

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA**

CANABINOIDES: DO USO ABUSIVO À APLICAÇÃO TERAPÊUTICA

JOÃO GABRIEL ALMEIDA DE LUCENA

ARARAQUARA

2021

CANABINOIDES: DO USO ABUSIVO À APLICAÇÃO TERAPÊUTICA

JOÃO GABRIEL ALMEIDA DE LUCENA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista como requisito para obtenção do grau de Farmacêutico-Bioquímico.

Orientadora: Profa. Dra. Rosângela Gonçalves Peccinini

Coorientadora: Evelin dos Santos Martins Teodoro

ARARAQUARA

2021

L935c Lucena, João Gabriel Almeida de.
Canabinoides: do uso abusivo à aplicação terapêutica / João Gabriel Almeida de Lucena. – Araraquara: [S.n.], 2021.
77 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Rosangela Gonçalves Peccinini.
Coorientadora: Evelin dos Santos Martins Teodoro.

1. Canabinoides. 2. *Cannabis sativa*. 3. Canabidiol. 4. Usos terapêuticos. 5. Sistema endocanabinoide. 6. Δ^9 -tetrahydrocannabinol. 7. Abuso e dependência. I. Peccinini, Rosangela Gonçalves, orient. II. Teodoro, Evelin dos Santos Martins, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, por todo incentivo durante minha formação e educação, que nunca me deixaram desistir, me apoiaram frente às dificuldades e sempre me incentivaram a ser a minha melhor versão. Vocês foram fundamentais para que eu chegasse até aqui hoje, e eu serei eternamente grato. Ao meu irmão Victor, agradeço por todo o companheirismo e por sempre vibrar junto comigo em todas minhas conquistas. Você foi e é essencial em todo o meu crescimento pessoal e profissional, sendo uma grande inspiração para mim.

A minha orientadora Rosângela Gonçalves Peccinini, agradeço por ter aceitado me orientar, ter me acolhido quando precisei e por toda compreensão durante o desenvolvimento do projeto. Agradeço também a minha co-orientadora Evelin dos Santos Martins Teodoro, pela disponibilidade em me orientar na realização deste trabalho, e por ser sempre solícita quando precisei. Muito obrigado por terem disponibilizado o tempo de vocês, por me guiarem nesse processo, por toda paciência e ensinamentos.

Agradeço ao grupo PET Farmácia, do qual fiz parte durante os 5 anos da graduação, em especial, os professores tutores do grupo Mara Cristina Pinto e João Aristeu da Rosa, que foram fundamentais e me guiaram durante esse período, além de terem criado uma grande família dentro da Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Muito obrigado por todos os ensinamentos e momentos de alegria. Agradeço também todos amigos pelos momentos vividos nessa jornada rumo à minha formação. A todos docentes, técnicos, pós-graduandos e funcionários da UNESP de Araraquara, que com certeza, foram fundamentais para o meu desenvolvimento durante a experiência universitária, e não me ensinaram somente conteúdos técnicos, mas também me fizeram um cidadão melhor para o mundo.

Por fim, agradeço a Marina Mazon e Priscila Franco, que conheci no primeiro dia de aula e se tornaram a minha segunda família. Vocês me apoiaram sempre, estiveram por perto nos momentos felizes e tristes, e me ensinaram tanto cada uma com o seu jeitinho e suas particularidades. Sou muito grato por ter cruzado o caminho de vocês nesse mundo. Muito obrigado por terem me acolhido e abraçado durante todos esses anos da graduação. Vocês são grandes mulheres que me inspiram todos os dias e sei que continuaremos andando juntos por muito tempo compartilhando alegria.

RESUMO

Canabinoides são compostos presentes na *Cannabis sativa* L., planta conhecida como maconha, uma das drogas de abuso mais difundidas no mundo utilizadas também como produto terapêutico. Os efeitos dos componentes ativos desta planta milenar promovem alterações de percepção sensorial, efeitos sobre o apetite, sobre o centro do vômito, entre outros efeitos potencialmente reforçadores para uso recreacional, assim como para aplicações terapêuticas em transtornos psíquicos e metabólicos. Diante da multiplicidade de efeitos farmacológicos dos canabinoides, há um grande interesse na investigação científica de sua aplicação terapêutica. Não obstante, a abordagem do potencial de abuso é relevante sob o ponto de vista toxicológico e para a realização das avaliações de risco *versus* benefício da aplicação de produtos na terapêutica. Diante deste cenário, no presente trabalho, foi realizada uma revisão de literatura e selecionados 153 artigos científicos a partir das plataformas PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/), SciELO (www.scielo.br/) e Google Acadêmico (www.scholar.google.com.br/), além de outras publicações não presentes nestas plataformas que estejam relacionados ao assunto proposto publicados entre 1843 e 2020. A partir da leitura das publicações, foram obtidas as informações acerca destas abordagens, para trazer subsídios à reflexão se os canabinoides representam ganho para o arsenal terapêutico até então disponível para o tratamento de doenças, buscando apontar elementos para a avaliação de riscos *versus* benefícios. Considerando as pesquisas bibliográficas realizadas para a composição deste trabalho, é possível concluir que os canabinoides possuem amplo potencial terapêutico e uso já em andamento, demonstrando grande importância no tratamento de náuseas, vômitos, epilepsias, doenças neurodegenerativas de extrema gravidade e que possuem limitações no seu arsenal terapêutico. Entretanto, ainda são necessários estudos clínicos robustos para que ocorra a aprovação do uso medicinal de canabinoides como fármacos de escolha no tratamento do câncer e de doenças inflamatórias, bem como novas pesquisas para a identificação e caracterização de outros receptores canabinoides endógenos que possivelmente influenciam na variedade de efeitos, de acordo com a sua seletividade. Há também a necessidade de uma avaliação mais aprofundada dos possíveis efeitos secundários psicotrópicos, que representam os limites do uso de *Cannabis sativa* L., assim como o seu potencial de abuso.

PALAVRAS-CHAVES: canabinoides, *Cannabis sativa*, canabidiol, usos terapêuticos, sistema endocanabinoide, Δ 9-tetrahydrocannabinol, abuso e dependência.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVO.....	12
3. METODOLOGIA.....	12
4. DESENVOLVIMENTO LITERÁRIO.....	14
4.1 A <i>Cannabis sativa</i> L.	14
4.1.1 Alguns aspectos históricos e botânicos.....	14
4.2 Os Canabinoides e o sistema endocanabinoide.....	21
4.2.1 Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC).....	22
4.2.2 Canabidiol (CBD)	27
4.2.3 Sistema endocanabinoide	29
4.3 Toxicologia Social.....	31
4.4 Aplicações terapêuticas.....	40
4.4.1 Canabinoides no tratamento de Epilepsias	41
4.4.2 Canabinoides no tratamento de doenças neurodegenerativas	46
4.4.3 Outras aplicações dos canabinoides.....	51
4.5 Regulação atual do uso de canabinoides no mundo	52
5. CONCLUSÃO	58
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

LISTA DE ABREVIATURAS

Δ^9 -THC - Δ^9 -tetrahydrocannabinol

a.C. – antes de Cristo

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVC – acidente vascular cerebral

CB1 – receptor canabinoide tipo 1

CB2 – receptor canabinoide tipo 2

CBD – canabidiol

CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas

DA – doença de Alzheimer

DCB - Lista Completa das Denominações Comuns Brasileiras

EM – esclerose múltipla

EUA – Estados Unidos da América

LD50 – dose letal média

OMS – Organização Mundial da Saúde

ONU - Organização das Nações Unidas

SNC – sistema nervoso central

UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo

UNODC – Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução do número de artigos publicados referente à *C. sativa* entre 1930 e 2019 no Pubmed.

Figura 2 - Representação da planta *Cannabis sativa* L.

Figura 3 - Estrutura química do canabidiol.

Figura 4 - Estrutura química do Δ^9 -tetrahydrocannabinol.

Figura 5 - Principal rota de metabolização do Δ^9 -THC, resultando no 11-hidroxi-THC e 11-nor-9-carboxi-THC.

Figura 6 - Concentrações plasmáticas de Δ^9 -THC, 11-hidroxi-THC e o 11-nor-9-carboxi-THC (ng/ml) em função do tempo (h), após a ingestão por via oral de 2,5 mg de Dronabinol, um Δ^9 -THC sintético.

Figura 7 - Teor de Δ^9 -THC encontrado em amostras de inflorescências de maconha em comparação com produtos concentrados entre os anos de 2014 e 2017 no Colorado, EUA.

1. INTRODUÇÃO

A utilização de substâncias entorpecentes pode ser observada como prática humana habitual desde os primórdios da humanidade. Os registros históricos revelam que o homem consumia tais substâncias alterando seu estado psíquico corriqueiro, e as razões que levavam ao seu uso variam desde mágicas, religiosas, medicinais, afrodisíacas e psicodélicas (BOEIRA, 2014; CAETANO, 2019).

A *Cannabis sativa* L., popularmente conhecida como maconha, é uma planta herbácea da família das *Canabaceae* considerada uma droga de abuso amplamente cultivada pelo homem ao redor do mundo e utilizada também como produto terapêutico (EL SOHLY et al., 2017). De um modo geral, as finalidades que levavam ao seu uso são diversas, bem como a postura da sociedade a respeito desse fato ao longo do tempo (CAETANO, 2019) e, diante disso, há grande atenção na avaliação dos resultados de estudos e ensaios clínicos acerca da utilização de seus diversos componentes como um produto terapêutico (AMIN; ALI, 2019). Os componentes da *C. sativa*, denominados canabinoides, são de extrema importância e interesse para os pesquisadores e indústrias, cujo objetivo é a inovação no tratamento de determinadas doenças (ZUARDI, 2006).

Existem, aproximadamente, 560 componentes ativos identificados na maconha (EL SOHLY et al., 2017) incluindo mais de 125 denominados fitocannabinoides em decorrência da sua estrutura química compartilhada. Dentre os compostos mais conhecidos e estudados estão o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), responsável pela sua psicoatividade e o canabidiol (CBD), que se apresenta como agente terapêutico com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, estimulante de apetite, entre outras (AMIN; ALI, 2019). O uso de *C. sativa* foi associado a diversas aplicações terapêuticas e descrito durante anos por diversas civilizações (RUSSO, 2017). Estudos recentes demonstraram que o CBD é capaz não só de reduzir a espasticidade em pacientes com esclerose múltipla (EM), mas também reduzir a gravidade e incidência de convulsões epiléticas, ou seja, o canabidiol apresentou características e habilidades anticonvulsivantes, bem como alívio de outros sintomas da epilepsia (HILL et al., 2012; HILL et al., 2013). Ademais, os canabinoides também são utilizados em outros transtornos psíquicos e metabólicos, tais como doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP), dores crônicas, entre outros (EL SOHLY et al., 2017).

Durante muitos anos a *C. sativa* podia ser encontrada em farmácias do Canadá,

Estados Unidos da América (EUA), no Reino Unido e até mesmo no Brasil, porém em meados do século XX, houve o início do estabelecimento de um sistema fechado e altamente proibicionista, por meio de acordos internacionais que visavam o controle penal rígido sobre os canabinoides (CAETANO, 2019). Todavia, marcos importantes, tais como a identificação e isolamento dos componentes ativos e do sistema endocanabinoide reviveram o interesse pelos canabinoides como agentes terapêuticos, em conjunto com movimentos de legalização e descriminalização da planta, abrindo caminho para novas pesquisas e descobertas relacionadas aos seus usos recreacionais e medicinais (AMIN; ALI, 2019).

O Uruguai foi o primeiro país no mundo a legalizar a produção, distribuição e consumo de *C. sativa* medicinal, bem como o uso recreativo da planta em 2014 (QUEIROLO; BOIDI; CRUZ, 2016). No ano de 2018, o Canadá se tornou o segundo país a regulamentar o uso da maconha recreacional e com aplicações terapêuticas, visando a saúde pública. Em contraste ao EUA, que possuem Estados como, por exemplo, Washington e Colorado em que a abordagem da utilização de *C. sativa* está associada ao lucro e regulamentações não medicinais (LAKE et al., 2019).

No Brasil, a aplicação terapêutica de *C. sativa* é um problema de saúde pública devido a falta de regulamentação e padronização como produto terapêutico, que se mistura com questões de segurança pública por conta do seu proibicionismo e alto e reflexões morais oriundas do uso recreativo e efeitos psicoativos. Atualmente, o Mevatyl[®], conhecido como Sativex[®] (2,7 mg de Δ^9 -THC e 2,5 mg de CBD) em outros países, é o único medicamento registrado a base de *C. sativa* no país. Possui apresentação na forma de spray para a mucosa oral e é indicado para alívio de sintomas da espasticidade causada em pacientes com esclerose múltipla (EM), não responsivos a outros tratamentos (ANVISA, 2017; MEVATYL, 2017).

Em abril de 2020, foi concedida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) uma autorização sanitária com validade de 5 anos para a produção, importação, comercialização e dispensação de um novo produto a base de *C. sativa* com fins medicinais no país (ANVISA, 2020). A farmacêutica Prati-Donaduzzi é responsável pela comercialização desse medicamento, o Canabidiol Prati-Donaduzzi 200 mg/mL, uma solução oral de CBD, indicado quando há uma condição clínica definida em que outras opções de tratamentos estiverem esgotadas, e dados científicos sugerirem que a *C. sativa* pode ser eficaz (MEVATYL, 2017).

Com o intuito de reunir informações relevantes à avaliação risco *versus*

benefício da aplicação dos canabinoides nas suas distintas apresentações e formas de uso para diferentes patologias, desenvolvemos este trabalho de revisão de literatura. A compreensão do tema, desde o levantamento do histórico da planta e dos usos da *C. sativa*; a investigação da toxicologia social referente à maconha, com seus usos recreativos, potenciais usos abusivos e dependência; aspectos farmacológicos, tais como a farmacocinética, farmacodinâmica e estrutura química dos compostos ativos da plantas; os tratamentos e potenciais aplicações terapêuticas no mundo e no Brasil; e análise do panorama geral e da perspectiva do uso medicinal, assim como do uso abusivo por parte das civilizações são os temas que consideramos fundamentais para a reflexão sobre a avaliação do risco e benefício da aplicação terapêutica dos canabinoides e constituem os temas de investigação deste trabalho.

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura acerca da utilização de canabinoides com fins medicinais, bem como apontar os resultados desses estudos para que se fundamente a inclusão ou não destes produtos no arsenal terapêutico brasileiro. Dessa forma, a ideia é fornecer subsídios para a discussão em relação ao risco *versus* benefício dessa proposta terapêutica.

3. METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura e o método utilizado se fundamenta na coleta de dados disponíveis na literatura com o objetivo de compará-los e, dessa forma, aprofundar o conhecimento sobre o tema investigado através de uma análise crítica.

A revisão de literatura proporciona a análise de um tema sob um novo enfoque ou abordagem, com o objetivo de gerar conclusões inovadoras. Para isso, foi desenvolvida uma pesquisa de caráter descritivo, de natureza qualitativa, com base na leitura de artigos e publicações acessados entre janeiro de 2019 e abril de 2021 em bases de dados, incluindo PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/), SciELO (www.scielo.br/), e Google Acadêmico (www.scholar.google.com.br/). Além disso, outras publicações não presentes nestas plataformas que estejam relacionados ao assunto proposto, tais como os websites do Ministério da Saúde, da ANVISA, teses e dissertações acadêmicas e o relatório do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes de 2019 (UNODC) foram incluídas.

O critério utilizado para a seleção de artigos contou com as seguintes palavras chaves: “canabinoides”, “*Cannabis sativa*”, “canabidiol”, “ Δ^9 -tetrahydrocannabinol”, “sistema endocanabinoide”, “usos terapêuticos”, “drogas de abuso” e “dependência”. Para alcançar o maior número de referências bibliográficas relacionados ao tema proposto, as palavras chaves foram utilizadas tanto em combinação quanto isoladamente durante as pesquisas nas bases de dados. Foram considerados artigos em inglês e português publicados entre 1843 e 2020, sem restrição de tempo, com foco nos usos medicinal e recreativo considerando tanto resultados positivos quanto negativos em relação a suas aplicações.

Para a realização e desenvolvimento deste trabalho, foram seguidos os

seguintes procedimentos e etapas: levantamento bibliográfico; leitura analítica e seleção de artigos; resumo das informações pertinentes; interpretação e análise das informações coletadas. Foram selecionados 21 artigos científicos nacionais e 132 internacionais, além de outras publicações e textos oficiais dos quais foram extraídas as informações para elaboração do texto.

4. DESENVOLVIMENTO LITERÁRIO

4.1 A *Cannabis sativa* L.

4.1.1 Alguns aspectos históricos e botânicos

A *Cannabis sativa* L. certamente foi uma das primeiras plantas a serem cultivadas e exploradas pelo homem, tornando-se muito comum na história da humanidade (PISANTI; BIFULCO, 2018). As primeiras evidências arqueológicas relacionadas ao seu uso foram encontradas a mais 4.000 a.C. anos na China (LI, 1978). Conhecida também como planta do cânhamo, foi frequentemente utilizada como fonte de fibras na fabricação de tecidos, cordas e papel, em decorrência da sua grande resistência (KALANT, 2001). Tecidos e papéis feitos à base de *C. sativa* foram encontrados no túmulo do imperador Wu (104-87 a.C.) da dinastia Han (LI, 1974).

Ademais, os chineses também utilizavam os frutos da maconha como alimento. Estes são pequenos, com aproximadamente 3 a 5 mm, elípticos, lisos, com semente única e de casca dura. Porém, com o início da Era Cristã e a introdução de novas culturas, deixou de ser um alimento importante (ZUARDI, 2006).

A aplicação medicinal da maconha foi descrita pela primeira vez na mais antiga farmacopeia do mundo chamada *Pen-ts'ao ching*, baseada nas transmissões de tradições orais desde 2.700 a.C. Indicações para o uso incluíam: dores reumáticas, dores intestinais, constipações, distúrbios do sistema reprodutor feminino e malária (TOUW, 1981). Na mesma farmacopeia foi descrita a primeira evidência de psicoatividade, que possivelmente estava associada a questões religiosas na Ásia Central (LI, 1978; TOUW, 1981).

Com o passar dos anos, a *C. sativa* medicinal se tornou cada vez mais popular no continente Asiático. Na Índia, por volta de 1.000 a. C., utilizava-se a planta como anticonvulsivante, hipnótico, anestésico, anti-inflamatório, digestivo, analgésico, estimulante de apetite, antitussígeno e expectorante (ZUARDI, 2006). A *C. sativa* foi citada como uma planta sagrada e medicinal no *Atharva Veda*, um dos mais importantes livros de medicina da Índia (BAPAT, 2015). Além disso, era comum o uso social e religioso em festivais e confraternizações familiares para induzir ambientes descontraídos, sociáveis e estimular o apetite (KALANT, 2001).

Nos anos 1300, comerciantes árabes levaram a maconha da Índia para África,

onde foi usada para tratar a malária, febre, asma e disenteria. Durante o período de 200 anos, a planta foi amplamente difundida no continente Africano (CAETANO, 2019). Segundo Pinho (1975), o uso de maconha nas Américas surgiu no século XVI quando as sementes da planta chegaram ao Brasil através do tráfico negreiro, com escravos trazidos principalmente da Angola. Seu uso era muito comum entre os negros das áreas rurais e estava associado a rituais religiosos, bem como ao tratamento mágico de doenças.

