencadeada por fatores genéticos e ambientais. A pessoa acometida por essa doença pode apresentar manifestações agressivas, ter delírios e apatia (TORRÃO *et al.*, 2012; PERTWEE, 2005).

Iuvone *et al* (2004) obtiveram evidências de que uma aplicação clínica do CBD pode servir para a prevenção da morte celular neuronal que ocorre na doença de Alzheimer, sendo evidências provindas de experimentos realizados com modelo *in vitro*. O CBD também mostra atividade protetora em um modelo neuronal da doença de Alzheimer, porém ainda há muito a ser estabelecido (PERTWEE, 2005).

O primeiro fármaco comercializado para o tratamento da doença de Alzheimer foi a Tacrina, aprovada em 1993, mas o seu uso foi restrito devido à sua toxicidade hepática e baixa biodisponibilidade. Atualmente existem apenas quatro fármacos aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer, donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina, e esses medicamentos têm efeitos adversos, tais como dor abdominal, anorexia, tontura, náusea, vômitos, diarreia, cefaleia e insônia (VIEGAS *et al.*, 2011; INOUE; OLIVEIRA, 2004; OLIVEIRA, 2016).

Atualmente, é reconhecido que o canabidiol é um potente antioxidante. Estudos têm evidenciado que alguns dos efeitos protetores do CBD podem estar relacionados às suas propriedades antioxidantes. Na doença de Alzheimer o canabidiol desempenha função neuroprotetora assim como na doença de Parkinson (TORRÃO *et al.*, 2012; OLIVEIRA, 2016).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A pesquisa sobre canabinoides foi iniciada originalmente com o objetivo limitado de entender a ação de uma droga ilícita, porém várias evidências sugeriram a relação entre alterações em um ou mais componentes do Sistema Endocanabinoide e nos sintomas presentes na depressão, ansiedade, distúrbios do sono e apetite, esquizofrenia e todas as doenças acima citadas.

Os receptores canabinoides são expressos em todo o corpo humano e demonstraram desempenhar papéis críticos em quase todos os tecidos estudados. Embora agonistas e antagonistas já tenham sido descobertos, pode-se prever que investigações mais extensas aparecerão no futuro, que possam orientar o desenvolvimento de mais medicamentos.

Os assuntos revisados neste estudo abrem possibilidades do ponto de vista da neurobiologia, da farmacologia e de uma nova perspectiva terapêutica incomum que poderá manter não só qualidade de vida de seus usuários como também gerar um possível efeito curativo para determinadas patologias. Portanto a diversidade de efeitos gerados pela *Cannabis sativa* e seus canabinoides continuará despertando grande interesse, preconceito e polêmica.

## REFERÊNCIAS

ALVES, A. O.; SPANIOL, B.; LINDEN, R. Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 39, n. 4, p. 142-148, 2012.

BAMBICO, F. R.; KATZ, N.; DEBONNEL, G.; GOBBI, G. Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 43, p. 11700-11711, 2007.

BAHLS, S.; BAHLS, F. R. C. Depressão na adolescência: características clínicas. **Interação em Psicologia**, v. 6, n. 1, 2002.

BARRETO, L. A. A. S. **A maconha (Cannabis sativa) e seu valor terapêutico**. 37 f. Monografia (Graduação) - Curso de Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2002.

BATISTA, L. A. C. S. B.; NUNES, P. H. G.; MOREIRA, F. A. Aspecto dual da maconha na ansiedade e no humor. **Revista da Biologia**, v.13 , n.1, p. 36-42, 2014.

BELMAKER, R. H.; AGAM, G. Major depressive disorder. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 1, p. 55-68, 2008.

BERGAMASCHI, M. M.; CORTEZ, P.; HALLAK, J. E. C.; ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A. S. Possíveis efeitos cognitivos e psicomotores em usuários crônicos de Cannabis. **Revista da Biologia**, 2014.

BERTUOL, B.; BUDEL, J. M. Rimonabanto: uma nova opção para o tratamento da obesidade. **Infarma. Brasília**, v. 20, n. 11/12, p. 12-17, 2008.