No final do século XVIII, foram realizados os primeiros estudos de *C. sativa* com animais e humanos, liderados pelo médico e químico irlandês William Brooke O'Shaughnessy com o objetivo de identificar o seu potencial na medicina sob a perspectiva científica (MACGILLIVRAY, 2015). Em uma de suas publicações, o médico definiu o panorama do uso da *C. sativa* como:

“os efeitos narcóticos do cânhamo são popularmente conhecidos no sul da África, América do Sul, Turquia, Egito, Oriente Médio, Ásia e territórios adjacentes dos malaio. Em todos esses locais, é utilizado de várias formas pelos devassos e depravados, como agente de intoxicação agradável. Na medicina popular dessas nações o seu uso é amplamente empregado. Mas, na Europa Ocidental, seu uso como estimulante ou remédio é desconhecido”

(FANKHAUSER, 2002).

Nesse contexto, o uso medicinal da maconha ainda não estava elucidado na Europa e O'Shaughnessy, que teve contato com planta em uma expedição de trabalho na Índia, apontou benefícios relacionado à utilização do extrato da maconha em tratamentos de reumatismo, raiva, cólera e tétano. (MACGILLIVRAY, 2015). De acordo com O'Shaughnessy (1843) não se podia curar doenças com a *C. sativa*, no entanto, o seu extrato era capaz de acalmar e aliviar dores, bem como diminuir espasmos musculares frequentes em pacientes com tétano e raiva. O irlandês também foi capaz de prevenir convulsões em um recém-nascido de 40 dias com utilização de extratos da planta, sendo ele o pioneiro na ideia do uso como anticonvulsivante sob a perspectiva científica.

O psiquiatra francês Jacques-Joseph Moreau também se interessou pelos efeitos da planta em meados do século XIX. Ele era um médico assistente do Asilo

Charenton nos arredores de Paris e, após observar o comum uso do haxixe (a resina da *C. sativa*) por parte dos árabes e se surpreender com seus efeitos, decidiu experimentar diferentes preparações da planta sistematicamente. Como resultado de suas pesquisas publicou uma das mais completas descrições sobre os efeitos agudos da *C. sativa*, o livro *“Du Hachisch et de l’Alienation Mentale: Études Psychologiques”* em que afirma que observou no haxixe um método único e poderoso para investigar as doenças mentais (ZUARDI, 2006).

Os estudos e publicações de O’Shaughnessy e Moreau tiveram grande impacto na medicina ocidental, principalmente em relação escassez de terapias relacionadas a doenças infecciosas e, assim, os usos terapêuticos se espalharam ao redor da Europa atingindo também a América. Segundo Grinspoon (1971), já na metade do século XIX, mais de 100 artigos científicos foram publicados na Europa e nos EUA sobre o valor terapêutico da *C. sativa* (ZUARDI, 2006).

O ponto alto da aplicação terapêutica da maconha no ocidente se deu durante o final do século XIX e início do século XX. Nessa época, os principais laboratórios médicos e farmacêuticos, tais como Merck na Alemanha, Burroughs-Wellcome na Inglaterra, Bristol-Meyers Squibb e Eli Lilly nos EUA comercializavam extratos e tinturas de *C. sativa* (FANKHAUSER, 2002) e destacava-se o seu uso para três grandes áreas que foram descritas na *Sajous’s Analytic Cyclopedia of Practical Medicine* de 1924, conforme descreve Zuardi (2006) em sua publicação:

- 1) Uso sedativo e hipnótico: em casos de insônia, melancolia, tétano, raiva, bronquite, raiva, tuberculose pulmonar, espasmos na bexiga, entre outros.
- 2) Uso analgésico: para dores de cabeça, enxaqueca, fadiga ocular, neuralgia, úlceras estomacais, indigestão, dores e inflamações crônicas, hemorragias, reumatismo agudo e alívio de dor dentária.
- 3) Outros usos: estimulante de apetite e digestão, diarreia, palpitações cardíacas, vertigem e impotência no homem.

No entanto, em paralelo ao uso medicinal, a prática de fumar maconha como recreação também cresceu, principalmente nos EUA. A droga era importada clandestinamente pelos mexicanos e, nesse momento, começaram a surgir muitas propagandas por parte da imprensa e do governo alertando sobre os possíveis efeitos adversos, consequências e perigo do consumo e, dessa forma, restringiu-se o uso da planta (RIBEIRO, 2014). Nessa época, foi aprovada a *“Marijuana Tax Act”*, uma lei federal responsável pela regulamentação do uso de *C. sativa* e que limitou o uso da

maconha, constatando que médicos prescritores da planta eram obrigados a comunicar a *Federal Bureau of Narcotics*, uma instituição governamental, quando a prescrevessem. Tais médicos deveriam pagar impostos sobre o uso e experimentação, assim como se não cumprissem a lei, arcariam com multas (MIKURIYA, 1969; MUSTO, 1972).

Neste contexto histórico existia uma hegemonia estadunidense sobre outros países e, dessa forma, a proibição e a remoção da *C. sativa* da farmacopeia americana em 1941 foram um dos principais motivos para o declínio do consumo de maconha no mundo (MIKURIYA, 1969; GRINSPOON, 1993). Além disso, era muito difícil obter efeitos semelhantes e replicáveis nos tratamentos, uma vez que o princípio ativo da *C. sativa* ainda não havia sido isolado, fato que contribuía para variáveis respostas no organismo humano. Em paralelo, apareceram diversos medicamentos e vacinas com eficácia conhecida para o tratamento das principais indicações da *C. sativa* na virada para o século XX, tais como a vacina para tétano e o surgimento da aspirina (FANKHAUSER, 2002).

Assim sendo, a utilização da *C. sativa* foi banalizada e associada a limitados grupos de jovens ativistas, que adquiriam a planta para uso de forma ilegal na América. Além do mais, estava fortemente associada a classes socioeconômicas baixas, como por exemplo aos imigrantes mexicanos e hispânicos nos EUA e a população negra no Brasil até o final da década de 50 (ZUARDI, 2006). Dessa forma, passaram-se cerca de 25 anos de estagnação e propaganda antidroga que construíram e moldaram a mente de uma geração inteira acerca da substância (CAETANO, 2019).

Apenas no ano de 1964 o pesquisador israelense Raphael Mechoulam, um dos mais importantes na história da *C. sativa*, identificou, isolou e sintetizou o primeiro canabinoide da maconha, o Δ^9 -THC. Este foi o primeiro passo de Mechoulam que, posteriormente, identificou outros componentes ativos na maconha, tal qual canabinoides endógenos presentes no cérebro de mamíferos, a exemplo da anandamida (RUSSO, 2011). O uso recreativo também evoluiu na década de 60 em decorrência do movimento hippie (CAETANO, 2019).

Na figura 1, em que representamos a evolução do número de publicações científicas relacionadas a *C. sativa* entre 1930 e 2019 no Pubmed, pode-se observar que o interesse por pesquisas sobre a planta se intensifica após a identificação do Δ^9 -THC, que facilitou o entendimento de seus efeitos. Há também um marco importante

nos anos 1990, em que houve a descrição e clonagem de receptores específicos para canabinoides no sistema nervoso, o receptor de canabinoide tipo 1 (CB1). Em 1970, no primeiro pico de publicações, um grupo de pesquisa liderado pelo pesquisador brasileiro Elisaldo Carlini teve importante papel, principalmente relacionado a interação do Δ^9 -THC com os demais canabinoides (MARTIN; MECHOULAM; RAZDAN, 1999; CARLINI, 2005; ZUARDI, 2006).

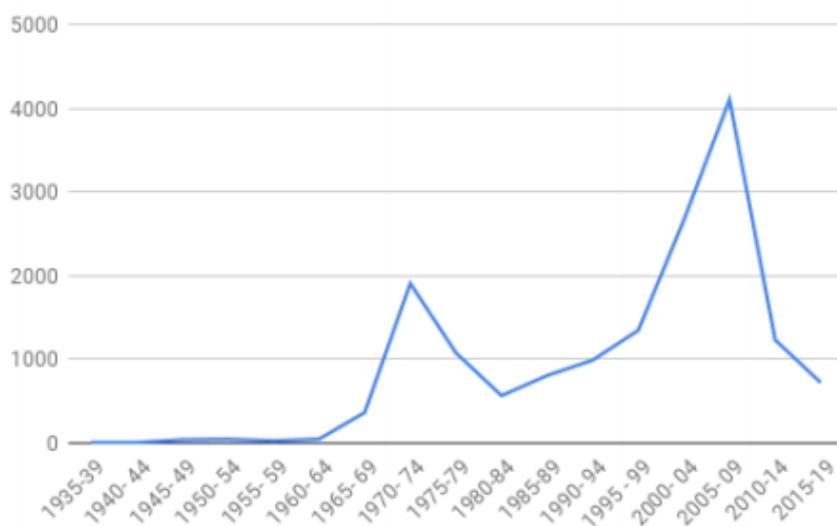


Figura 1 - Evolução artigos publicados referente à *C. sativa* entre 1930 e 2019 no Pubmed.

Fonte: Caetano, 2019

No ano de 1971, a *C. sativa* se tornou a primeira droga ilícita em termos de apreensões na Convenção sobre substâncias psicotrópicas das Nações Unidas (RIBEIRO, 2014). Dessa maneira, após os anos 1970 nota-se um declínio em relação a publicação de artigos científicos, o que provavelmente está relacionado com as políticas proibicionistas decorrentes do forte consumo recreativo da droga, dificultando o fornecimento de insumos para realização de pesquisas na época (CAETANO, 2019).

Atualmente, existem diversos estudos relacionados aos efeitos do Δ^9 -THC em condições já conhecidas como: epilepsia, insônia, vômitos, dores crônicas, espasmos, entre outros (MECHOULAM; PARKER; GALLILY, 2002; ZUARDI, 2002; CARLINI, 2004), assim como em busca de novos efeitos relacionados a estimulação do apetite, analgesia, como antiemético e nos sintomas da EM (MECHOULAM; PARKER; GALLILY, 2002; ZUARDI, 2002; CARLINI, 2004). Para o canabidiol (CBD), existem evidências relacionadas a epilepsia, insônia, ansiedade, inflamações,

psicose, entre outros. Porém, existem divergências relacionadas às políticas da utilização de canabinoides, tanto para uso científico, quanto para recreação entre os países no mundo. Nos EUA, por exemplo, não são todos os Estados que permitem o uso recreativo e medicinal. Na Europa a planta é utilizada com fins medicinais na Bélgica para o alívio de sintomas no tratamento de câncer, AIDS, EM e síndrome de *Tourette*. Na Holanda, é comum e permitido o consumo recreacional da maconha em determinados locais (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006; CAETANO, 2019). No Brasil e Argentina a descriminalização do uso da maconha e a liberação para pesquisas científicas vem sendo debatida amplamente, porém esbarra em políticas mais rigorosas de proibição (CAETANO, 2019). O Uruguai destaca-se como o primeiro país a legalizar a produção, distribuição e consumo de *C. sativa* medicinal e o uso recreativo em 2014 (QUEIROLO; BOIDI; CRUZ, 2016). Em países como Indonésia, Egito e Cingapura, o uso de canabinoides pode levar o indivíduo à pena de morte, dependendo da posse e consumo (BOITEUX; CHERNICHARO; ALVES, 2014).

Por fim é importante ressaltar que, neste momento, com as estruturas dos compostos químicos conhecidas e os mecanismos de ação sendo elucidados, a partir do sistema endocanabinoide, não é possível negar os potenciais efeitos terapêuticos da maconha em determinados tratamentos. No entanto, os produtos à base de *C. sativa* devem ser utilizados com cautela, uma vez que estudos demonstram que o consumo precoce, principalmente por adolescentes, pode gerar efeitos adversos (ZUARDI, 2006).

Além dos estudos relacionados ao uso medicinal e recreativo da *Cannabis sativa* L., é de interesse dos pesquisadores estudar e entender a taxonomia da planta. Ela pertence a divisão Angiosperma, à ordem Urticales e a família das *Cannabaceae*. Atualmente, muito se discute sobre as espécies da maconha, principalmente por conta do seu extensivo cultivo mundial para diferentes fins ao longo dos milênios (SOLYMOSI; KOFALVI, 2017), no entanto, elas foram descritas a partir da espécie *Cannabis sativa* L., e posteriormente descritas e divididas entre mais duas espécies, a *Cannabis Indica* L. e a *Cannabis ruderalis* (EL SOHLY et al., 2017). Contudo, a diferenciação das espécies ainda é controversa e bastante conflitante, principalmente por conta da sua domesticação.

No ano de 1753, o botânico Carl Linnaeus identificou a primeira espécie da maconha, a *Cannabis sativa* L., representada pela figura 2 (WATTS, 2006).



Figura 2 – Representação da planta

Cannabis sativa L.

Fonte: Matos et al. 2017

As folhas da *C. sativa* possuem corte em segmentos lineares serrilhados em tons verdes com flores unissexuais e indistintas, as quais possuem tricomas secretores. Nas plantas femininas ocorre a produção de um óleo-resina com grande presença de canabinoides (GALINDO, 2015) e a maior concentração de Δ^9 -THC está presente nos tricomas glandulares de suas inflorescências (SOLYMOSI; KOFALVI, 2017).

A *Cannabis indica* L. foi descrita pela primeira vez pelo biólogo Jean-Baptiste Lamarck no ano de 1785 através de amostras da planta coletadas na Índia. Baseado em características como caules mais firmes, casca fina, variação dos princípios ativos e formato de folhas (mais largas e escuras) e flores diferente do que se conhecia como *C. sativa*, Lamarck identificou a nova espécie *indica* (WATTS, 2006).

A *Cannabis ruderalis* é considerada uma espécie muito difícil de ser encontrada e foi cultivada a princípio no norte do Himalaia e nos Estados do Sul da antiga União Soviética. O seu cultivo é muito complicado e, portanto, não é muito comum (EL SOHLY et al., 2017).

Atualmente, a domesticação da *C. sativa* é tão grande que o resultado foi uma infinidade de subespécies, levando ao desaparecimento das espécies puras selvagens com suas características típicas (POLLIO, 2016). Dessa forma, o que diferencia e indica os efeitos da planta são as variações nas concentrações dos seus componentes, como por exemplo, a quantidade de CBD e o Δ^9 -THC presente

(PIOMELLI; RUSSO, 2016). E, sobre essa variação, Honório, Arroio e Silva (2006) afirmam que a variante dos compostos é uma função de fatores genéticos e ambientais, tempo de cultivo (maturação da planta) e tratamento da amostra (secagem, estocagem, extração e condições de análise).

4.2 Os Canabinoides e o sistema endocanabinoide

As principais substâncias ativas encontradas na *C. sativa* são os canabinoides, porém sabe-se que a planta apresenta mais de 500 componentes, tais como, terpenos, vitaminas, fenóis, açúcares, entre outros (MATOS et al., 2017). A estrutura química dos canabinoides é constituída principalmente por uma base carbonada de 21 átomos de carbono, formada por três anéis, um cicloexano, anel A, um tetrahidropirano, anel B, e um benzeno, anel C (RIBEIRO, 2014), conforme figura 3 abaixo.

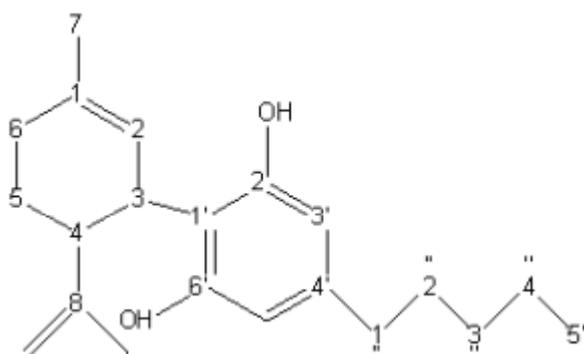


Figura 3 - Estrutura química do canabidiol

Fonte: Adaptado de Junior, 2013

Dentre os canabinoides, o Δ^9 -THC e o CBD são os mais estudados, visto que estes apresentam concentrações suficientes para gerar efeitos biológicos em humanos. Ademais, já foram descritos outros canabinoides como o Canabiciolol (CBL); Canabielsoin (CBE); Canabinol (CBN); Canabinodiol (CBND); Canabitriol (CBT); entre outras substâncias (EL SOHLY et al., 2017).

O mecanismo de ação dos canabinoides em humanos só foi elucidado após a descoberta de dois receptores que compõem o sistema endocanabinoide humano: o receptor canabinoide tipo 1 (CB1) e receptor canabinoide tipo 2 (CB2). Os efeitos farmacológicos dos canabinoides são provenientes da interação dos mesmos com tais receptores endocanabinoides (MATOS et al., 2017).

Atualmente há produtos sintéticos disponíveis no mercado a base de Δ^9 -THC, ou seja, produzidos através da manipulação química de substâncias químicas em laboratórios. O dronabinol e a nabilona, são canabinoides sintéticos, conhecidos comercialmente como Marinol[®] e Cesamet[®], aprovados pelo órgão regulador estadunidense *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido, respectivamente. Estes são indicados principalmente para controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e para pacientes com sintomas de anorexia relacionada ao HIV, o vírus da AIDS (INGRAM; PEARSON, 2019).

4.2.1 Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)

O Δ^9 -THC, representado pela figura 4, é o composto da *C. sativa* responsável pelo seu efeito psicoativo, que se dá através do aumento do efluxo pré-sináptico de dopamina no córtex pré-frontal medial (CRIPPA, 2005). O uso terapêutico desse canabinoide se tornou limitado e não é comum, principalmente por conta dos seus efeitos adversos. Entretanto este é o princípio ativo protagonista no uso recreativo da planta, além de ser importante em análises toxicológicas em razão do uso abusivo da planta.

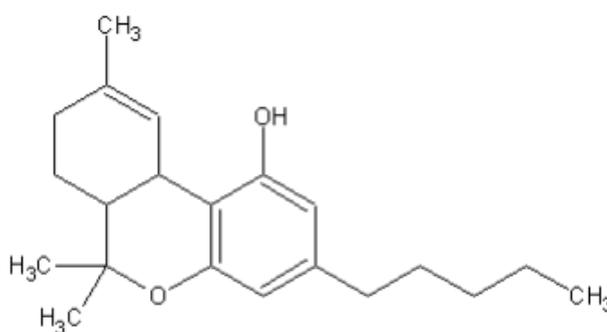


Figura 4 - Estrutura química do Δ^9 -tetrahydrocannabinol

Fonte: Junior, 2013

Estudos revelam que os efeitos do Δ^9 -THC no sistema nervoso central (SNC), incluem alterações perceptivas, disforia, alucinações, anormalidades no pensamento, transtorno de personalidade e sonolência. Todavia, em casos de pacientes com câncer e portadores do vírus HIV, foram relatados usos de produtos derivados da planta com altas concentrações deste canabinoide com o objetivo de estimular o apetite, manter o peso ideal, bem como controlar náuseas e vômitos oriundos do

tratamento com quimioterapia (MATOS et al., 2017).