BORTOLATO, M.; MANGIERI, R. A.; FU, J.; KIM, J. H.; ARGUELLO, O.; DURANTI, A.; TONTINI, A.; MOR, M.; TARZIA, G.; PIOMELLI, D. Antidepressant-like activity of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 in a rat model of chronic mild stress. **Biological psychiatry**, v. 62, n. 10, p. 1103-1110, 2007.

BOSIER, B.; MUCCIOLI, G. G.; LAMBERT, D. M. The FAAH inhibitor URB597 efficiently reduces tyrosine hydroxylase expression through CB1-and FAAH-independent mechanisms. **British journal of pharmacology**, v. 169, n. 4, p. 794-807, 2013.

BRASIL. Anvisa. Gerência Nacional de Medicamentos e Produtos Biológicos. Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados, Notificados e Gases Medicinais. **Nota Técnica nº 01/2017/GMESP/GGMED/ ANVISA, de 09/01/2017.** Esclarecimentos a respeito do registro do medicamento Mevatyl. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351923/NT++01++2017++Mevatyl.pdf/4e02e67a-34b6-48d6-9c34-d0aa4a5dd1fd>. Acesso em: 12 nov. 2019.

BRENTS, L.K. Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 89, n. 2, p. 175, 2016.

BROOKS-KAYAL, A. Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms?. **Brain and Development**, v. 32, n. 9, p. 731-738, 2010.

BRUCKI, S.; FROTA, N. A. F.; SCHESTATSKY, P.; SOUZA, A. H.; CARVALHO, V. N.; MANREZA, M. L. G.; MENDES, M. F.; COMINI-FROTA, E.; VASCONCELOS, C.; TUMAS, V.; FERRAZ, H. B.; BARBOSA, E.; JURNO, M. E.; Cannabinoids in neurology–Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 73, n. 4, p. 371-374, 2015.

CARLINI, E. A. A história da maconha no Brasil. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, v. 55, n. 4, p. 314-317, 2006.

CARVALHO, C. R.; HOELLER, A. A.; FRANCO, P. L. C.; EIDT, I.; WALZ, R. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 54-63, 2017.

CASTILLO, A. R. G. L.; RECONDO, R.; ASBAHR, F. R.; MANFRO, G.G. Transtornos de ansiedade. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 22, p. 20-23, 2000.

CHANG, L.; CHRONICLE, E. P. Functional imaging studies in cannabis users. **The Neuroscientist**, v. 13, n. 5, p. 422-432, 2007.

COSTA, J. L. G. P.; MAIA, L. O.; MATTOS, P.O.; VILLARES, J. C.; ESTEVES, M. A. F. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, 2011.

COSTA, R. **Análise das evidências científicas do uso do canabidiol em doenças psiquiátricas e neurológicas.** 2017. 163 f. Tese de Mestrado Profissional em

Farmacologia- Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.

CRIPPA, J. A. S.; CRIPPA, A. C. S.; HALLAK, J. E. C.; MARTÍN-SANTOS, R.; ZUARDI, A. W.  $\Delta$ 9-THC intoxication by cannabidiol-enriched cannabis extract in two children with refractory epilepsy: full remission after switching to purified cannabidiol. **Frontiers in pharmacology**, v. 7, p. 359, 2016.

CRIPPA, J. A. S.; LACERDA, A. L. T.; AMARO, E.; FILHO, G. B.; ZUARDI, A. W.; BRESSAN, R. A. Efeitos cerebrais da maconha: resultados dos estudos de neuroimagem. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2005.

CRIPPA, J. A.; ZUARDI, A. W.; MARTÍN-SANTOS, R.; BHATTACHARYYA, S.; ATAKAN, Z.; MCGUIRE, P.; FUSAR-POLI, P. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 24, n. 7, p. 515-523, 2009.

DI FORTI, M.; MORRISON, P. D.; BUTT, A.; MURRAY, R. M. Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg?. **Current opinion in psychiatry**, v. 20, n. 3, p. 228-234, 2007.

DENSON, T. F.; EARLEYWINE, M. Decreased depression in marijuana users. **Addictive behaviors**, v. 31, n. 4, p. 738-742, 2006.

DIEHL, A.; CORDEIRO, D. C.; LARANJEIRA, R. Cannabis abuse in patients with psychiatric disorders: an update to old evidence. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, p. 541-545, 2010.

DEVINSKY, O.; MARSH, E.; FRIEDMAN, D.; THIELE, E.; LAUX, L.; SULLIVAN, J.; MILLER, I.; FLAMINI, R.; WILFONG, A.; FILLOUX, F.; WONG, M.; TILTON, N.; BRUNO, P.; BLUVSTEIN, J.; HEDLUND, J.; KAMENS, R.; MACLEAN, J.; NANGRIA, S.; SINGHAL, N. S.; WILSON, C. A.; PATEL, A.; CILIO, M. R. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 3, p. 270-278, 2016.

ELIAS, G. S.; VISCONTI, H. **Droga é caso de política: coalizão de candidaturas pela reforma da política de drogas**. Plataforma Brasileira de Políticas de Drogas, p. 79-87, 2018.

FARIAS, J. A. M. F. **Estudo do potencial protetor de *achyrocline satureioides* na colite ulcerativa induzida por dextrano sulfato de sódio (DSS) em camundongos.** Dissertação (mestrado) - Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2016.

FISHER, R. S.; BOAS, W, V, M.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P.; ENGEL JUNIOR, J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-472, 2005.

FRANCO, G. R. R. **Síntese e avaliação de novos análogos aril-acilidrazônicos do canabidiol.** 2019. 139 f. Tese de Mestrado em Química- Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, Minas Gerais, 2019.

FRIEDMAN, D.; DEVINSKY, O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 11, p. 1048-1058, 2015.

GARCIA, A. B; SORIA-GOMEZ, E.; BELLOCCHIO, L.; MARSICANO, G. **Cannabinoid receptor type-1: breaking dogmas.** F1000 Research , v. 5, 2016.

GONTIJO, E. C.; CASTRO, G. L.; PETITO, A. D. C.; PETITO, G. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **Revista Eletrônica Refacer da Faculdade de Ceres**, v. 5, n. 1, 2016.

GORZALKA, B. B.; HILL, M. N. Putative role of endocannabinoid signaling in the etiology of depression and actions of antidepressants. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 35, n. 7, p. 1575-1585, 2011.

HAZEKAMP, A. The trouble with CBD oil. **Medical Cannabis and Cannabinoids**, v. 1, n. 1, p. 65-72, 2018.

HAJ-DAHMANE, S; SHEN, R. Modulation of the serotonin system by endocannabinoid signaling. **Neuropharmacology**, v. 61, n. 3, p. 414-420, 2011.

HILL, M. N.; GORZALKA, B. B. Pharmacological enhancement of cannabinoid CB1 receptor activity elicits an antidepressant-like response in the rat forced swim test. **European Neuropsychopharmacology**, v. 15, n. 6, p. 593-599, 2005.

HILL, M. N.; GORZALKA, B. B. The endocannabinoid system and the treatment of mood and anxiety disorders. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets**

(Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders), v. 8, n. 6, p. 451-458, 2009.

HILL, T. D. M.; CASCIO, M. G.; ROMANO, B.; DUNCAN, M.; PERTWEE, R. G.; WILLIAMS, C. M.; WHALLEY, B. J.; HILL, A. J. Cannabidiol-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism. **Br J Pharmacol**, v. 170, p. 679-692, 2013.

HILL, M. N.; PATEL, S.; CARRIER, E. J.; RADEMACHER, D. J.; ORMEROD, B. K.; HILLARD, C. J.; GORZALKA, B. B. Downregulation of endocannabinoid signaling in the hippocampus following chronic unpredictable stress. **Neuropsychopharmacology**, v. 30, n. 3, p. 508, 2005.