A principal via de administração do Δ^9 -THC se dá através da inalação da fumaça oriunda do fumo da *C. sativa*. Este é um método rápido e eficiente de entrega de seus componentes aos pulmões e cérebro, o que contribui para seu potencial uso abusivo, visto que os efeitos produzidos durante a exposição da droga ao SNC são intensos, prazerosos e fortemente reforçadores (HUESTIS, 2005).

Estima-se que 50% do Δ^9 -THC presente em cigarros de maconha podem ser absorvidos pelo organismo durante o fumo convencional, enquanto até 45% é destruído durante a pirólise. Algumas variações foram observadas através das técnicas de fumo, como por exemplo, em um estudo, o pico de absorção atingiu 69% enquanto houve 50% de perda utilizando vaporizadores (FEHR; KALANT, 1972; PEREZ-REYES, 1990; HUESTIS, 1999). Além disso, observou-se que indivíduos que fumavam com maior frequência apresentaram em média maior biodisponibilidade (entre 23% e 27%), enquanto fumantes leves variavam entre 10% e 14% (MCGILVERAY, 2005; LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018).

Ao fumar a *C. sativa*, o Δ^9 -THC é absorvido e pode ser detectado no sangue entre 1 e 2 minutos após a inalação, atingindo seu pico em até 10 minutos (HUESTIS et al., 1992). Segundo McGilveray (2005), a inalação oriunda do fumo de um cigarro contendo 1,64% de Δ^9 -THC (aproximadamente 13,0 mg da substância) resulta em um pico médio no sangue de até 77 ng/mL do canabinoide (MCGILVERAY, 2005). Huestis (2005) relata que a inalação controlada de um cigarro de maconha contendo 3,5% de Δ^9 -THC resultou em uma concentração média de 270 ng/mL da substância em níveis plasmáticos. As concentrações do canabinoide no sangue diminuem rapidamente devido a sua rápida distribuição nos tecidos e metabolismo no fígado (HUESTIS, 2005).

A maior parte das pesquisas indicaram que há uma variação intra e interpessoal em relação a biodisponibilidade do Δ^9 -THC (AGURELL et al., 1986; AGURELL; LEANDER 1971; OHLSSON et al., 1982, 1985) e fatores como peso, idade, duração da inalação, quantidade de tragadas, bem como histórico de saúde e fisiologia são influenciadores na farmacocinética dos canabinoides (AZORLOSA et al., 1992; HEISHMAN; STITZER; YINGLING, 1989; PEREZ-REYES 1990). Essa variação é um dos motivos que dificultam o trabalho dos pesquisadores para replicar os efeitos positivos dos canabinoides, influenciando de forma negativa em pesquisas, estudos e

consequentemente no registro de medicamentos, sendo necessário sempre realizar o ajuste de dose individual em pacientes durante o uso terapêutico.

A administração oral da maconha se dá através de alimentos ou óleos contendo Δ^9 -THC e resulta em uma absorção mais lenta com pico de níveis plasmáticos entre 1 e 2 horas, prologando seu efeito (KIM; YOON 1996; HUESTIS, 2005). Além disso, apresenta concentrações menores da substância em relação ao que foi observado em indivíduos que fumaram a planta. Em média, foi detectada durante a administração oral, biodisponibilidade de 6% a 20% (WALL, 1983). Sendo assim, pode-se afirmar que o efeito psicoativo acontece de maneira mais rápida e intensa através do fumo, além do fato de que pela via respiratória os níveis plasmáticos de canabinoides obtidos são maiores. As baixas taxas de absorção e de concentrações sanguíneas de Δ^9 -THC na administração por via oral são resultados da degradação do canabinoide no estômago e do metabolismo de primeira passagem de metabólitos ativos no fígado, como por exemplo, o 11-hidroxi-THC (ASHTON, 2001; HUESTIS, 2005). Este tem atividade farmacológica semelhante ao Δ^9 -THC e contribui fortemente para os efeitos fisiológicos da *C. sativa* quando consumido por via oral (DRUMMER; GEROSTAMOULOS; WOODFORD, 2019).

A distribuição do Δ^9 -THC é rápida e se inicia imediatamente após a absorção, e a ligação do canabinoide e seus metabólitos às proteínas plasmáticas é extremamente alta, aproximadamente 97% (WIDMAN et al., 1974; GARRET; HUNT, 1977). Por ser uma substância altamente lipofílica, se acumula no tecido adiposo e em órgãos como o coração, fígado e baço. Cruza facilmente a barreira hematoencefálica e, portanto, pode ser encontrado também no cérebro (MCGILVERAY, 2005). O uso crônico pode gerar o acúmulo de canabinoides em tecido adiposo e assim, a liberação e redistribuição subsequentes pode resultar na persistência da atividade canabinoide por várias semanas após a administração (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018).

O metabolismo dos principais canabinoides ocorre majoritariamente no fígado e diferentes metabólitos predominam de acordo com a via de administração. Estão envolvidas no metabolismo do Δ^9 -THC as reações de oxidação e hidroxilação alílica, epoxidação, descarboxilação e conjugação. São formados mais de 80 metabólitos por diferentes vias metabólicas que podem ser detectados minutos após a administração, sendo a maioria deles ácidos polares. No entanto, os mais conhecidos e estudados

são o 11-hidroxi-THC e o 11-nor-9-carboxi-THC (MCGILVERAY, 2005). A rota de metabolização desses metabólitos está representada na figura 5 abaixo:

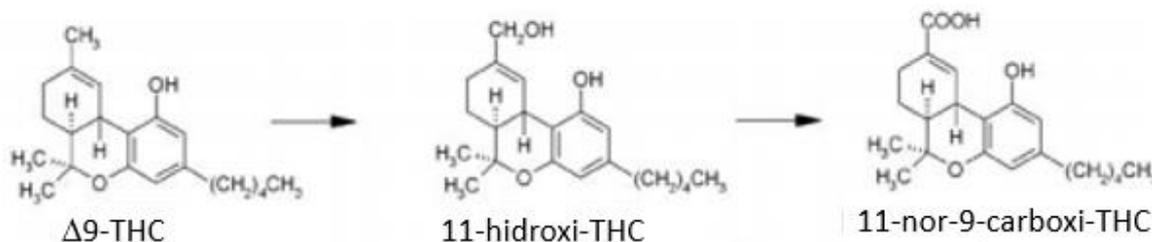


Figura 5 - Principal rota de metabolização do Δ9-THC, resultando no 11-hidroxi-THC e 11-nor-9-carboxi-THC.

Fonte: Adaptado de Huestis, 2005

Em um primeiro momento, ocorre a hidroxilação do Δ9-THC no carbono 7 (C7), catalisada pelo sistema enzimático citocromo P450 (isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4) resultando no 11-hidroxi-THC, um importante metabólito com efeito psicoativo. Em seguida, ocorre a oxidação no C7 do 11-hidroxi-THC, catalisada pelo mesmo sistema enzimático, que resulta no metabólito inativo 11-nor-9-carboxi-THC que, por sua vez, sofre glucuronidação e é excretado na urina. O 11-nor-9-carboxi-THC é um importante biomarcador para indicar o uso de *C. sativa* através das análises toxicológicas (MECHOULAM et al., 1973; HUESTIS, 2005; LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018). As concentrações desse biomarcador aumentam gradualmente e são maiores que as de Δ9-THC em 30 a 45 min após o ato de fumar a droga (MASON; MCBAY 1985). O metabolismo também ocorre em tecidos extra-hepáticos que expressam isoenzimas do sistema P450, incluindo o intestino delgado e o cérebro (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018).

Na figura 6, estão representadas as concentrações plasmáticas de Δ9-THC e seus principais metabólitos 11-hidroxi-THC e 11-nor-9-carboxi-THC (ng/ml) em função do tempo (h), após a ingestão por via oral de 2,5 mg de dronabinol, um Δ9-THC sintético (HUESTIS,2005).

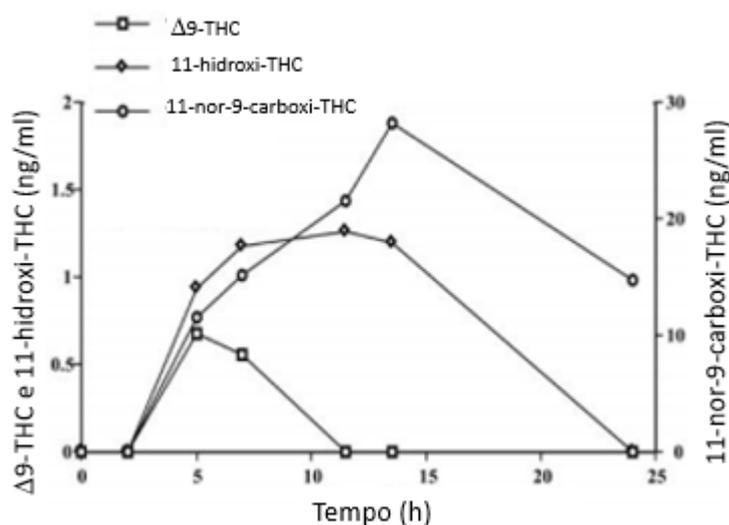


Figura 6 - Concentrações plasmáticas de Δ 9-THC, 11-hidroxi-THC e o 11-nor-9-carboxi-THC (ng/ml) em função do tempo (h), após a ingestão por via oral de 2,5 mg de um Δ 9-THC sintético.

Fonte: Adaptado de Huestis, 2005

Observa-se que a concentração de Δ 9-THC é de fato mais baixa e, portanto, a ação psicoativa é reforçada e acentuada pelos seus metabólitos que apresentam curvas de concentração mais duradouras e com picos maiores.

Segundo Johansson et al. (1988), a partir de técnicas analíticas sensíveis, o Δ 9-THC pode ser identificado no sangue até 1 dia após uma única dose, e em até 13 dias em usuários crônicos em ambas as vias de administração. Ainda não se tem um consenso em relação a meia vida deste canabinoide, principalmente por conta da necessidade de procedimentos altamente sensíveis para medir o baixo teor de concentrações em fases finais de excreção, bem como a de monitorar as concentrações plasmáticas por um período prolongado. Entretanto, estima-se que sua meia-vida é de, em média, 4 dias, considerando uma variação de acordo com o usuário (MCGILVERAY, 2005; HUESTIS, 2005).

A excreção Δ 9-THC e seus metabólitos se dá através das fezes e da urina em aproximadamente 7 dias. O principal metabólito encontrado na urina, e de extrema importância para análises toxicológicas para avaliar o consumo de *C. sativa*, é o 11-nor-9-carboxi-THC, enquanto nas fezes predomina o 11-hidroxi-THC (HARVEY, 2001). O pico dos níveis plasmáticos desse metabólito ocorre entre 1,5 e 2,5 horas após a inalação da fumaça e os níveis alcançados são aproximadamente um terço da concentração de Δ 9-THC original (MCGILVERAY, 2005).

Extratos de cannabis também podem ser administrados por via sublingual ou tópica para evitar o metabolismo de primeira passagem pelo fígado. Entretanto, não encontramos disponibilidade desses estudos relacionados a essas vias de administração. A aplicação dérmica de óleos de *C. sativa* vem sendo explorada como um meio de melhorar a biodisponibilidade dos canabinoides, principalmente por conta de seus resultados promissores para aplicações terapêuticas (HUESTIS, 2005).

4.2.2 Canabidiol (CBD)

O canabidiol (figura 3) é um canabinoide que não gera nenhum efeito psicoativo, sendo o principal canabinoide associado ao uso terapêutico (ZUARDI et al., 1982).

Estudos de Karniol e Carlini (1973) e Zuardi (1982) indicam que o CBD apresenta ação antagonista ao Δ^9 -THC e é capaz de interferir em seus efeitos. Foi relatado, em um estudo, que o CBD inibiu seletivamente a formação de metabólitos de Δ^9 -THC *in vitro* (HUESTIS, 2005). Hunt et al. (1981), por sua vez, relatou apenas uma ligeira desaceleração do metabolismo dos metabólitos 11-hidroxi-THC e 11-nor-9-carboxi-THC. Dessa forma, essa modulação e seus efeitos, ainda não foram completamente elucidados, visto que a coadministração desses canabinoides não afetou significativamente a depuração total, o volume de distribuição e a meia-vida de eliminação dos metabólitos do Δ^9 -THC (HUESTIS, 2005).

Foram relatadas diversas ações farmacológicas do CBD tais como analgésica, sedativa, antiemética, anti-espasmódica e anti-inflamatória (HOLDCROFT, 1984; MELAMEDE, 1984; HAMPSON et al., 1998; HUESTIS, 2005). Sendo assim, um importante componente para o tratamento paliativo de diversas doenças, como por exemplo, em sintomas decorrentes da epilepsia, câncer, esquizofrenia, doenças de Parkinson e EM (ZUARDI, 2008). As evidências de eficácia foram observadas em diferentes níveis, desde ensaios pré-clínicos em animais até estudos com pacientes, todavia com número restrito de pacientes (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2014). Esse canabinoide vem sendo alvo de diversos estudos experimentais nas últimas décadas, principalmente por conta das suas propriedades farmacológicas (HUESTIS, 2005).

A principal via de administração do canabidiol para uso terapêutico é a oral, uma vez que existem muitos efeitos negativos relacionados a inalação oriunda do

fumo, principalmente relacionados à fumaça inalada (HUESTIS, 2005).

A farmacocinética do CBD não é totalmente esclarecida, principalmente em decorrência da dificuldade de realizar estudos clínicos mais robustos. Todavia, sabe-se que há semelhança com a farmacocinética do Δ^9 -THC, e que as pesquisas clínicas desenvolvidas até o presente momento, mesmo que com número limitado de pacientes, não apontam manifestações de efeitos tóxicos após da aplicação do CBD (CRIPPA; ZUARDI; HALLAK, 2010; MATOS et al., 2017).

A biodisponibilidade do CBD através do fumo da planta foi em média 31% e, quando comparadas as administrações de quantidades equivalentes de Δ^9 -THC e CBD, foram observadas menores concentrações plasmáticas de CBD, com maior variabilidade intra e interpessoal (HUESTIS, 2005). Após a inalação, as concentrações plasmáticas máximas de CBD são alcançadas dentro de minutos, e são maiores em relação à ingestão oral (LUCAS et al., 2012).

O CBD também é metabolizado hepaticamente, principalmente pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4 e, adicionalmente, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6 (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018). Assim como para no Δ^9 -THC, também estão envolvidas reações de oxidação e hidroxilação alílica, epoxidação, descarboxilação e conjugação em seu metabolismo. Além disso, o CBD sofre o mesmo efeito significativo de primeira passagem, no entanto, uma grande proporção da dose inicial administrada é excretada inalterada nas fezes (WALL; BRINE; PEREZ-REYES, 1976).

Pouco se sabe sobre a atividade farmacológica dos metabólitos do CBD em humanos (UJVÁRY; HANUS, 2016). Um estudo de repetição diária de administração oral de CBD (10mg/kg/dia) em 15 pacientes com doença de Huntington, uma patologia neurodegenerativa hereditária dominante, caracterizada clinicamente por declínio intelectual e doença psiquiátrica resultou em uma meia-vida de eliminação variando de 2 a 5 dias. Essa variação entre os indivíduos é fortemente influenciadora dos efeitos observados e, portanto, concluiu-se que são necessárias mais pesquisas para completa elucidação desses efeitos (CONSROE et al., 1991; LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018).

Embora a administração transdérmica não seja atualmente uma prática clínica, é de utilidade futura em potencial no contexto de náuseas, vômitos e anorexia, visto que estudos *in vitro* utilizando pele humana identificaram que a

permeabilidade do CBD é 10 vezes maior do que a do Δ^9 -THC (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018). Dessa forma, o paciente poderá usufruir dos efeitos do CBD sem a interferência ou a ocorrência de efeitos adversos do Δ^9 -THC.

4.2.3 Sistema endocanabinoide

Os endocanabinoides são compostos endógenos que atuam de forma semelhante aos canabinoides nos receptores endógenos (RIBEIRO, 2014). A presença de ligantes endógenos, bem como a disponibilidade de novos ligantes com atividade do receptor canabinoide, em células humanas, é o que evidencia e sugere a existência de um sistema canabinoide endógeno (HOWLETT; ABOOD, 2017).

O mecanismo de ação dos canabinoides foi inicialmente elucidado através da descoberta dos receptores endocanabinoides, denominados CB1 e CB2, bem como o isolamento dos ligantes endógenos para esses receptores 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e araquidoniletanolamina (AEA ou anandamida) (MATOS et al., 2017).

A descoberta do sistema endocanabinoide favoreceu a compreensão da capacidade que os canabinoides tem de influenciar em muitos estados fisiológicos através de suas interações com receptores e proteínas (AMIN; ALI, 2019), incluindo a dor, a cognição, a regulação do sistema endócrino, da função metabólica, resposta emocional e processos motivacionais, fornecendo 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 (MATOS et. al., 2017).

A anandamida é um ligante natural que foi isolado primeiramente do cérebro de suíno (RIBEIRO, 2014) e, apesar de ser sintetizada de várias formas, é obtida majoritariamente através da clivagem enzimática do N-araquidonil-fosfatidiletanolamina (NAPE), que produz anandamida e ácido fosfatídico (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006). Ela foi encontrada em várias regiões do cérebro humano, como hipocampo, estriado e cerebelo, locais onde os receptores CB1 são abundantes, além do tálamo, uma área do cérebro que apresenta poucos receptores CB1 e em outras regiões do corpo que apresentam altas concentrações de receptores CB2, como o baço e coração (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006). Este ligante endógeno apresenta propriedades agonistas e efeitos farmacológicos

semelhantes ao Δ^9 -THC, extraído da *C. sativa* (RIBEIRO, 2014).

O 2-araquidonoilglicerol é um agonista endógeno estruturalmente semelhante à anandamida e mais abundante no organismo humano, porém menos potente (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006)

O receptor CB1 foi identificado no final dos anos 1980 por Howlett e colaboradores e, posteriormente, clonado pela primeira vez em 1990 (HOWLETT; ABOOD, 2017), a partir do córtex cerebral de rato (AMIN; ALI, 2019). Foi observado que os canabinoides se ligavam a membranas de encéfalo do rato de forma saturável e estereosseletiva, (JUNIOR, 2013) e, com base em sua capacidade de resposta ao Δ^9 -THC, foi sugerida a existência de um receptor para canabinoides no sistema nervoso de mamíferos (HOWLETT; ABOOD, 2017). Atualmente, sabe-se que os receptores CB1 são amplamente distribuídos no organismo e encontrados sobretudo pré-sinápticamente no SNC (AMIN; ALI, 2019), em áreas ligadas ao controle motor, aprendizagem, memória, cognição e emoção, além de serem responsáveis pela maioria dos efeitos psicotrópicos dos canabinoides (MATOS et al., 2017).