HOWLETT, A. C.; Barth, F.; BONNER, T. I.; CABRAL, G.; CASELLAS, P.; DEVANE, W. A.; FELDER, C. C.; Herkenham, M.; MACKIE, K.; MARTIN, B. R.; MECOULAM, R.; PERTWEE, R. G. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. **Pharmacological reviews**, v. 54, n. 2, p. 161-202, 2002.

HUSSAIN, S. A.; ZHOU, R.; JACOBSON, C.; WENG, J.; CHENG, E.; LAY, J.; HUNG, P.; LERNER, J. T.; SANKAR, R. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox–Gastaut syndrome. **Epilepsy & Behavior**, v. 47, p. 138-141, 2015.

IBARRA-LECUE, I.; PILAR-CUÉLLAR, F.; MUGURUZA, C.; FLORENSA-ZANUY, E.; DÍAZ, A.; URIGÜEN, L.; CASTRO, H.; PAZOS, A.; CALLADO, L.F. The endocannabinoid system in mental disorders: Evidence from human brain studies. **Biochemical Pharmacology**, 2018.

INOUE, K.; OLIVEIRA, G. H. Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para doença de Alzheimer. **Infarma**. v. 15, n. 11-12, 2004.

IUVONE, T.; ESPOSITO, G.; ESPOSITO, R.; SANTAMARIA, R.; ROSA, M. D.; IZZO, A. A. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on  $\beta$ -amyloid-induced toxicity in PC12 cells. **Journal of neurochemistry**, v. 89, n. 1, p. 134-141, 2004.

IVERSEN, L. Cannabis and the brain. **Brain**, v. 126, n. 6, p. 1252-1270, 2003.

JUNIOR, C. V.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, p. 326-337, 2006.

JUNIOR, V. F. V.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura. **Química nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

LARRUSSA, G. T.; CARMO, A.O. DE OLIVEIRA, L.C.; COELHO, H.D.S.; GUERREIRO, J.R.; FRIAS, H.F. A influência do sistema endocanabinoide na fisiopatologia da esclerose múltipla. **Journal of the Health Sciences Institute**, v. 5, p. 33, 2015.

LAURETTI, C. R.; LAURETTI FILHO, A. Glaucomas. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 30, n. 1, p. 56-65, 1997.

LEE, T. T. Y.; GORZALKA, B. B. Timing is everything: evidence for a role of corticolimbic endocannabinoids in modulating hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity across developmental periods. **Neuroscience**, v. 204, p. 17-30, 2012.

LEITE, G. L.; BORGES, F. A. M. O uso de medicamentos à base de canabinoides no Brasil: um estudo de caso. **Revista de Doutrina e Jurisprudência**, v. 110, n. 2, p. 186-201, 2019.

LEWEKE, F. M.; KOETHE, D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. **Addiction biology**, v. 13, n. 2, p. 264-275, 2008.

LIGRESTI, A.; PETROCELLIS, L.; DI MARZO, V. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: Pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. **Physiological Revisions**, v. 96, n. 4, p. 1593-1659, 2016.

LU, H.; MACKIE, K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. **Biological psychiatry**, v. 79, n. 7, p. 516-525, 2016.

LYNSKEY, M. T.; GLOWINSKI, A. L.; TODOROV, A. A.; BUCHOLZ, K. K.; MADDEN, P. A. F.; NELSON, E. C.; STATHAM, D. J.; MARTIN, N. G.; HEATH, A. C. Major Depressive Disorder, Suicidal Ideation, and Suicide Attempt in Twins Discordant for Cannabis Dependence and Early-Onset Cannabis Use. **Archives of general psychiatry**, v. 61, n. 10, p. 1026-1032, 2004.

MALCHER-LOPES, R. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. **Revista da Biologia**, v. 13, n. 1, p. 43-59, 2014.

MANZANARES, J.; CABAÑERO, D.; PUENTE, N.; GARCÍA-GUTIÉRREZ, M.S.; GRANDES, P.; MALDONADO, R. Role of the endocannabinoid system in drug addiction. **Biochemical pharmacology**, 2018.

MATOS, R. L. A.; SPINOLA, L. A.; BARBOZA, L. L.; GARCIA, D. R.; FRANÇA, T. C. C.; AFFONSO, R. S. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MCNAMARA, J. O. Cellular and molecular basis of epilepsy. **Journal of Neuroscience**, v. 14, n. 6, p. 3413-3425, 1994.

MECHOULAM, R.; PARKER, L. A. The endocannabinoid system and the brain. **Annual review of psychology**, v. 64, p. 21-47, 2013.

MIRANDA, R. C. **O CANABIDIOL: Seu Uso No Brasil**. 2016. 27 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Faculdade de Educação e Meio Ambiente – Faema, Ariquemes, 2016.

MORALES, P.; HERNANDEZ-FOLGADO, L.; GOYA, P.; JAGEROVIC, N. Cannabinoid receptor 2 (CB2) agonists and antagonists. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 26, n. 7, p. 843-856, 2016.

MOREIRA, F. A.; CRIPPA, J. A. S. The psychiatric side-effects of rimonabant. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 31, n. 2, p. 145-153, 2009.

NESTLER, E. J.; GOULD, E.; MANJI, H.; BUCAN, M.; DUMAN, R. S.; GERSHENFELD, H. K.; HEN, R.; KOESTER, S.; LEDERHENDLER, I.; MEANEY, M. J.; ROBBINS, T.; WINSKY, L.; ZALCMAN, S. Preclinical models: status of basic research in depression. **Biological psychiatry**, v. 52, n. 6, p. 503-528, 2002.

NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, C.; MUÑOZ-ARENAS, G.; MARTÍNEZ-GARCÍA, I.; FLORÁN-GARDUÑO, B.; LEÓN, I. D. L. Marijuana and the endocannabinoid system. **Revista Biomédica**, v. 20, n. 2, p. 128-153, 2009.

NUNES, K. M. S.; SANTOS, K. A. L.; IBIDE, N. C.; NASCIMENTO, W. S. Canabidiol (*Cannabis sativa*): associada no tratamento de doenças neurológicas e sua legalização. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, n.7, p. 14-21, 2017.

OLIVEIRA, H. C. O Uso da Substância Canabidiol (CBD) para o Tratamento da Epilepsia em Crianças: **NOTA TÉCNICA Nº 02/2015**, Mato Grosso, 2015.

OLIVEIRA, K. L. B.; LIMA, T. P. S. **Cannabis sativa: potencial terapêutico**. 30 f. Monografia (TCC) – Curso de Biomedicina, Faculdade São Lucas, 2016.

OLIVEIRA, M. B. A regulamentação do canabidiol no Brasil: como nasce a expertise leiga| Cannabidiol regulation in Brazil: how lay expertise is born. **Liinc em revista**, v. 13, n. 1, 2017.

PAMPLONA, F. A. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis?. **Revista da biologia**, v. 13, n. 1, p. 28-35, 2018.

PAMPLONA, F. A.; TAKAHASHI, R. N. Psychopharmacology of the endocannabinoids: far beyond anandamide. **Journal of Psychopharmacology**, v. 26, n. 1, p. 7-22, 2012.

PATTON, G. C.; COFFEY, C.; CARLIN, J. B.; DEGENHARDT, L.; LYNSKEY, M.; HALL, W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. **Bmj**, v. 325, n. 7374, p. 1195-1198, 2002.

PERTWEE, Roger G. Cannabidiol as a potential medicine. **Cannabinoids as Therapeutics**. Birkhäuser Basel, p. 47-65, 2005.

PI-SUNYER, F. X.; ARONNE, L. J.; HESHMATI, H. M.; DEVIN, J.; ROSENSTOCK, J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. **Jama**, v. 295, n. 7, p. 761-775, 2006.