O receptor CB2 foi identificado 3 anos após a descoberta do CB1 a partir da expressão em macrófagos obtidos de baço humano, tendo uma composição de aminoácidos divergente do receptor CB1 (AMIN; ALI, 2019), mas um perfil de ligação semelhante, representando assim um subtipo de receptor (HOWLETT; ABOOD, 2017). Este é responsável pelos efeitos periféricos dos canabinoides (JUNIOR, 2013) e localiza-se principalmente no sistema imunológico e em áreas específicas do sistema nervoso central, como a microglia e na região pós-sináptica (AMIN; ALI, 2019). Pode estar associado à regulação da liberação de citocinas provenientes de células imunitárias e de migração das mesmas, atenuando a inflamação e alguns tipos de dor. Além disso, estudos demonstraram que o CB2 pode ser encontrado em células neurais envolvidas com a percepção/modulação da dor (MATOS et al., 2017)

As células do organismo respondem de formas diferentes de acordo com a interação ligante-receptor. Ambos os receptores CB1 e CB2 quando inseridos na membrana celular são acoplados a proteína G e, quando ativada, inibe a enzima adenilato ciclase, aumentando a atividade de canais de potássio, inibindo canais de cálcio e modulando a liberação de outros neurotransmissores (JUNIOR, 2013). Além disso, quando um ligante, tal como anandamida ou CBD, interage com o receptor ligado nessa proteína G, ocorre a diminuição dos níveis da enzima adenosina monofosfato cíclica (cAMP), o que interfere nas atividades celulares, e o resultado

dessa interação depende do tipo de célula, ligante e de outras moléculas que podem competir pelos sítios de ligação deste receptor. É importante ressaltar que a inibição da adenilato ciclase pelos canabinoides e toda a transdução dos sinais só ocorre na presença de um receptor acoplado a proteína G (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

A ativação dos receptores CB1 também bloqueia a liberação de outros neurotransmissores, inibitórios ou excitatórios, como o ácido gamaaminobutírico (GABA) e o glutamato. Além disso, promove a alteração de vários neurotransmissores, incluindo a acetilcolina, a dopamina, o glutamato, a serotonina, a noradrenalina e opioides endógenos, em condições fisiológicas normais (MATOS et al., 2017).

Existem diversos tipos de agonistas para os receptores canabinoides, e estes podem ser classificados de acordo com dois fatores: a potência de interação com o receptor canabinoide (esta potência determina a dose efetiva do fármaco) e a eficácia, que determina a extensão máxima do sinal que estes fármacos transmitem às células (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006), a anandamida por exemplo, quando comparada ao Δ^9 -THC, apresenta afinidade moderada pelo receptor CB1, e é rapidamente metabolizada pelas amidases (enzimas que removem grupos amida) (HILLARD et. al., 1999).

A neuromodulação abrange apenas um aspecto dos mecanismos que determinam as propriedades terapêuticas dos canabinoides. No entanto, como os mecanismos moleculares ainda não representam o foco dos estudos, há escassez de informações que possam gerar uma visão ampla. (MATOS et al., 2017). Apesar das diferenças entre os receptores canabinoides CB1 e CB2, a maioria dos compostos interage de forma similar em ambos os receptores, sendo assim, obter compostos com efeitos medicinais específicos e que se liguem a apenas um ou outro receptor canabinoide é de grande interesse nas investigações atuais (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006), mas para isso, ainda são necessários mais estudos robustos.

4.3 Toxicologia Social

A toxicologia social é a área da toxicologia dedicada aos estudos dos efeitos nocivos referente ao uso não médico de fármacos ou drogas, e que envolvem a farmacodependência e dopagem. A farmacodependência pode ser definida como um

conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos nos quais o indivíduo perdeu o controle do consumo das substâncias, e se caracteriza pelo uso compulsivo das mesmas apesar das consequências negativas envolvidas (BELL, 1994). A dopagem, por sua vez, é o ato de utilizar meios artificiais e substâncias químicas com o objetivo de alterar o desempenho físico e/ou intelectual e, dessa forma, se beneficiar em uma competição (CARDOSO, 2016).

As drogas de abuso são caracterizadas por substâncias capazes de modificar o humor, as sensações e o grau de consciência dos indivíduos com potencial para causar dependência (DAVIDSON; MOLINA-HOLGADO, 2016). No contexto atual, existe uma grande variedade de drogas de abuso, entre elas a *C. sativa*, heroína, metanfetamina, o tabaco, alguns medicamentos e o álcool. Algumas são consideradas lícitas, isto é, o seu uso é legalizado, enquanto outras são ilícitas (DAVIDSON; MOLINA-HOLGADO, 2016; HEINBOCKEL; CSOKA, 2018; CEBRID, 2019), dependendo das leis do país em questão. Tais drogas podem ser classificadas de acordo com a sua ação sobre o SNC e foram divididas em grupos. As substâncias perturbadoras, responsáveis por alterações sensoriais nos usuários; as estimulantes que são capazes de aumentar o estado de alerta e energia de indivíduos; as depressoras que estão relacionadas a diminuição da atividade cerebral (CEBRID, 2019).

As drogas de abuso têm potencial para causar dependência, pois contém substâncias psicoativas sobre os do mecanismo de gratificação cerebral, ou sistema de recompensa. O resultado dessa atuação é a sensação de prazer, alívio de sensações desagradáveis, alteração do humor e da percepção sensorial que levam ao efeito reforçador, isto é, ao desejo de reutilizar a droga (OLDS, 1954; HEINBOCKEL; CSOKA, 2018). O efeito reforçador e o desejo estão relacionados à ativação dos receptores de dopamina e/ou aumento de dopamina extracelular, um neurotransmissor que atua no SNC modulando funções emocionais, de atenção e humor na porção límbica cerebral. Esta modulação é promovida pelas drogas de abuso e geram o ciclo de reutilização e a recompensa com a sensação de bem-estar (VOLKOW et al., 2009).

No ano de 2018 foi estimado que cerca de 192 milhões de pessoas com idade entre 15 e 64 anos consumiram *C. sativa*, equivalendo a aproximadamente 4% da população mundial (UNODC, 2020). Este é um número percentual que se mantém constante, visto que o aumento no número de consumidores é proporcional e

compensado pelo crescimento populacional (SILVA et al., 2016). A maconha é a droga de abuso mais consumida no mundo e representa praticamente metade do mercado de drogas ilícitas, movimentando cerca de US\$ 300 bilhões (THE ECONOMIST, 2016).

Acredita-se que canabinoides presentes na maconha tenham o potencial para causar dependência, atuando nos sistemas cerebrais relacionados à motivação e ao estresse, levando a adaptações do SNC (HEINBOCKEL; CSOKA, 2018). Por ser uma droga complexa, faz parte do grupo de substâncias com efeito misto, uma vez que a proporção dos seus componentes altera os seus efeitos.

A via de administração da droga é de extrema importância, uma vez que há influência nos níveis plasmáticos, na velocidade de absorção e, conseqüentemente, na duração dos efeitos. A via mais comum para administração da maconha como droga de abuso é a inalação, que na maioria das vezes acontece através de cigarros, charutos ou cachimbos, nos quais o indivíduo queima inflorescências da planta ou o haxixe, um produto relacionado a *C. sativa* criado a partir da resina das inflorescências. A maconha pode administrada pela via oral através de chás e da adição de seus extratos produtos alimentícios (VOLKOW et al., 2014).

O Δ^9 -THC é o principal canabinoide associado aos efeitos do uso recreativo e responsável pelo desenvolvimento de distúrbios da saúde mental, uma vez que interfere no desenvolvimento neurológico dos endocannabinoides (UNODC, 2019). Durante uma intoxicação, a maconha é capaz de interferir em funções cognitivas, como por exemplo, na memória a curto prazo e na percepção do tempo, do mesmo modo que interfere em funções motoras, como a coordenação (VOLKOW et al., 2014). Também pode desencadear e/ou potencializar quadros de esquizofrenia em indivíduos psicopatológicos (RIBEIRO, 2014). O uso abusivo por parte de adolescentes pode interferir e resultar em mudanças duradouras no cérebro, comprometendo as realizações educacionais, profissionais e sociais dos usuários (VOLKOW et al., 2014). A utilização de *C. sativa* durante a gravidez não é recomendada, uma vez que pode provocar o nascimento prematuro das crianças, causando complicações (KALANT, 2004). O ato de fumar maconha está associado também a alterações significativas em frequência cardíaca e emergências cardiovasculares (DRUMMER; GEROSTAMOULOS; WOODFORD, 2019). A bronquite crônica pode ser um efeito adverso mais consistente do ato de inalar fumaça oriundo do fumo da maconha. Além disso, esse fumo contém substâncias

cancerígenas em concentrações semelhantes à fumaça do cigarro, embora não tenha sido comprovado aumento do risco de câncer de pulmão associado a maconha. É possível que os usuários da droga façam uso menos frequente quando comparado aos usuários de tabaco, com menor inalação de fumaça (HALL et al., 2019).

O uso da *C. sativa* pode ser identificado através da detecção de canabinoides na saliva, sangue, urina, cabelo e unhas a partir de técnicas analíticas, incluindo os imunoenaios Elisa, imunofluorescência polarizada e radioimunoensaio, bem como técnicas de cromatografia (FRASER; WORTH, 2002). A urina é a principal amostra estudada devido à sua maior concentração, maior tempo de detecção dos metabólitos e facilidade na coleta. Os principais fatores que influenciam na detecção do Δ^9 -THC e seus metabólitos são sensibilidade e especificidade do ensaio; vias de administração; quantidade de canabinoides absorvidos; taxa de metabolismo e excreção, proporção de gordura corporal; bem como grau de diluição e tempo de coleta de amostra (SHARMA; MURTHY; BHARATH, 2012). É possível identificar o consumo de *C. sativa* através da urina, no entanto, a longa meia vida de eliminação de seus metabólitos dificulta a previsão do tempo de uso, principalmente no uso crônico. Um teste de urina com resultado positivo para canabinoides indica apenas que ocorreu exposição à droga, porém não fornece informações sobre vias de administração, a quantidade de exposição ou quando ocorreu a exposição (HUESTIS, 2005).

A mucosa oral, por sua vez, é exposta a altas concentrações de Δ^9 -THC durante o fumo e, dessa forma, pode-se encontrar resíduos deste canabinoide na saliva. Entretanto, diversos estudos apontaram que pequenas quantidades de metabólitos se difundem do plasma para o fluido oral, sendo uma opção apenas para identificação de Δ^9 -THC residual e de uso recente de *C. sativa*. A facilidade e a não invasividade da coleta de fluido oral; os riscos reduzidos de manipulação de amostra e teste; e a janela de detecção curta são atributos atraentes deste método em potencial desenvolvimento para identificação do consumo de *C. sativa* (HUESTIS, 2005).

Existe uma grande dificuldade na análise de canabinoides em relação a outras drogas de abuso, visto que os seus componentes e metabólitos são extremamente lipofílicos e estão presentes em baixas concentrações nos fluidos corporais, como

por exemplo, sangue, suor e também no cabelo. Tais matrizes exigem extrações em várias etapas para separação os canabinoides dos lipídios endógenos (HUESTIS, 2005). Segundo Garret e Hunt (1977), assim como Widman et al. (1974), apenas 10% de qualquer composto da *C. sativa* é encontrado nos eritrócitos.

As concentrações de Δ^9 -THC aparecem no sangue minutos após o ato de fumar, bem como os seus efeitos. Está é a razão pela qual a inalação é a principal escolha dos indivíduos que fazem uso recreativo, no entanto, os efeitos se dissipam da mesma forma e ocorrem de forma rápida (DRUMMER; GEROSTAMOULOS; WOODFORD, 2019). Adams e Martin (1996) determinaram que é necessária uma dose de 2 mg a 22 mg de Δ^9 -THC para que se produza efeitos biológicos em humanos. Considerando uma média de 10% a 25% de absorção do canabinoide na circulação sanguínea, a dose real necessária é em torno de 0,2 mg a 4,4 mg. A administração oral, por sua vez, permite efeitos prolongados, conforme citado anteriormente (HUESTIS, 2005).

Apesar de indisponibilidade de estudos clínicos para determinação da dose letal média (DL₅₀) em humanos, é possível afirmar que o Δ^9 -THC possui toxicidade aguda extremamente baixa (GROTENHERMEN, 2007). A DL₅₀ oral desse canabinoide em ratos foi de 800-1900 mg/kg. Não foram relatados casos de morte devido à toxicidade após a dose oral máxima de Δ^9 -THC em cães até 3000 mg/kg e até 9000 mg/kg, bem como não se tem comprovação de casos fatais agudos em humanos. No entanto, a administração dessa substância em pessoas com doença cardíaca coronária, hipotensão ortostática ou aumento da frequência cardíaca pode representar risco (GROTENHERMEN, 2004).

Segundo estudos realizados pelo Instituto de Investigação sobre drogas de abuso da escola de Medicina de Harvard, usuários crônicos de *C. sativa* podem apresentar quadro de abstinência quando interrompem o uso da droga (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008). Além disso, de acordo com a Associação Americana de Psiquiatria, alguns critérios adotados caracterizam a dependência, tais como tolerância; abstinência; consumos frequentes em grandes quantidade e longos períodos; abandono de importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas em função do uso da substância; uso contínuo, apesar do conhecimento do problema persistente, recorrente, físico ou psicológico que tenha sido causado ou exacerbado pela substância; e esforços sem sucesso para eliminar e controlar o uso da

substância (RIBEIRO, 2014).

Um estudo realizado por Lopez Quinteiro et al. (2011) apontou que aproximadamente 9% das pessoas que experimentam a maconha poderão se tornar dependentes, de acordo com os critérios citados. Esse percentual evolui para 1 a cada 6 pessoas que iniciaram o consumo na adolescência e entre 25 e 50% para pessoas que consomem pelo menos 1 vez ao dia (HALL; DEGENHARDT, 2009). Em comparação, 32% dos indivíduos que experimentam nicotina poderão se tornar dependentes, bem como 23% para heroína, 17% para cocaína e 15% para o álcool (HALL et al., 2019).

O uso continuado de drogas de abuso é capaz de gerar tolerância, síndrome de abstinência e dependência. No caso da *C. sativa*, os mecanismos de tolerância ainda não estão elucidados, no entanto parecem estar mais relacionados a neuroadaptações, ou seja, mecanismos funcionais e não metabólicos, causando alterações na formação e conteúdo de endocanabinoides no cérebro (GROTENHERMEN, 2004). Além disso, foi observado que seus efeitos se desenvolvem com mais rapidez e frequência em adolescentes quando comparados com adultos que recém iniciaram o consumo da droga (RIBEIRO, 2014). A síndrome de abstinência (relacionada a retirada abrupta do consumo da substância) e dependência podem ser descritas com base nos seguintes sintomas: irritabilidade, nervosismo, inquietação, sintomas depressivos, insônia, redução do apetite e cefaleias (RIBEIRO, 2014).

Segundo o “*United Nations Office on Drugs*” (UNODC), um número crescente de produtos à base *C. sativa* considerados de alta potência foram introduzidos no mercado. Em sua maioria, são encontrados altos níveis de Δ^9 -THC e baixos de CBD. O teor médio de Δ^9 -THC encontrado nas resinas produzidas na Europa, por exemplo, passou de 8% em 2006 para 17% em 2016. Enquanto nas inflorescências de *C. sativa* dobrou de 5% para 10% no mesmo período (FREEMAN, et al., 2019). No Estado do Colorado, nos EUA, o teor do mesmo componente também cresceu, conforme apresentado pelo gráfico da figura 7. As amostras de inflorescências de maconha se aproximaram de 20% em 2017 e em produtos concentrados atingiram aproximadamente 69%. Os concentrados são fabricados a partir da planta, processados para manter o máximo possível de seus componentes e remover o excesso de material vegetal e outras impurezas, o que explica a maior concentração

de Δ^9 -THC (UNODC,2019).

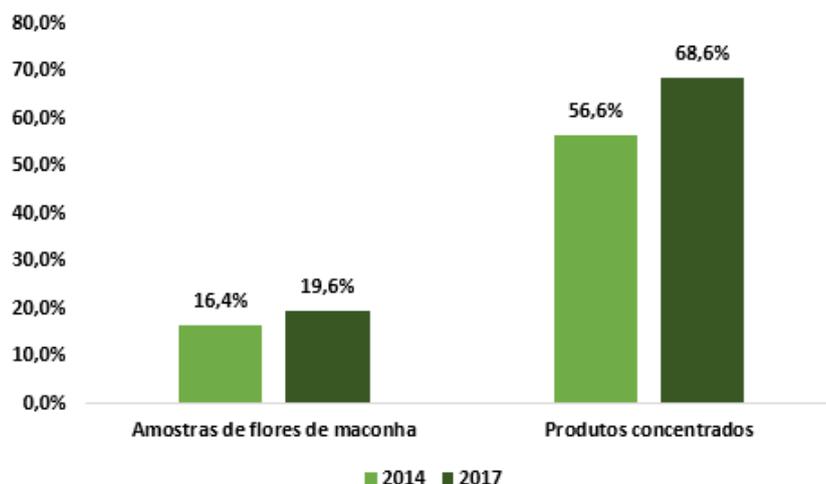


Figura 7 – Teor de Δ^9 -THC encontrado em amostras de inflorescências de maconha em comparação com produtos concentrados entre os anos de 2014 e 2017 no Colorado, EUA.

Fonte: Adaptado de UNODC, 2019

Como é sugerido pela literatura científica, o uso de *C. sativa* mais potentes e com altos níveis de Δ^9 -THC pode aumentar a probabilidade de ocorrência de distúrbios relacionados a saúde mental. Além disso relatou-se que, quando CBD e Δ^9 -THC são administrados em proporções equilibradas, o CBD pode reduzir os efeitos do Δ^9 -THC, tais como ansiedade e paranoia (UNODC, 2019).

É crescente o surgimento no mercado o uso recreativo de substâncias psicoativas sintéticas com estruturas químicas ou perfis farmacológicos semelhantes às drogas tradicionais de abuso (LUETHI; LIECHTI, 2020). Entre as novas drogas, estão os canabinoides sintéticos, vendidos em lojas no varejo com produtos à base da planta, e que compreendem diferentes produtos químicos psicoativos aplicados, pulverizando-os sobre o material vegetal para combiná-los com as folhas de maconha (HEINBOCKEL; CSOKA, 2018).

Em geral, o mecanismo de ação e os efeitos adversos das drogas sintéticas são semelhantes às drogas tradicionais de abuso. Acredita-se que o receptor canabinoide tipo 1 (CB1) conduza os efeitos psicoativos dos canabinoides sintéticos, que estão associados a um perfil de efeito menos desejável e efeitos adversos mais graves. Os relatórios de intoxicação sugerem que diversas drogas sintéticas são usadas concomitantemente, apresentando um alto potencial de abuso e risco de

efeitos adversos graves e até morte (LUETHI; LIECHTI, 2020).

Os primeiros canabinoides sintéticos foram desenvolvidos na segunda metade do século XX para estudar sistemas de receptores endocanabinoides humanos. Atualmente, eles são comumente aplicados a ervas secas que imitam a *C. sativa* e os efeitos desejados dos canabinoides sintéticos incluem relaxamento, euforia e desinibição, portanto, não diferindo significativamente dos efeitos desejados de Δ^9 -THC (LUETHI; LIECHTI, 2020). No entanto, conforme mencionado anteriormente, em comparação com a *C. sativa*, os canabinoides sintéticos têm alto potencial de abuso e estão associados a eventos adversos mais graves devido a sua maior afinidade de ligação ao receptor CB1 (HEINBOCKEL; CSOKA, 2018) e podem resultar em problemas significativos como psicose, alucinações, ansiedade, taquicardia e comportamento violento (FATTORE, 2016), bem como hipertensão, agitação e irritabilidade, vertigem, tontura, sonolência, náusea, confusão, dor no peito e lesão renal aguda (HEINBOCKEL; CSOKA, 2018). Apesar do aumento das medidas de controle regulatório, o uso recreativo desses produtos representa uma preocupação séria, e em constante evolução de saúde e legalidade.

Como citado anteriormente, o uso abusivo tem sido associado a um início precoce de psicose, especialmente em usuários de canabinoides de forma concentrada, e com psicose transitória e persistente, bem como o ressurgimento e agravamento de transtornos psicóticos pré-existentes, podendo induzir diferentes efeitos em pacientes esquizofrênicos, como depressão, transtorno de atenção e hiperatividade (FATTORE, 2016).

Schoedel et al. (2018) compararam o potencial de abuso de doses orais únicas (750 mg, 1500 mg e 4500 mg) altamente purificadas de CBD com doses semelhantes de placebo, alprazolam e dronabinol (uma formulação sintética de Δ^9 -THC), em humanos saudáveis consumidores de drogas recreativas. Como esperado e já apontado por Schoedel et al. (2012), Cooper, Comer e Haney (2013) e Bedi, Cooper e Haney (2013), tanto o alprazolam quanto o dronabinol foram associados ao alto potencial de abuso e efeitos significativos em humanos. O CBD demonstrou efeitos significativamente menores e isso se dá por conta da diferença do potencial de abuso entre as moléculas, que é explicada por seus diferentes mecanismos de ação e, dessa forma, foi classificado como não semelhante a quaisquer outras drogas de abuso. Em contraste com o alprazolam e, em menor grau, o dronabinol, o CBD não prejudicou a cognição ou o controle motor em qualquer dose testada e foi geralmente

mais bem tolerado do que ambos (SCHOEDEL et al., 2018). Os resultados deste ensaio apontaram que o CBD está associado a um mínimo potencial de abuso e baixo comprometimento cognitivo/psicomotor ao longo de uma faixa de doses até uma dose supratrapêutica de 4500 mg em uma população altamente sensível de consumidores recreativos. Esses achados são consistentes com a literatura publicada, que indicam poucos efeitos adversos relacionados a utilização de CBD em diferentes populações (SCHOEDEL et al., 2018).

Babalonis et al. (2017) avaliaram usuários frequentes de maconha, saudáveis, em um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego. Foi administrado canabidiol oral (placebo, 200mg, 400mg e 800 mg) sozinho e em combinação com maconha fumada (placebo, 5,3 a 5,8% Δ^9 -THC). Os participantes receberam uma combinação de dose em 8 sessões ambulatoriais uma vez por semana (7,5 horas). O objetivo foi avaliar o perfil de risco de abuso do canabidiol oral em comparação com o placebo oral e a maconha fumada.

A maconha fumada demonstrou maior efeito reforçador. Esse achado é consistente com estudos de Cooper e Haney (2009 e 2010), Hart et al. (2002), que administraram doses semelhantes a fumantes de maconha e relataram aumentam nas medidas subjetivas relacionadas ao abuso (BABALONIS et al., 2017). Em contraste com a maconha fumada, a administração oral de CBD isolado não produziu aumento em nenhuma avaliação subjetiva do efeito da droga em relação ao placebo. Especificamente, o CBD foi semelhante ao placebo em todas as medidas coletadas, incluindo classificações de efeito de droga, sensação de bem-estar e o desejo de reuso.

No geral, os dados indicam que o CBD, mesmo em doses muito altas, não produz nenhum efeito detectável em uma amostra de fumantes de maconha e não exibe potencial de abuso (BABALONIS et al., 2017). Ressalte-se que este estudo envolveu fumantes “pesados” de maconha, o que pode ser considerado como a população apropriada para testar a eficácia e a probabilidade de abuso de canabinoides. No entanto, há possibilidade de que essa população seja tolerante aos efeitos do CBD, sendo necessário o uso de doses mais elevadas no estudo (BABALONIS et al., 2017).

Haney et al. (2016), realizaram um estudo randomizado, duplo-cego com o objetivo de avaliar a influência do pré-tratamento de CBD (placebo, 200 mg, 400 mg e 800 mg por via oral) nos efeitos cognitivos, fisiológicos e de reforço de *C. sativa* em

fumantes saudáveis de maconha e o seu potencial de abuso. Este estudo demonstrou que o pré-tratamento oral com CBD não alterou os efeitos subjetivos, reforçadores, fisiológicos e cognitivos da *C. sativa* quando fumada em relação ao placebo em usuários de maconha. No geral, os resultados corroboram os estudos citados anteriormente, mostrando que o CBD foi bem tolerado, não produziu efeitos psicoativos ou cardiovasculares significativos em relação ao placebo quando administrado sozinho. Dessa forma, o presente estudo não forneceu nenhuma evidência de que a administração aguda de CBD oral reduz os efeitos de reforço ou subjetivos positivos da *C. sativa* em fumantes de maconha e, portanto, não se pode comprovar o potencial farmacológico em casos de uso abusivo da planta (HANEY et al., 2016).

A *C. sativa* já é a droga de abuso mais consumida no mundo, e seu uso está aumentando com o desenvolvimento de canabinoides sintéticos. Nesse contexto, estudos que abordam os efeitos celulares dos canabinoides em modelos animais/humanos ainda são escassos e, os efeitos do uso a longo prazo e as modificações genéticas são quase desconhecidos, dificultando a compreensão do abuso de drogas em relação aos mecanismos fisiológicos que facilitam a mudança do uso recreativo e ocasional para a dependência de drogas (HEINBOCKEL; CSOKA, 2018).

Apesar das frequentes declarações na mídia e na literatura científica de que o CBD não tem efeitos psicoativos, nenhum estudo concluiu uma avaliação de responsabilidade por abuso, envolvendo a população de interesse (usuários de maconha) ou comparando os efeitos do CBD a um agente canabinoide com risco conhecido de abuso, como maconha fumada, como controle positivo (BABALONIS et al., 2017). Consequentemente, não se pode negligenciar a utilização de canabinoides e se faz necessária a busca por estudos e pesquisas que avaliem os sistemas cerebrais e os mecanismos genéticos do transtorno por uso de canabinoides e do vício em drogas e, dessa forma, desenvolver estratégias de tratamento farmacoterapêutico que previnam o abuso de drogas e eliminem as disparidades de saúde (HEINBOCKEL; CSOKA, 2018).

4.4 Aplicações terapêuticas

A busca pelo potencial uso terapêutico de canabinoides, principalmente do CBD, cresceu muito nos últimos anos. Em conjunto com o aumento de evidências

envolvendo as ações farmacológicas dos canabinoides, diversos estudos referentes a toxicidade e efeitos adversos sugerem que o CBD é bem tolerado e seguro, mesmo em doses elevadas e de uso crônico. Todavia, ressalta-se que a maioria das pesquisas foram realizadas em animais e o número de estudos clínicos é incipiente (BERGAMASCHI et al., 2011). No caso de um fitoterápico, ou seja, um produto a base de extrato, as informações sobre uso tradicional também podem ser consideradas.

Potenciais aplicações terapêuticas dos canabinoides encontrados na literatura acadêmica abrangem o tratamento das epilepsias e doenças neurodegenerativas, além outras potenciais aplicações para controle de manifestações clínicas em pacientes não responsivos as terapias tradicionais.

4.4.1 Canabinoides no tratamento de Epilepsias

A epilepsia é uma doença neurológica caracterizada por crises epiléticas que se repetem em diversos intervalos, com ocorrência de uma descarga elétrica neuronal anormal. É um distúrbio bastante comum, que afeta aproximadamente 60 milhões de pessoas no mundo e sua taxa de incidência é de 20 a 70 novos casos a cada 10.000 indivíduos. Prejudica gravemente a qualidade de vida das pessoas que convivem com a doença e é capaz de provocar sérios danos cerebrais definitivos (AMIN; ALI, 2019). O número de portadores da doença cresce proporcionalmente ao aumento da expectativa de vida da população mundial, bem como o acréscimo de pessoas que sobrevivem a traumas que resultam em epilepsia, tais como lesões cerebrais; infecções e tumores no cérebro; lesões pré-natais ou perinatais; e, acidente vascular cerebral (AVC). Atualmente, no Brasil, estima-se que 2 milhões de pessoas convivam com a doença e necessitam de tratamento (OMS, 2019).

Aproximadamente 75% das pessoas que vivem com epilepsia em países em desenvolvimento, como o Brasil, não recebem o tratamento adequado para o controle de convulsões e crises epiléticas. O acesso aos medicamentos se dá através de serviços especializados e é limitado ou inexistente nos serviços de atenção primária à saúde (OMS, 2019). Estudos demonstram que 1/3 dos indivíduos portadores de epilepsia que recebe tratamento é resistente aos medicamentos, mesmo após administração de 2 ou mais medicamentos, culminando em crises resistentes ao tratamento clínico (KWAN et al., 2010). Nos últimos 30 anos foram introduzidas ao arsenal terapêutico, mais de 15 novos fármacos antiepiléticos de terceira geração, entretanto cerca de 30% dos pacientes com epilepsia ainda não têm suas crises

controladas (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2014). Dessa forma é evidente a necessidade do desenvolvimento de novos fármacos capazes de controlar convulsões e/ou crises epiléticas e que se mostrem eficazes na redução de efeitos secundários, principalmente em casos de pacientes não responsivos aos tratamentos disponíveis (TANG; HARTZ; BAUER, 2017). Além disso, o fornecimento e acesso a medicamentos antiepiléticos básicos nos cuidados primários é essencial e primordial para os tratamentos (OMS, 2019).

A compreensão da eficácia, segurança e a potencial aplicação terapêutica do CBD no tratamento de epilepsias cresceu significativamente nos últimos anos, em decorrência de novos estudos publicados. Que apontam o uso deste canabinoide como uma boa opção para pacientes resistentes a tratamentos com medicamentos existentes no mercado (GASTON; SZAFIARSKI, 2018).

A primeira aplicação terapêutica de *C. sativa* com base científica, em pacientes com epilepsia, se deu através do uso de extratos da planta para o tratamento de espasmos infantis. A avaliação foi realizada pelo pesquisador Dr. William Brooke O'Shaughnessy, nos anos 1840, conforme citado anteriormente. A avaliação clínica, no entanto, não acompanhava a elucidação do mecanismo de ação da substância (O'SHAUGHNESSY, 1843).

Os primeiros estudos da era moderna acerca dos efeitos anticonvulsivantes provenientes do CBD foram realizados pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), a partir de 1975, conduzidos pelo professor Elisaldo Carlini em parceria com o pesquisador Raphael Mechoulam. Estes estudos reportaram pela primeira vez, de forma sistemática e organizada, a utilização de CBD em pacientes com epilepsia, bem como deram início a elucidação das estruturas químicas, do mecanismo de ação dos canabinoides e do sistema endocanabinoide (MATOS et al., 2017).

Em relação ao CBD, foram observados efeitos benéficos frente a convulsões primeiramente em ratos e, mais tarde, em humanos. No início dos anos 1980, Cunha et al. (1980) realizaram no Brasil o primeiro estudo prospectivo, duplo cego, controlado por placebo, com 15 pacientes portadores de epilepsia de lobo temporal, que apresentavam crises convulsivas resistentes aos tratamentos habituais (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2014). Neste estudo, oito pacientes foram tratados com doses diárias de CBD entre 200 e 300 mg/dia por até 18 semanas, dos quais quatro apresentaram-se praticamente isentos de convulsões durante o

período, três manifestaram uma melhora parcial e apenas um não apresentou resposta ao tratamento. Além disso, observou-se que o CBD foi bem tolerado, não apresentou toxicidade significativa e efeitos psicotrópicos nos participantes. Entre os pacientes que receberam o placebo, apenas um apresentou melhora no quadro clínico, enquanto sete permaneceram inalterados (CUNHA et al., 1980). É importante ressaltar os resultados como casos clínicos positivos, embora o número de pacientes seja limitado.

De acordo com a Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 2.113/2014, os principais estudos do uso continuado de CBD em humanos realizados por Cunha et al. (1980), Carlini e Cunha (1981), Consroe et al. (1991), Zuardi et al. (1995;2006; 2008) e Leweke et al. (2012), envolveram voluntários saudáveis, pacientes com epilepsia, esquizofrenia, doença de Parkinson e doença de Huntington. Foram administradas doses de CBD que variavam entre 200 e 1.500 mg, por períodos de quatro a dezoito semanas. Nas avaliações estavam inclusos testes bioquímicos e laboratoriais de sangue; eletrocardiograma; pressão arterial e frequência cardíaca; exame físico e neurológico; bem como o relato subjetivo de sintomas adversos (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2014). Não foram encontradas alterações consistentes associadas ao uso do CBD nesses estudos, a não ser alguns relatos de sonolência em administrações com doses elevadas (CUNHA et al., 1980). Entretanto, não há estudos clínicos suficientes em humanos caracterizados como de Fase II e III que comprovem sua segurança e eficácia, uma vez que os existentes envolveram limitado número de participantes na pesquisa (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2014).

Apesar dos resultados positivos obtidos pelos pesquisadores na utilização do CBD para o tratamento de epilepsia, 30 anos se passaram sem novos estudos de grande relevância. Isso se deve, em parte, à legislação brasileira que proíbe a produção, comercialização, uso e limita significativamente o acesso ao material para pesquisadores em um âmbito global (CAETANO, 2019).

Em 2012 foi relatado um caso de paciente de 5 anos, portadora de um raro tipo de epilepsia resistente - síndrome de Dravet – com significativa melhora após administração sublingual de óleo alta proporção de CBD e Δ^9 -THC. Apesar das tentativas anteriores com diferentes opções de medicamentos, a paciente apresentava cerca de 50 crises convulsivas por dia, com comprometimento no seu desenvolvimento cognitivo e motor. A utilização de canabinoides reduziu, ao final do

terceiro mês de tratamento, a média de convulsões para apenas 2 a 3 noturnas/mês. Este caso obteve repercussões internacionais, trazendo novos esforços às pesquisas com foco no uso de CBD no tratamento de epilepsia (GALINDO, 2015).

No ano de 2013 foi publicado nos EUA um estudo retrospectivo, por Porter e Jacobson, em que foram analisados efeitos do uso de extratos de *C. sativa* ricos em CBD no tratamento de dezenove crianças com epilepsia. Foram selecionadas crianças com diferentes tipos da doença, tais como síndrome de Dravet, síndrome de Doose, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia idiopática, resistentes aos tratamentos habituais (MATOS et al., 2017). Após três meses de acompanhamento do uso de CBD e aplicação de um questionário aos pais das crianças, o estudo demonstrou que 16 participantes (84%) relataram redução significativa e melhora nas crises convulsivas. Dentre estes, 2 afirmaram que as convulsões foram extintas completamente, 8 relataram redução superior a 80% na frequência das crises e 6 observaram redução de 25 a 60% das convulsões. Foi apontada também a melhora no humor, no sono e o aumento do estado de alerta das crianças. Não foram relatados efeitos adversos graves, embora algumas crianças tenham manifestado sonolência e cansaço (PORTER; JACOBSON, 2013).

Desde 2013 estudos foram aprovados pela FDA, nos EUA, para o tratamento da síndrome de Dravet, uma das formas mais graves de epilepsia infantil resistente aos anticonvulsivantes clássicos. Devinsk et al. (2016) publicaram estudo de segurança e tolerabilidade do CBD em 214 pacientes (crianças e jovens; idade de 1 a 30 anos) com epilepsia, incluindo síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut. Estes pacientes receberam doses orais de 2 a 5 mg/kg por dia de CBD, ou até a dose máxima de 25 mg/kg ou 50 mg/kg por dia, dependente do estudo local e a redução média nas convulsões motoras mensais foi de 36,5%. Eventos adversos como sonolência, diminuição do apetite, diarreia, fadiga e convulsões foram relatados em 79% dos pacientes, 3% dos pacientes descontinuaram o tratamento por causa de um evento adverso. Eventos adversos graves foram relatados em 30% pacientes, incluindo uma súbita morte, considerada não relacionada ao CBD (DEVINSK et al., 2016).

Os resultados observados por Devinsk et al. (2016) são semelhantes a um posterior estudo, duplo-cego, controlado por placebo, com 120 pacientes com síndrome de Dravet que receberam doses de 20 mg/kg de CBD durante 12 semanas. A redução média das crises convulsivas foi de 38,9% e os efeitos adversos

apresentados foram os mesmos, variando apenas a intensidade e percentagem de ocorrência (DEVINSK et al., 2018).

Em sete estudos de acesso expandido houve concessão para aplicação terapêutica, em crianças, de um medicamento à base de CBD, o Epidiolex® (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2014). A eficácia do Epidiolex® foi estudada em três ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo envolvendo 516 pacientes com as síndromes de Lennox-Gastaut ou Dravet. O medicamento foi administrado em conjunto com outros medicamentos e demonstrou ser eficaz na redução da frequência de convulsões quando comparado ao placebo. Os principais efeitos adversos observados foram sonolência, sedação e letargia; enzimas hepáticas elevadas; diminuição do apetite, diarreia, fadiga e má qualidade do sono (FDA, 2018). O FDA aprovou, em junho de 2018, a utilização da solução oral de Epidiolex® para o tratamento de convulsões associadas a síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet em pacientes com dois anos de idade ou mais. Este foi o primeiro medicamento aprovado pela FDA que contém uma substância medicamentosa purificada derivada da maconha (FDA, 2018).

No ano de 2018, foi realizado outro estudo duplo-cego, controlado por placebo, em que foram distribuídos aleatoriamente pacientes com a síndrome de Lennox-Gastaut, com faixa etária entre 2 e 55 anos e que tiveram duas ou mais crises convulsivas por semana durante um período prévio de 28 dias. Foram inscritos 225 pacientes, dos quais 76 foram designados para o grupo que recebeu 20 mg/kg de CBD (Grupo A) em duas doses diárias por 14 semanas, 73 para o grupo que recebeu 10 mg/kg de CBD (Grupo B) e 76 para o grupo de placebo (Grupo C), com mesmas condições de administração (DEVINSK et al., 2018). A redução percentual média na frequência de crises convulsivas durante o período de tratamento foi de 41,9% no grupo A, 37,2% no grupo B e 17,2% no grupo C, levando à conclusão de que houve redução significativa com o uso de CBD. Os eventos adversos mais comuns entre os pacientes nos grupos de CBD foram sonolência, diminuição do apetite e diarreia, sendo que tais eventos ocorreram com mais frequência no grupo de dose mais alta. Seis pacientes no grupo A e 1 paciente no B descontinuaram a medicação em estudo por causa de eventos adversos. Oito pacientes que receberam CBD não tiveram convulsões durante toda a fase de manutenção (DEVINSK et al., 2018).