POLESE, G. P.; ZARDO, E.; BERTÃO, E. S.; GONÇALVES, P. C.; PEDROSO, R. S.; CASTRO, M. G. T.; ARAUJO, R. B. O “craving”, sintomas de ansiedade e depressão em usuários de Cannabis. **Clinical & Biomedical Research**, v. 31, n. 3, 2011.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro, Editora Elsevier, p. 221-227, 2011.

REZENDE, H. A.; COCCO, M. I. M. A utilização de fitoterapia no cotidiano de uma população rural. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, 2002.

RIBEIRO, J. A. C. **A cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 65 f. Tese de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

ROBSON, P. Human studies of cannabinoids and medicinal cannabis. In: **Cannabinoids**. Springer, Berlin, Heidelberg, p. 719-756, 2005.

ROSADO, J.R.S. **Potencial farmacológico dos canabinoides sintéticos nas doenças neurodegenerativas**. 2015. 97 f. Tese de Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2015.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n.1, p. 57-514, 2010.

SCHMIDT, D.; SILLANPÄÄ, M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. **Current opinion in neurology**, v. 25, n. 2, p. 159-163, 2012.

SEIBEL, D. R.; LIMBERGER, J. B. Uso de canabidiol no tratamento de síndromes epiléticas resistentes a terapia convencional. **Disciplinarum Scientia Saúde**, v. 18, n. 2, p. 363-380, 2017.

SOUZA, Y. P. **Sínteses e Aplicações Recentes do  $\Delta^9$ -Tetraidrocanabinol (THC) e seus Derivados em Química Medicinal**. 28 f. TCC (Graduação) - Curso de Química, Universidade Federal de São João Del-rei. Coordenadoria do Curso de Química, São João Del-rei, 2017.

STEINER, M. A.; WOTJAK, C. T. Role of the endocannabinoid system in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. **Progress in brain research**, v. 170, p. 397-432, 2008.

TENG, C. T.; HUMES, E. D.; DEMETRIO, F. N. Depressão e comorbidades clínicas. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 32, n. 3, p. 149-159, 2005.

TORRÃO, A. S.; CAFÉ-MENDES, C. C.; REAL, C. C.; HERNANDER, M. S.; FERREIRA, A. F. B.; SANTOS, T. O.; CHAVES-KIRSTEN, G. P.; MAZUCANTI, C. H. Y.; FERRO, E. S.; SCAVONE, C.; BRITTO, L. R. G. Abordagens diferentes, um único objetivo: compreender os mecanismos celulares das doenças de Parkinson e de Alzheimer. **Rev. Bras. Psiquiatr**, v. 34, n. 2, p. 194-218, 2012.

VALVERDE, O.; TORRENS, M. CB1 receptor-deficient mice as a model for depression. **Neuroscience**, v. 204, p. 193-206, 2012.

VIEGAS, F. P. D.; SIMÕES, M. C. R.; ROCHA, M. D.; CASTELLI, M. R.; MOREIRA, M. S.; VIEGAS JUNIOR, C. Doença de Alzheimer: caracterização, evolução e implicações do processo neuroinflamatório. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 4, p. 286-306, 2011.

VILLA, R.; PERASSOLO, M. S.; SUYENAGA, E. S. Rimonabanto: um fármaco antiobesidade?. **Revista Conhecimento Online**, v. 1, p. 119-131, 2015.

WANG, T.; COLLET, J. P.; SHAPIRO, S.; WARE, M. A; Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. **Cmaj**, v. 178, n. 13, p. 1669-1678, 2008.

WHITING, P.; WOLFF, R. F.; DESHPANDE, S.; NISIO, M. D.; DUFFY, S.; HERNANDEZ, A. V.; KEURENTJES, J. C.; LANG, S.; MISSO, K.; RYDER, S.; SCHMIDLKOFER, S.; WESTWOOD, M.; KLEIJNEN, J. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. **Jama**, v. 313, n. 24, p. 2456-2473, 2015.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 3, p. 833, 2018.

ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C.; MOREIRA, F. A.; GUIMARÃES, F.S. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 39, n. 4, p. 421-429, 2006.