Thiele et al. (2018) avaliaram a eficácia e segurança do CBD como anticonvulsivante complementar em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut.

Neste ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo participaram 171 pacientes dos EUA, da Holanda e Polônia, com idades entre 2 e 55 anos com evidência de mais de um tipo de convulsão generalizada por pelo menos 6 meses, pelo menos duas crises de queda por semana durante as últimas 4 semanas e não responsivos ao tratamento com pelo menos dois antiepiléticos. Oitenta e seis (86) pacientes receberam 20 mg/kg de CBD oral diariamente e 85 pacientes receberam placebo por 14 semanas. A redução percentual média na frequência de crises de queda mensal foi de 43,9% entre os pacientes que receberam CBD, enquanto para o grupo placebo foi de 21,8% durante o período de tratamento de 14 semanas. Eventos adversos como diarreia, sonolência, febre, diminuição apetite e vômitos ocorreram em 86% dos pacientes no grupo de CBD e 69% no grupo de placebo, sendo a maioria de forma leve ou moderada. Um paciente foi a óbito no grupo que recebeu CBD, não entanto o óbito não foi relacionado ao tratamento. Além disso, foi aplicada também um questionário aos cuidadores dos pacientes em relação a melhora da qualidade de vida durante o tratamento com CBD. Os resultados mostraram uma grande percepção de melhora na qualidade de vida por parte dos cuidadores e dos pacientes no grupo do CBD e do placebo. Dessa forma, é possível inferir que o CBD adicional a terapias existentes apresentou resultados favoráveis à sua aplicação terapêutica em pacientes com convulsões associadas a Síndrome de Lennox-Gastaut. A eficácia e segurança a longo prazo do canabidiol é atualmente sendo avaliados na extensão aberta deste estudo (THIELE et al., 2018).

Assim, os ensaios clínicos apresentados até o presente momento sugerem que o CBD é um canabinoide que apresenta grande potencial terapêutico no tratamento da epilepsia, com segurança e eficácia. Entretanto, é necessário o desenvolvimento de mais estudos clínicos controlados, principalmente os farmacocinéticos e farmacodinâmicos, visto que o mecanismo de ação do CBD ainda é pouco conhecido, o que impossibilita a determinação doses ideais e identificação de possíveis interações medicamentosas, que podem interferir na eficácia do tratamento ou promover toxicidade.

4.4.2 Canabinoides no tratamento de doenças neurodegenerativas

Embora o principal foco da aplicação terapêutica dos canabinoides seja como antiepilético, há crescentes evidências relacionadas ao seu uso para o tratamento paliativo de sintomas oriundos de doenças neurodegenerativas, como esclerose

múltipla, doença de Alzheimer e doença Parkinson (AMIN; ALI, 2019). A EM é uma doença neurológica, crônica e autoimune com processos inflamatórios, lesões cerebrais, medulares e degeneração dos neurônios (CALLEGARO et al., 2001). A EM está frequentemente associada a dor neuropática, atividade neuronal irregular e debilitante, bem como espasmos musculares dolorosos e dores crônicas que prejudicam a mobilidade dos indivíduos (AMIN; ALI, 2019). A causa da doença ainda é desconhecida e acomete principalmente adultos entre 18 e 55 anos de idade (REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018).

A EM é considerada uma patologia mundial, incurável e que aumenta a cada ano. Atualmente, mais de 2 milhões de pessoas convivem com a doença ao redor do mundo (REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018). Estima-se que no Brasil mais de 30 mil pessoas são portadoras de EM e nenhum dos medicamentos disponíveis previne ou reverte o processo de degeneração neurológica progressiva, ou seja, o tratamento disponível é paliativo (REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018). Ainda, existem pacientes cujas manifestações persistem mesmo com o uso dos tratamentos medicamentosos já existentes, o que justifica a constante busca por novas alternativas (BEARD; HUNN; WIGHT, 2003; AKGÜN et al., 2019), tais como o uso de canabinoides.

Os primeiros ensaios clínicos relacionados a eficácia e segurança do uso de *C. sativa* no tratamento de sintomas da EM focaram nos efeitos do Δ^9 -THC e, embora esses estudos relatassem benefícios terapêuticos, havia preocupações com os efeitos adversos desse canabinoide. Sendo assim, foram sugeridas recentemente pesquisas e terapias envolvendo Δ^9 -THC e CBD, combinados a partir de extratos de *C. sativa* com potencial para o alívio dos sintomas de espasticidade oriundas da EM, visto que o CBD não apresenta efeitos psicotrópicos e pode atenuar os efeitos do Δ^9 -THC (LAKHAN; ROWLAND, 2009).

O efeito antiespástico da *C. sativa* foi embasado na relação entre os canabinoides e suas propriedades inibitórias de receptores endógenos do sistema endocanabinoide (BAKER et al., 2000). Os canabinoides que agem nos receptores pré-sinápticos CB1 provavelmente atuam em parte reduzindo a liberação excessiva de glutamato, um neurotransmissor excitatório, regulando assim a excitabilidade glutamatérgica e os efeitos inibitórios do ácido gama-aminobutírico (GABA) e, conseqüentemente reduzindo a espasticidade oriunda da EM com o relaxamento muscular (INGRAM; PEARSON, 2019; AKGÜN et al., 2019).

Segundo revisão sistemática de estudos realizada por Lakhan e Rowland (2009), há uma tendência de redução da espasticidade relacionada a EM em pacientes tratados com Δ^9 -THC e CBD. Entretanto, nenhum estudo apresentou resultados com métodos robustos para novos tratamentos com canabinoides e que comprovem sua eficácia, segurança e tolerabilidade (LAKHAN; ROWLAND, 2009).

Foram avaliados 6 estudos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, publicados entre 2002 e 2007, envolvendo o controle dos sintomas de EM com canabinoides. Esses ensaios clínicos incluíram 481 pacientes, que receberam doses entre 2,5 a 120mg/kg por dia de extrato combinado de Δ^9 -THC e CBD. Os períodos das pesquisas variaram entre 2 e 15 semanas (LAKHAN; ROWLAND, 2009). Nos estudos de Zajicek et al. (2003), Wade et al., (2003;2004), Vaney et al., (2004) e Collin et al. (2007) foi observada melhora de mobilidade e eficácia na espasticidade associada à EM, enquanto Killestein et al. (2002) não relataram redução de espasticidade. Eventos adversos leves, como sonolência e fadiga, foram relatados em cada estudo, principalmente com doses mais elevadas, no entanto os extratos combinados de Δ^9 -THC e CBD foram considerados bem tolerados. Dessa forma, concluiu-se que a associação desses canabinoides pode fornecer benefícios para os sintomas de espasticidade da EM e que o seu potencial terapêutico deve receber atenção considerável (LAKHAN; ROWLAND, 2009).

Uma meta-análise de 3 estudos avaliou um total de mais de 660 pacientes com espasticidade, para determinar se o Sativex[®], um medicamento conhecido também com nabiximol, contendo proporção de aproximadamente 1:1 de Δ^9 -THC e CBD é eficaz no alívio dos sintomas causados pela EM. Os autores concluíram que a espasticidade foi reduzida nas terapias nos 3 estudos com o uso dos canabinoides (WADE et al., 2010). Segundo Novotna et al. (2011), em um estudo de fase III com 572 pacientes, o Sativex[®], levou à melhora de mais de 20% dos sintomas após 4 semanas em mais da metade dos pacientes tratados. Os efeitos adversos mais comuns relatados foram tonturas (14,0% dos pacientes), fadiga (5,9%), sonolência (5,1%), seca boca (4,2%), náuseas (4,0%) e vertigem (3,7%). Estes foram geralmente de intensidade leve a moderada e o ajuste da dose nas primeiras 4 semanas reduziu a ocorrência desses efeitos.

Estes estudos fundamentaram a aprovação do uso de nabiximóis na terapêutica da EM não controlada por pelo menos dois outros agentes no Canadá desde 2005 e nos EUA e alguns países da União Europeia a partir dos anos 2010

(AKGÜN et al., 2019), chegando ao Brasil em 2017 (ANVISA, 2017). Entretanto não são todos os pacientes que respondem a esse tipo de tratamento, sendo necessária a realização de mais estudos para elucidar a causa desta falta de resposta (INGRAM; PEARSON, 2019). Contudo, autores apontam que os pacientes não responsivos ao tratamento com nabiximol também não respondem a qualquer outro agente terapêutico disponível (NOVOTNA et al., 2011). Um aspecto relevante é a avaliação clínica da espasticidade, cuja metodologia é limitada e não apresenta critérios validos padronizados (AKGÜN et al., 2019).

Vachová et al. (2014) apontaram melhora na qualidade de vida de indivíduos após utilização de canabinoides no tratamento em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo realizado com 121 pacientes com EM. Nenhum comprometimento cognitivo ou sintomas psicopatológicos foram observados em 17 pacientes que tiveram contato pela primeira vez com a *C. sativa* no tratamento de EM. Porém foram relatados comprometimento cognitivo significativo e efeitos psicoativos com a administração de doses supraterapêuticas (KEATING, 2017).

Houve relatos raros de sintomas psiquiátricos como ansiedade, mudanças de humor, ideias paranoicas, confusão e desorientação transitória em pacientes que receberam Δ^9 -THC e CBD nos estudos de Guevara et al. (2015), Etges et al. (2016) e Patti et al. (2016), entretanto, segundo os autores, essas manifestações supostamente não estão relacionadas aos tratamentos com canabinoides.

Akgün et al. (2019) realizaram revisão sistemática de estudos observacionais que relatam usos do extrato de Δ^9 -THC e CBD para o tratamento dos sintomas da EM. Foram analisados 14 estudos retrospectivos e prospectivos, multicêntricos, publicados entre 2011 e 2017, utilizando a base de dados com 3989 pacientes com média de 50 anos de idade e que fizeram uso do Sativex® em países, como Itália, Reino Unido, Alemanha, Noruega, Dinamarca, Espanha e Suíça. O estudo com maior número de participantes foi realizado com 1615 pacientes, enquanto o menor 104. A duração da exposição ao medicamento diferiu e o período de acompanhamento dos registros variou entre 6 meses e 4 anos, sendo que o maior tempo de exposição foi de 5 anos. A dose média diária estava na faixa de quatro a sete pulverizações da solução oral.

Os estudos apontam como positivo o risco-benefício do uso a longo prazo de canabinoides na prática clínica diária para o tratamento de sintomas da EM em pacientes resistente à terapia existente e que é possível ajustar individualmente a

dosagem dependendo da eficácia e tolerabilidade nas primeiras 4 semanas de tratamento. Nenhum efeito adverso novo ou inesperados foram relatados na prática clínica e não ocorreram indicações de abuso ou desenvolvimento de tolerância com uso a longo prazo (AKGÜN et al., 2019).

Foi observada em estudos de Flachenecker et al. (2014) e Patti et al. (2016) uma resposta clínica inicial em até 70,5% dos pacientes, além disso 28% apresentou melhora relevante dos sintomas, em que se reduziu aproximadamente 30% da espasticidade oriunda da EM e, conseqüentemente, melhora na mobilidade e qualidade de vida após 4 semanas de tratamento. Após 12 meses de tratamento, observou-se uma redução de mais de 30% de espasticidade em aproximadamente 40% dos pacientes.

Os dados de estudos observacionais mostraram que o Sativex® foi bem tolerado e não demonstrou efeito em ascensão inesperado. A incidência de efeitos adversos variou entre 10% e 17% e diminuiu com o uso prolongado. A maioria dos efeitos foram considerados leves e moderados e ocorreram durante o ajuste de dose dos pacientes. Os mais comuns incluíram tontura em até 4%, sonolência em 1,9% e fadiga em até 2,5% dos pacientes. Náusea foi observada em cerca de 2% dos pacientes. Eventos mais graves como surtos psicóticos relacionados a transtornos do sistema nervoso foram observados em até 2,6% dos pacientes, bem como lesões relacionadas a quedas foram descritas em 6% dos pacientes, enquanto 2% dos pacientes tiveram pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio. Cinco pacientes sofreram crise hipertensiva e morte após infarto agudo do miocárdio, entretanto esses efeitos foram considerados não relacionados a medicação nova. 43 pacientes administraram doses maiores do que as recomendadas, entre eles 5 apresentam efeitos adversos relacionados ao medicamento, enquanto os outros não demonstraram efeitos. Cerca de 35% dos pacientes descontinuaram o tratamento durante os estudos observacionais alegando falta de eficácia ou ocorrência de eventos adversos (AKGÜN et al., 2019).

Atualmente, o uso da *C. sativa* para o tratamento dos sintomas da EM se restringe ao uso de nabiximóis e o mesmo está disponível em cerca de 20 países para o tratamento de EM moderada em pacientes que não responderam adequadamente a outro medicamento anti-espasticidade e que demonstraram melhoras clinicamente significativas nos sintomas durante um ensaio inicial da terapia com canabinoides (KEATING, 2017).

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa relacionada à idade, na qual o indivíduo apresenta um declínio progressivo na cognição e memória. Há uma ativação concomitante de microglia, células com função imunológica no cérebro e que dependendo do estímulo libera demais células que podem ser tróficas ou citotóxicas, juntamente com neuroinflamação e estresse oxidativo. A morte celular ocorre por meio de múltiplos mecanismos, mas em sua maioria das é devido à excitotoxicidade (AMIN; ALI, 2019). Estudos apontam que medicamentos protetores de excitotoxicidade e neuroinflamação têm potencial para oferecer benefícios terapêuticos para indivíduos afetados com DA, visto que estes aliviam sintomas da doença, assim como para EM. Entretanto, os estudos relacionados a DA e o uso de canabinoides ainda são escassos (AMIN; ALI, 2019).

4.4.3 Outras aplicações dos canabinoides

Estudos indicaram que os canabinoides podem ser importantes para o tratamento de câncer, uma vez que a ativação dos receptores canabinoides (CB1 e CB2), pode promover a regressão da doença e relevante redução em tumores de pele (BIFULCO et al., 2006). Zuardi (2008) apontou um efeito anticancerígeno do CBD em células de glioma em roedores após incubação por 6 dias. Em outro estudo, os autores demonstraram que o efeito antiproliferativo de CBD foi correlacionado com a indução de apoptose (GALINDO, 2015).

O uso de canabinoides para o tratamento de dores crônicas não é recente (ZUARDI, 2006), porém evidências a respeito de eficácia, segurança e mecanismos de ação ainda são escassas. Atualmente, estudos indicam o uso predominantemente para alívio de dores neuropáticas, um tipo de dor crônica relacionada ao SNC (AMIN; ALI, 2019). Wilsey et al. (2008) e Ellis et al. (2009) indicaram em estudos clínicos randomizados que o Δ^9 -THC é eficaz na redução de dores neuropáticas, porém os potenciais efeitos adversos desses canabinoides são preocupantes. Netzahualcoyotzi-Piedra et al. (2009) evidenciaram que canabinoides previnem a dor quando administrados diretamente na medula espinhal, no tronco encefálico e no tálamo. Netzahualcoyotzi-Piedra et al. (2009) evidenciaram que canabinoides previnem a dor quando administrados diretamente na medula espinhal, no tronco encefálico e no tálamo.

4.5 Regulação atual do uso de canabinoides no mundo

A legalidade do uso medicinal dos canabinoides e recreativo da *C. sativa* varia amplamente entre os países e regiões do mundo (BAHJI; STEPHENSON, 2019). No nível federal, apenas dois países legalizaram ambos os usos: o Uruguai e Canadá, nos anos de 2015 e 2019, respectivamente (LANCIONE et al., 2020).

Dentre as principais justificativas apresentadas a favor da legalização e descriminalização da maconha no mundo estão a melhora do controle de qualidade, a arrecadação de impostos e a geração de emprego legais além do acesso aos seus componentes para pesquisa e como agentes terapêuticos, além da extinção do tráfico da planta (LANCIONE et al., 2020). Por outro lado, existem as preocupações relacionadas ao potencial de abuso, a possibilidade de efeitos adversos como comprometimento no desenvolvimento cognitivo e motor, bem como a exacerbação de doenças mentais pré-existentes (BAHJI; STEPHENSON, 2019).

Estados Unidos da América

Apesar da lei federal estadunidense ainda proibir o uso - seja recreativo ou medicinal - e a posse de *C. sativa*, os estados têm o direito à sua própria lei estadual, que pode ser diferente da lei federal em alguns aspectos (CAETANO, 2019; INGRAM; PEARSON, 2019).

No ano 1996, a aplicação de canabinoides em terapias medicinais foi votada pela população da Califórnia, nos EUA, e permitida para o tratamento de náuseas, perda de peso, dores crônicas, espasmos musculares e condições médicas graves (HALL et al., 2019). A partir de então, o uso medicinal da maconha foi legalizado em 33 estados estadunidenses e no Distrito da Columbia até o final de 2019, no entanto, assim como para o uso recreativo, os órgãos estatais possuem liberdade para adaptar a sua legislação (UNODC, 2020). Por exemplo, em muitos deles são permitidos tratamentos à base de canabinoides para condições médicas com evidências de eficácia claras e disponíveis, tais como, náuseas e vômitos, epilepsia e dor neuropática. Por outro lado, programas estaduais mais liberais dos EUA permitem o uso da *C. sativa* para tratar condições médicas com poucas evidências sobre eficácia ou segurança disponíveis, por exemplo, distúrbios neurológicos, ansiedade e depressão (HALL et al., 2019).

Advogados de patentes locais acreditam que o fato de a *C. sativa* ser considerada ilegal pela lei federal, há impacto sobre a aplicação de patentes de medicamentos relacionadas à planta, dada a dualidade das leis estaduais e federais (CAETANO, 2019). As jurisdições norte-americanas também levam em consideração que a regulamentação da *C. sativa* como aplicação terapêutica deve ser distinta da regulamentação com fins recreativos. Contudo, a Califórnia promulgou uma política regulatória uniforme para todos uso de *C. sativa* (LANCIONE et al. 2020).

A dispensação de medicamentos à base de canabinoides é realizada por estabelecimentos específicos licenciados pelos estados, visto que a lei federal proíbe o uso e não é possível encontrar esse tipo de medicação em farmácias convencionais. Estes são estabelecimentos com fins lucrativos e vendem qualquer preparação ou produto em conformidade com os regulamentos estaduais, incluindo cápsulas, óleos e líquidos para vaporização (EBBERT; SCHARF; HURT, 2018). A maioria dos estados permite o acesso do paciente a flores secas ou até mesmo a planta inteira. Existem limites de posse. Em Minnesota, por exemplo, a lei estadual limita os pacientes a um fornecimento para tratamento de até 30 dias de canabinoides (EBBERT; SCHARF; HURT, 2018). Pesquisadores sugeriram que a utilização da maconha para fins medicinais, pode servir como um substituto para o álcool, tabaco e outros medicamentos, incluindo opioides (REIMAN, 2009; LUCAS et al., 2012).

Uruguai

O governo uruguaio, no ano de 2013, regulamentou o controle, produção, importação, distribuição, armazenamento, comercialização e aquisição de maconha e seus derivados para diferentes usos (URUGUAI, 2013; UNODC, 2020). Este governo controla toda a produção em grande escala, exige registro e limita as quantidades semanais que um usuário pode comprar e proíbe a publicidade em todas as suas formas (LAQUEUR et al., 2020). O artigo 5º da lei prevê que permaneçam proibidos a plantação, cultivo, colheita e comercialização de qualquer planta entorpecente que possa causar dependência química, porém acrescenta exceções (PRESTES, 2012), tais como quando realizados exclusivamente para fins de pesquisa científica ou para a produção de produtos terapêuticos de uso médico. Os plantios, nestes casos, deverão ser previamente autorizados pelo Ministério da Saúde Pública e pelo IRCCA, bem como permanecerão sob seu controle direto (URUGUAI, 2013).

Canadá

No Canadá, o uso maconha era ilegal desde 1923, no entanto, nas últimas décadas foram registradas diversas tentativas de reforma da legislação canadense em relação ao seu uso (WATSON et al., 2019). Atualmente, a *C. sativa* é uma das drogas mais difundidas no país norte americano, com quase metade dos canadenses relatando ter utilizado pelo menos uma vez em algum momento de suas vidas (ROTERMANN, 2020).

No ano de 2001, o governo federal canadense permitiu o acesso à planta para uso medicinal em circunstâncias excepcionais e, logo após a implementação da lei, 100 cidadãos tiveram acesso à *C. sativa* medicinal legal. Esse número aumentou substancialmente ao longo do tempo para 37.800 em 2013 e alcançando mais de 200.000 em 2017 (COX, 2018).

Em março de 2014, foi permitido a qualquer médico prescrever a planta para uso medicinal, bem como que pacientes com a devida prescrição médica pudessem comprá-la dos produtores licenciados (HALL et al., 2019).

Não é permitido qualquer tipo de publicidade relacionada ao mercado da maconha, bem como dirigir sob a influência da planta (HALL et al., 2019). O governo federal aprovou o Projeto de Lei C-46 em 2018, que define penalidades mínimas de direção com base nos limites de Δ^9 -THC (entre 2 e 5 ng/mL e > 5 ng/mL), com penalidades mais altas para níveis mais baixos de Δ^9 -THC se o álcool também for presente ($> 2,5$ ng/mL de Δ^9 -THC com concentração de álcool no sangue $> 0,5$). De acordo com a flexibilidade ou não das restrições, Quebec e Saskatchewan, por exemplo, proíbem dirigir com qualquer nível detectável de *C. sativa* no sangue (LANCIONE et al., 2020).

Brasil

No Brasil, o Decreto-Lei nº 891, de 25 de novembro de 1938 inseriu a maconha na lista de substâncias entorpecentes, proibindo o seu plantio, cultura e colheita, bem como qualquer outra atividade relacionada a mesma no país.

No ano de 1995, foi realizado no Brasil pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), o simpósio “Tetrahydrocannabinol (THC) como medicamento?”. O principal objetivo era a discussão sobre a inclusão no arsenal terapêutico brasileiro de um medicamento à base de Δ^9 -THC sintético, para controle

de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia do câncer. O resultado foi de desaprovação pela classe médica (CEBRID, 2011).

Posteriormente, a RDC nº 98, de 20 de novembro de 2000, incluiu na lista de substâncias psicotrópicas A3, o dronabinol, uma forma sintética do Δ^9 -THC com indicações para o controle de náuseas e vômitos associadas a quimioterapia em pacientes com câncer não responsivos ao tratamento com antieméticos convencionais, bem como em casos de anorexia em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), em decorrência do seu efeito estimulador de apetite (GALINDO, 2015).

Em janeiro de 2015, houve a reclassificação do CBD pela ANVISA, tornando-o substância controlada, enquadrada na lista C1 da portaria 344/98 que regula e define os controles e proibições de substâncias no país (DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO, 2015). O objetivo do órgão regulador era facilitar a comercialização de medicamento à base de CBD através da flexibilização das regulamentações do CBD no Brasil. No mesmo ano, foi publicada a RDC nº 17, de 6 de maio de 2015, que define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos à base de canabidiol em associação com outros canabinoides, para uso próprio e exclusivo de pacientes específicos, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde (ANVISA, 2015).

O uso medicinal da *C. sativa* entrou para a categoria de produto de uso compassivo, em que os pacientes têm o direito de importar produtos não registrados no órgão regulador brasileiro, mas que são devidamente regularizados pelas autoridades competentes em seus países de origem para as atividades de produção, distribuição ou comercialização (DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO, 2014). É um procedimento complexo, uma vez que a autorização para importação é obtida através de documentos e processos judiciais, incluindo a justificativa para a utilização de produto não registrado no Brasil em comparação com as alternativas terapêuticas já existentes registradas pela agência reguladora. Importante salientar que as concessões não abrangiam o uso da planta em pesquisas, apenas para prescrição médica (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2014).

No ano de 2017, aproximadamente 3.000 pacientes brasileiros tratavam doenças utilizando derivados da *C. sativa* e esse número não parou de crescer, bem como as novas solicitações de autorização para uso e cultivo. Dessa forma, foi necessário regulamentar também o cultivo da planta no país, com o objetivo de reduzir

o custo de importação da *C. sativa* e o número de ações judiciais para compra de medicamentos não registrados no Brasil (CAETANO, 2019). Ainda neste ano, com a publicação da RDC nº 156, a *C. sativa* foi incluída na Lista Completa das Denominações Comuns Brasileiras (DCB) sob categoria de planta medicinal. Tal lista define os nomes oficiais de substâncias de interesse médico no país, entretanto, não libera o uso da maconha como planta medicinal, apenas formaliza como uma substância com potencial para registro de medicamentos ou novas regulamentações relacionadas ao seu uso como planta medicinal (ANVISA, 2017).

Ainda em 2017, temos o registro a autorização de venda em farmácias, pela agência reguladora do Brasil, do primeiro medicamento à base de *C. sativa*, o Mevatyl® (Δ^9 -tetraidrocannabinol, 27 mg/mL + canabidiol, 25 mg/ml), em nome da Beaufor Ipsen Farmacêutica, cuja principal indicação é o alívio dos sintomas da espasticidade em pacientes com EM, não responsivos a outros tratamentos (ANVISA, 2017; MEVATYL, 2017).

No ano de 2019 foi publicada no Diário Oficial da União e submetida a uma consulta pública, uma proposta inédita da ANVISA, visando a regulamentação do cultivo da *C. sativa* para fins terapêuticos e científicos no país. O documento da agência reguladora prevê que a *C. sativa* possa ser cultivada para pesquisa e produção de medicamentos apenas pelas empresas, instituições de pesquisa, fabricantes de insumos farmacêuticos e laboratórios, sendo proibido ainda o cultivo individual por pessoa física e/ou farmácias de manipulação. Além disso, uma segunda resolução foi apresentada como objetivo definir procedimentos específicos para registro e monitoramento de medicamentos à base de *C. sativa*, seus derivados e análogos sintéticos. Nesse caso, as próprias empresas deveriam pedir à ANVISA o registro para produção desses medicamentos (CAETANO, 2019).

A RDC 327, de 9 de dezembro de 2019, dispõe sobre a “*concessão de autorizações sanitárias para fabricação e importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos à base de C. sativa para fins medicinais*”. Esta resolução autoriza o uso de produtos derivados da planta, mesmo que os mesmos não tenham registro na agência reguladora do país. Para tal, existem algumas exigências, como por exemplo, os produtos devem possuir predominante CBD e só poderão ser prescritos quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro; produtos com teor de Δ^9 -THC acima de 0,2%, devem ser destinados apenas a

cuidados paliativos exclusivamente para pacientes não responsivos a opções terapêuticas tradicionais. Outras exigências: a autorização sanitária terá prazo improrrogável de cinco anos; os produtos não podem ostentar nomes comerciais, a utilização é para produtos de administração por via oral ou nasal e estes devem possuir qualidade farmacêutica para uso humano, bem como estudos de estabilidade comprovados. Os produtos importados devem estar devidamente regularizados pelas autoridades competentes em seus países de origem. A publicidade destes produtos é proibida e a prescrição é restrita aos profissionais médicos legalmente habilitados pelo Conselho Federal de Medicina; entre outros (ANVISA, 2019).

Recentemente, a RDC 17/2015 foi flexibilizada pela RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020, definindo novos critérios e procedimentos para a importação de produtos derivados da *Cannabis*, para uso próprio com fins terapêuticos, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado. Estes produtos permanecem na categoria de uso compassivo, porém foi aumentado o prazo de validade da receita para 24 meses (ANVISA, 2020). Como os medicamentos possuem apenas uma autorização sanitária e não um registro na ANVISA, estes não são submetidos a controle de preço, conforme Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003, e, portanto, aparecem no mercado com custo elevado, tornando-se inacessível para determinados pacientes, dificultando ainda mais o acesso a terapias com uso de *C. sativa*.

As autorizações sanitárias para pacientes importarem produtos à base de *C. sativa* no Brasil continuam aumentando, conforme dados mais recentes fornecidos pela ANVISA. Atualmente, mais de 26.000 pacientes já receberam autorizações sanitárias no país e, em sua maioria, as prescrições estão relacionadas a produtos com alto teor de CBD. Conforme citado anteriormente, são necessárias autorizações especiais para produtos acima de 0,2% de Δ^9 -THC e, portanto, são significativamente mais difíceis de se obter (ANVISA, 2020; ESTADÃO, 2021).

No momento atual, está em debate a lei que propõe a autorização para o cultivo de *C. sativa* e para o desenvolvimento de produtos mais acessíveis utilizando matérias-primas nacionais. Vale ressaltar que está sendo discutido apenas o cultivo por associações e instituições de pesquisas, não abrangendo o cultivo individual (ANVISA, 2020).

5. CONCLUSÃO

Considerando os aspectos apontados neste trabalho, podemos concluir que, apesar dos limites e variáveis impostos nas pesquisas, os canabinoides são compostos que apresentam potencial aplicação no tratamento de algumas doenças, como as epilepsias e doenças neurodegenerativas, de extrema gravidade e que possuem limitações no seu arsenal terapêutico, especialmente a esclerose múltipla (EM).

Por outro lado, apesar de poucos dados controlados sobre a responsabilidade do abuso, o potencial abusivo de compostos como o Δ^9 -THC não pode ser negligenciado, tornando as discussões sobre as políticas nacionais de aplicação terapêutica de resolução complexa e controversa. O uso terapêutico controlado e acompanhado com a devida notificação de efeitos nocivos e benéficos pelas autoridades em saúde no país, ao longo prazo, pode ser a solução para a definição deste panorama.

Além disso, o crescente movimento de descriminalização e legalização em países como Canadá, EUA e Uruguai é fundamental para que possamos compreender os impactos de diferentes modelos de legalização dos usos da planta, bem como aliviar as restrições de pesquisas e assim obter um progresso significativo em nossa compreensão da base farmacológica das ações dos canabinoides. Os receptores canabinoides também precisam ser devidamente identificados e caracterizados, uma vez que a variedade de efeitos pode ocorrer através da ação seletiva desses receptores e isso só pode ser realizado após pesquisas intensivas de identificação dos alvos e dos mecanismos de sinalização de canabinoides.

Dessa forma, apesar do recente avanço nas pesquisas e dos resultados promissores sobre o potencial terapêutico da *C. sativa*, ainda são necessários estudos clínicos robustos capazes de preencher as lacunas que prevalecem sobre os efeitos relacionados ao uso da planta e seus derivados, buscando compreender os seus componentes e aplicações em doenças, como por exemplo câncer, doenças inflamatórias e dores crônicas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, I. B; MARTIN, B. R. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. **Addiction**, v. 91 n. 11, p. 1585–1614, 1996.

AGURELL, S. et al. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. **Pharmacological Reviews**, March, v. 38, n. 1, p. 21-43, 1986.

AGURELL, S; LEANDER K. Stability, transfer and absorption of cannabinoid constituents of Cannabis (hashish) during smoking. **Acta Pharmaceutica Suecica**, v. 8, no. 4, pp. 391-402, 1971.

AKGÜN, K. et al. Daily practice managing resistant multiple sclerosis spasticity with Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Cannabidiol oromucosal Spray: a systematic review of observational studies. **Journal of Central Nervous System Disease**, [s. l.], v. 11, p. 117957351983199, 2019.

AMIN, M.ht; ALI, D. W. Pharmacology of medical Cannabis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, [s. l.], v. 1162, p. 151–165, 2019.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/registrado-primeiro-medicamento-a-base-de-cannabis-sativa>>. Acesso em: 28 de abril de 2020.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC N° 17, de 6 de maio de 2015. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0017_06_05_2015.pdf> Acessado em: 13 de agosto 2020.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC N° 327, de 9 de dezembro de 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>> Acessado em: 22 de agosto 2020.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC N° 335, DE 24 DE JANEIRO DE 2020. Disponível em:

<<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-335-de-24-de-janeiro-de-2020-239866072>> Acesso em: 16 de maio 2020.

ASHTON, C. H. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. **British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 178, n. 2, p. 101–106, 2001.

AZORLOSA, J. L. et al. Marijuana smoking: effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of puffs. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 261, n. 1, p. 114-122, 1992.

BABALONIS, S. et al. Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. **Drug and alcohol dependence**, [s. l.], v. 172, p. 9–13, 2017.

BAHJI, A; STEPHENSON, C. International perspectives on the implications of cannabis legalization: a systematic review & thematic analysis. **International journal of environmental research and public health**, [s. l.], v. 16, n. 17, p. 3095, 2019.

BAKER, D. et al. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. **The FASEB Journal**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 300–302, 2000.

BAPAT, S. Cannabis: the forgotten sacred plant of India. **Journal of Ayurveda and Holistic Medicine**, v.3, p. 92-96, 2015.

BEARD, S.; HUNN, A.; WIGHT, J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. **Health Technology Assessment**, [s. l.], v. 7, n. 40, 2003.

BEDI, G; COOPER, Z. D.; HANEY, M. Subjective, cognitive and cardiovascular dose-effect profile of nabilone and dronabinol in marijuana smokers. **Addiction Biology**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 872–881, 2013.

BELL, C. C. DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 272, n. 10, p. 828, 1994.

BERGAMASCHI, M. M et al. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 1219–1226, 2011.

BERGAMASCHI, M. M. et al. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. **Current Drug Safety**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 237–249, 2011.

BIFULCO, M. et al. Cannabinoids and cancer: pros and cons of an antitumour strategy. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 148, n. 2, p. 123–135, 2006.

BOEIRA, R. K. A lei antidrogas no Brasil. **Revista Jus Navigandi**, ISSN 1518-4862, Teresina, ano 19, n. 4116, 2014.

BOITEUX L., CHERNICHARO L.P., ALVES C.S. **Human Rights and Drug Conventions: Searching for Humanitarian Reason in Drug Laws**, 2014.

BONFÁ, L.; VINAGRE, R. C. O.; FIGUEIREDO, N. V. Uso de canabinoides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [s. l.], v. 58, n. 3, 2008.

CAETANO, R. M. S. **Influência de aspectos políticos e culturais no desenvolvimento de pesquisas que empregam o uso de canabinoides**. Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia. Ouro Preto, p. 47, 2019.

CALLEGARO, D. et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. **Acta Neurologica Scandinavica**, [s. l.], v. 104, n. 4, p. 208–213, 2001.

CARDOSO, J. A. O doping no contexto do esporte moderno, da ética e do direito esportivo. **Revista Ius et Iustitia Eletrônica**, v. 15, n. 1, 2016.

CARLINI, E. A. Conversation with Elisaldo Luiz de Araújo Carlini. **Addiction**, [s. l.], v. 100, n. 7, p. 897–907, 2005.

CARLINI, E. A. The good and bad effects of (-) trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) on humans. **Toxicon**, v. 44, n. 4, p. 461-467, 2004.

CARLINI, E. A.; CUNHA, J. M. Hypnotic and Antiepileptic Effects of Cannabidiol. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 21, n. S1, p. 417S-427S, 1981.

CEBRID. **Jogo de folhetos explicativos sobre drogas psicotrópicas**. São Paulo: CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas/EPM, s. d,

2019.

CEBRID. **Simpósio Internacional: Por uma Agência Brasileira da Cannabis Medicinal?** Editores: E.A. Carlini, José Carlos F. Galduróz, Monica Levy Andersen, Paulo E. Orlandi-Mattos, Lucas de Oliveira Maia – São Paulo: CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, 2011.

COLLIN, C. et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 290–296, 2007.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução CFM 2013/2014 aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais, 2014.** Disponível em: <<https://portal.cfm.org.br/canabidiol/motivos.php>>. Acesso em: 17 de agosto de 2020.

CONSROE, P. et al. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [s. l.], v. 40, n. 3, p. 701–708, 1991.

COOPER, Z. D; COMER, S. D; HANEY, M. Comparison of the Analgesic Effects of Dronabinol and Smoked Marijuana in Daily Marijuana Smokers. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 38, n. 10, p. 1984–1992, 2013.

COOPER, Z. D; HANEY, M. Comparison of subjective, pharmacokinetic, and physiological effects of marijuana smoked as joints and blunts. **Drug and Alcohol Dependence**, [s. l.], v. 103, n. 3, p. 107–113, 2009.

COOPER, Z. D; HANEY, M. Opioid antagonism enhances marijuana's effects in heavy marijuana smokers. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 211, n. 2, p. 141–148, 2010.

COX, C. The Canadian Cannabis Act legalizes and regulates recreational cannabis use in 2018. **Health Policy**, [s. l.], v. 122, n. 3, p. 205–209, 2018.

CRIPPA, J. A. et al. Efeitos cerebrais da maconha: resultados dos estudos de neuroimagem. **Revista Brasileira Psiquiatria**, v. 27, n. 1, p. 70-78, 2005.

CRIPPA, J. A. S.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E. C. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 556–566, 2010.

CUNHA, J. M. et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. **Pharmacology**, v. 21, n. 3, p. 175–185, 1980.

DAVIDSON, C; MOLINA-HOLGADO, F. Drugs of abuse – its not all bad news. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 64, p. 155–156, 2016.

DEVINSKY, O. et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 270–278, 2016.

DEVINSKY, O. et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 378, n. 20, p. 1888–1897, 2018.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. **Secretária-Geral da Presidência da República**. Publicações em DOU janeiro de 2015. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/dados-abertos/base-de-dados/publicacoes-do-dou/2015/janeiro>>. Acesso em 19 de agosto de 2020.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. **Secretária-Geral da Presidência da República**. DECRETO-LEI Nº 891, DE 25 DE NOVEMBRO DE 1938 - Publicação Original. Disponível em: <<https://www2.camara.leg.br/legin/fed/declei/1930-1939/decreto-lei-891-25-novembro-1938-349873-publicacaooriginal-1-pe.html>>. Acesso em 28 de agosto de 2020.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. **Secretária-Geral da Presidência da República**. Publicações em DOU dezembro de 2014. Disponível em: <<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=183&data=16/12/2014>>. Acesso em 28 de agosto de 2020.

DRUMMER, O. H.; GEROSTAMOULOS, D.; WOODFORD, N. W. Cannabis as a cause of death: a review. **Forensic Science International**, [s. l.], v. 298, p. 298–306, 2019.

EBBERT, J. O.; SCHARF, E. L.; HURT, R. T. Medical Cannabis. **Mayo Clinic Proceedings**, [s. l.], v. 93, n. 12, p. 1842–1847, 2018.

EL SOHLY, M. A. et al. Phytochemistry of Cannabis sativa L. **Progress in the chemistry of organic natural products**, v. 103, p. 1–36, 2017.

ELLIS, R. J. et al. Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 672–680, 2008.

ESTADÃO. Por briga na Justiça, mais de 14 mil pacientes podem ficar sem remédio à base de maconha, 2021. Disponível em: <<https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,mais-de-14-mil-pacientes-podem-ficar-sem-medicamento-a-base-de-maconha-por-briga-na-justica,70003636865>> Acessado em: 10 de março de 2021.

ETGES, T. et al. An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland, who have been prescribed Sativex® (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, [s. l.], v. Volume 12, p. 1667–1675, 2016.

FANKHAUSER, M. History of cannabis in Western Medicine. Em: GROTENHERMEN, F; RUSSO, E, eds. **Cannabis and Cannabinoids**. New York: The Haworth Integrative Healing Press, cap. 4. p. 37-51, 2002.

FATTORE, L. Synthetic Cannabinoids—Further Evidence Supporting the Relationship Between Cannabinoids and Psychosis. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 79, n. 7, p. 539–548, 2016.

FDA. **FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived from Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy, 2018**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>>. Acesso em 28 de agosto de 2020

FEHR, K. O.; KALANT, H. Analysis of Cannabis Smoke Obtained under Different Combustion Conditions. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, [s. l.], v. 50, n. 8, p. 761–767, 1972.

FLACHENECKER, P.; HENZE, T.; ZETTL, U. K. Spasticity in patients with multiple sclerosis--clinical characteristics, treatment and quality of life. **Acta Neurologica**

Scandinavica, [s. l.], v. 129, n. 3, p. 154–162, 2014.

FRASER, A. D.; WORTH, D. Monitoring Urinary Excretion of Cannabinoids by Fluorescence-Polarization Immunoassay: A Cannabinoid-to-Creatinine Ratio Study. **Therapeutic Drug Monitoring**, [s. l.], v. 24, n. 6, p. 746–750, 2002.

FREEMAN, T. P. et al. Increasing potency and price of cannabis in Europe, 2006-16. **Addiction**, [s. l.], v. 114, n. 6, p. 1015–1023, 2019.

GALINDO, L. T. **Canabidiol: uma revisão sobre os aspectos clínicos e toxicológicos**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação). Faculdade de Juazeiro do Norte. Curso de Farmácia. Juazeiro do Norte, p. 42, 2015.

GARRETT, E. R.; HUNT, C. A. Pharmacokinetics of Δ 9-tetrahydrocannabinol in dogs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 66, n. 3, p. 395–407, 1977.

GASTON, T. E.; SZAFIARSKI, J. P. Cannabis for the treatment of epilepsy: an Update. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, [s. l.], v. 18, n. 11, 2018.

GRINSPOON, L. **Marihuana reconsidered**. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1971.

GRISPOON, L.; BAKALAR, J.B. **Marihuana: the forbidden medicine**. New Haven: Yale University Press, cap 1, 1993.

GROTENHERMEN, F. Pharmacology of cannabinoids. **Neuroendocrinology Letters**, v. 25, n. 1/2, p. 14-23, 2004.

GROTENHERMEN, F. The Toxicology of Cannabis and Cannabis prohibition. **Chemistry & Biodiversity**, [s. l.], v. 4, n. 8, p. 1744–1769, 2007.

GUEVARA, C. O. Observational Safety Study of THC: CBD oromucosal Spray (Sativex) in Multiple Sclerosis Patients with Spasticity. **Clinical & Experimental Pharmacology**, [s. l.], v. 05, n. 05, 2015.

HALL, W. et al. Public health implications of legalising the production and sale of cannabis for medicinal and recreational use. **The Lancet**, [s. l.], v. 394, n. 10208, p. 1580–1590, 2019.

HALL, W.; DEGENHARDT, L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. **The Lancet**, [s. l.], v. 374, n. 9698, p. 1383–1391, 2009.

HAMPSON, A. J. et al. Cannabidiol and (-) 9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 95, n. 14, p. 8268–8273, 1998.

HANEY, M. et al. Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 41, n. 8, p. 1974–1982, 2016.

HART, C. L. et al. Comparison of smoked marijuana and oral Delta(9)-tetrahydrocannabinol in humans. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 164, n. 4, p. 407–415, 2002.

HARVEY, D.J. Absorption, distribution, and biotransformation of the cannabinoids. Em: NAHA, G.G; SUTIN, K.M; HARVEY, D.J; AGURELL, S. (eds) **Marijuana and medicine**. Totowa, New Jersey: Humana Press, p 91–103, 2001.

HEINBOCKEL, T; CSOKA, A. Epigenetic Effects of Drugs of Abuse. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 15, n. 10, p. 2098, 2018.

HEISHMAN, S. J.; STITZER, M. L.; YINGLING, J. E. Effects of tetrahydrocannabinol content on marijuana smoking behavior, subjective reports, and performance. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 173–179, 1989.

HILL, A. J. et al. Cannabidiol is anticonvulsant in mouse and rat. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 167, n. 8, p. 1629–1642, 2012.

HILL, T. D. M. et al. Cannabidiol-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 170, n. 3, p. 679–692, 2013.

HILLARD, C. J. et al. Synthesis and characterization of potent and selective agonists of the neuronal cannabinoid receptor (CB1). **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 289, n.3, p. 1427–1433, 1999.

HOLDCROFT, A. Pain therapy. Em: GROTENHERMEN, F; RUSSO, E. (eds). **Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential**. New York: The Haworth Integrative Healing Press, p. 181–186, 1984.

HONÓRIO, K. M; ARROIO, A; SILVA, A. B. F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p.318-325, 2006.

HOWLETT, A. C.; ABOOD, M. E. CB 1 and CB 2 Receptor Pharmacology. **Cannabinoid Pharmacology**, [s. l.], v. 80, p. 169–206, 2017.

HUESTIS, M. A. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. **Handbook of Experimental Pharmacology**, [s. l.], v. 168, p. 657–690, 2005.

HUESTIS, M. A. Pharmacokinetics of THC in inhaled and oral preparations. Em: NAHAS, G.G; SUTIN, K.M; HARVEY, D; AGURELL, S. eds. **Marihuana and Medicine**. Totowa, New Jersey: Humana Press, p. 105-16, 1999.

HUESTIS, M. A. et al. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 52, n. 1, p. 31–41, 1992.

HUNT, C. A. et al. Evidence that cannabidiol does not significantly alter the pharmacokinetics of tetrahydrocannabinol in man. **Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 245–260, 1981.

INGRAM, G.; PEARSON, O. R. Cannabis and multiple sclerosis. **Practical Neurology**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 310–315, 2019.

JOHANSSON, E. et al. Prolonged apparent half-life of Δ^1 -tetrahydrocannabinol in plasma of chronic marijuana users. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 374–375, 1988.

JUNIOR, L. C. P. **Avaliação de administração oral do canabidiol em voluntários sádios**. Tese (Mestrado). Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, p p. 86, 2013.

KALANT, H. Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 28, n. 5, p. 849–863, 2004.

KALANT, H. Medicinal use of Cannabis: history and current status. **Pain Research and Management**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 80–91, 2001.

KARNIOL, I. G.; CARLINI, E. A. Pharmacological interaction between cannabidiol and Delta9-tetrahydrocannabinol. **Psychopharmacologia**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 53–70, 1973.

KEATING, G. M. Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray (Sativex®): a review in multiple sclerosis-related spasticity. **Drugs**, [s. l.], v. 77, n. 5, p. 563–574, 2017.

KILLESTEIN J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. **Neurology**, v.58, p. 1404–1407, 2002.

KIM, K. R.; YOON, H. R. Rapid screening for acidic non-steroidal anti-inflammatory drugs in urine by gas chromatography-mass spectrometry in the selected-ion monitoring mode. **Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications**, [s. l.], v. 682, n. 1, p. 55–66, 1996.

KWAN, P. et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, [s. l.], v. 51, n. 6, p. 1069–1077, 2010.

LAKE, S. et al. Guidelines for public health and safety metrics to evaluate the potential harms and benefits of cannabis regulation in Canada. **Drug and Alcohol Review**, [s. l.], v. 38, n. 6, p. 606–621, 2019.

LAKHAN, S. E.; ROWLAND, M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. **BMC Neurology**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2009.

LANCIONE, S. et al. Non-medical cannabis in North America: an overview of regulatory approaches. **Public health**, v. 178, p. 7–14, 2020.

LAQUEUR, H. *et al.* The impact of cannabis legalization in Uruguay on adolescent cannabis use. **International Journal of Drug Policy**, [s. l.], v. 80, p. 102748, 2020.

LEWEKE, F. M. et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry*, [s. l.], v. 2, n. 3, p. e94–e94, 2012.

LI, H. An archaeological and historical account of Cannabis in China. **Economic Botany**, v. 28, no. 4, p. 437–448, 1974.

LI, H. Hallucinogenic plants in chinese herbals. **Journal of Psychedelic Drugs**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 17–26, 1978.

LOPEZ-QUINTERO, C. et al. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). **Drug and Alcohol Dependence**, [s. l.], v. 115, n. 1–2, p. 120–130, 2011.

LUCAS, C. J.; GALETTIS, P.; SCHNEIDER, J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 84, n. 11, p. 2477–2482, 2018.

LUCAS, P. et al. Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs: A dispensary-based survey of substitution effect in Canadian medical cannabis patients. **Addiction Research & Theory**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 435–442, 2012.

LUETHI, D; LIECHTI, M. E. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. **Archives of Toxicology**, [s. l.] v. 94, n. 4, p. 1085-1133, 2020.

MACGILLIVRAY, N. Sir William Brooke O'Shaughnessy (1808–1889), MD, FRS, LRCS Ed: Chemical pathologist, pharmacologist and pioneer in electric telegraphy. **Journal of Medical Biography**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 186–196, 2015.

MARTIN B. R.; MECHOULAM R.; RAZDAN R.K. Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. **Life Sciences**, [s.l.] v. 65, n. 6-7, p. 573-595, 1999.

MASON, A. P.; MCBAY, A. J. Cannabis: pharmacology and interpretation of effects. **Journal of forensic sciences**, v. 30, n.3, p. 615–631, 1985.

MATOS, R. L. A. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MCGILVERAY, I. J. Pharmacokinetics of Cannabinoids. **Pain Research and Management**, [s. l.], v. 10, n. suppl a, p. 15A-22A, 2005.

MECHOULAM R. et al. Delta-6 tetrahydrocannabinol-7-oic acid, a urinary delta-6-THC metabolite: isolation and synthesis. **Experientia**, v. 29, p.1193–1195, 1973.

MECHOULAM R.; PARKER L.A.; GALLILY R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *Journal of Clinical Pharmacology*, v. 42, n. 11, p. 11-19, 2002.

MELAMEDE, R. Possible mechanisms in autoimmune diseases. Em: GROTENHERMEN, F; RUSSO, E. (eds) **Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential**. New York: The Haworth Integrative Healing Press, p 111–122, 1984.

MEVATYL. Farmacêutica Responsável: Dra. Heloisa Zeringota. GW Pharma Ltd, Histon, Cambridge, CB24 9BZ, Reino Unido, 2017.

MIKURIYA, T. H. Marijuana in medicine: past, present and future. **California Medicine**, v. 110, n. 1, p. 34-40, 1969.

MUSTO, D. F. The Marihuana Tax Act of 1937. **Archives of General Psychiatry**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 101, 1972.

NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA et al. La marihuana y el sistema endocanabinoide: de sus efectos recreativos a la terapéutica. **Revista Biomed**, v. 20, n. 2, p. 128-153, 2009.

NOVOTNA, A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 18, n. 9, p. 1122–1131, 2011.

O'SHAUGHNESSY, W. B. On the preparations of the Indian Hemp, or gunjah: Cannabis Indica their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. **BMJ**, [s. l.], v. s1-5, n. 123, p. 363–369, 1843.

OHLSSON, A. et al. Pharmacokinetic studies of delta-1-tetrahydrocannabinol in man. In: Barnett G, Chiang CN (eds) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychoactive drugs. **Mosby Yearbook, St Louis**, p 75–92, 1985.

OHLSSON, A. et al. Single dose kinetics of deuterium labelled Δ^1 -tetrahydrocannabinol in heavy and light cannabis users. **Biological Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 6–10, 1982.

OLDS, J.; MILNER, P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, [s. l.], v. 47, n. 6, p. 419–427, 1954.

OMS. **Epilepsy: a public health imperative**. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/report_2019/en/>. Acesso em 04 de setembro de 2020.

PATTI, F. et al. Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [s. l.], v. 87, n. 9, p. 944–951, 2016.

PEREZ-REYES, M. Marijuana Smoking: factors that influence the bioavailability of tetrahydrocannabinol. **Psyc EXTRA Dataset**, [s. l.], v. 99, p. 42-62, 1990.

PINHO, A. R. Social and medical aspects of the use of cannabis in Brazil. Em: RUBIN, V, eds. **Cannabis and culture**. Paris: Mouton Publishers, p. 293-302, 1975.

PIOMELLI, D.; RUSSO, E. B. The Cannabis sativa versus Cannabis indica debate: an interview with Ethan Russo, MD. **Cannabis and Cannabinoid Research**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 44–46, 2016.

PISANTI, S.; BIFULCO, M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. **Journal of Cellular Physiology**, [s. l.], v. 234, n. 6, p. 8342–8351, 2018.

POLLIO, A. The Name of Cannabis: a short guide for nonbotanists. **Cannabis and Cannabinoid Research**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 234–238, 2016.

PORTER, B. E.; JACOBSON, C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 574–577, 2013.

PRESTES, M. V. **Descriminalização do porte da maconha para uso próprio: o Brasil está preparado?** Trabalho de conclusão de curso (Graduação). Faculdade do Norte Novo de Apucarana – FACNOPAR, Apucarana, p. 31, 2012.

QUEIROLO, R.; BOIDI, M. F.; CRUZ, J. M. Cannabis clubs in Uruguay: the challenges of regulation. **International Journal of Drug Policy**, [s. l.], v. 34, p. 41–48, 2016.

REICH, D. S.; LUCCHINETTI, C. F.; CALABRESI, P. A. Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 378, n. 2, p. 169–180, 2018.

REIMAN, A. Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs. **Harm Reduction Journal**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 35, 2009.

RIBEIRO, J. A. C. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. Tese (Mestrado). Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciência da Saúde. Porto, p. 65, 2014.

ROTERMANN, M. What has changed since cannabis was legalized? **Health reports**, v.31, n. 2, p. 11–20, 2020.

RUSSO, E. B. Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore. **Epilepsy & Behavior**, [s. l.], v. 70, p. 292–297, 2017.

RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 163, n. 7, p. 1344–1364, 2011.

SCHOEDEL, K. A. et al. Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. **Epilepsy & Behavior**, [s. l.], v. 88, p. 162–171, 2018.

SCHOEDEL, K. A. et al. Human abuse potential and cognitive effects of taranabant, a cannabinoid 1 receptor inverse agonist: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, crossover study in recreational polydrug users. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 492–502, 2012.

SHARMA, P.; MURTHY, P.; BHARATH, M. M. Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. **Iranian journal of psychiatry**, v. 7, n. 4, p. 149–156, 2012.

SILVA, A. N. et al. Impacto econômico da legalização da Cannabis no Brasil. **Consultoria legislativa Câmara dos deputados, Praça dos Três Poderes, Consultoria Legislativa**, Anexo III – Térreo, Brasília, 2016.

SOLYMOSI, K.; KOFALVI, A. Cannabis: a treasure trove or Pandora's Box? **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 17, n. 13, 2017.

TANG, F.; HARTZ, A. M. S.; BAUER, B. Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 8, 2017.

THE ECONOMIST. The right way to do drugs. 2016. Disponível em: <<https://www.economist.com/leaders/2016/02/13/the-right-way-to-do-drugs>> Acesso em: 29 de abril de 2020.

THIELE, E. A. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **Lancet**, v. 391, n. 10125, p. 1085–1096, 2018.

TOUW, M. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. **Journal of Psychoactive Drugs**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 23–34, 1981.

UJVÁRY, I.; HANUŠ, L. Human metabolites of cannabidiol: a review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. **Cannabis and Cannabinoid Research**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 90–101, 2016.

UNODC. **World Drug Report 2019 (United Nations publication)** Disponível em: <https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR19_Booklet_5_CANNABIS_HALUCINOGENS.pdf>. Acesso em 03 de setembro de 2020.

UNODC. **World Drug report 2020 (United Nations publication)**. Disponível em: <<https://wdr.unodc.org/wdr2020/index.html>>. Acesso em 03 de setembro de 2020.

URUGUAI. Lei nº19.172 de 20 de dezembro de 2013. Marijuana y sus derivados. Control y Regulación del Estado de la Importación, Producción, Adquisición, Almacenamiento, Comercialización y Distribución. **Poder Legislativo**. Disponível em: <https://parlamento.gub.uy/documentosleyes/leyes?Ly_Nro=19172&Ly_fechaDePromulgacion%5Bmin%5D%5Bdate%5D=11-10-2017&Ly_fechaDePromulgacion%5Bmax%5D%5Bdate%5D=11102020&Ltemas=&tipoBusqueda=T&Searchtext=>>. Acesso em 20 de agosto de 2020.

VACHOVÁ, M. et al. A multicentre, double-blind, randomised, parallel-Group, placebo-Controlled study of effect of long-term Sativex® treatment on cognition and mood of patients with spasticity due to multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, [s. l.], v. 01, n. 02, 2014.

VANEY, C et al. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. **Multiple Sclerosis Journal**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 417–424, 2004.

VOLKOW, N. D. et al. Adverse health effects of marijuana use. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 370, n. 23, p. 2219–2227, 2014.

VOLKOW, N. D. et al. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. **Neuropharmacology**, [s. l.], v. 56, p. 3–8, 2009.

WADE, D. T. et al. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. **Clinical**

Rehabilitation, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 21–29, 2003.

WADE, D. T. et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. **Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 10, n. 4, p. 434–441, 2004.

WADE, D. T. et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 707–714, 2010.

WALL, M. E. et al. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 352–363, 1983.

WALL, M. E; BRINE, D. R; PEREZ-REYES, M. Metabolism of cannabinoids in man. Em: BRAUDE, M.C.; SZARA, S. **Pharmacology of Marihuana**. New York: Raven Press, 1976.

WATSON, T. M. et al. Early-Stage Cannabis Regulatory Policy Planning Across Canada's Four Largest Provinces: A Descriptive Overview. **Substance Use & Misuse**, [s. l.], v. 54, n. 10, p. 1691–1704, 2019.

WATTS, G. Cannabis confusions. **BMJ**, [s. l.], v. 332, n. 7534, p. 175–176, 2006.

WIDMAN, M. et al. Binding of (+)- and (-)- Δ^1 -tetrahydrocannabinols and (-)-7-hydroxy- Δ^1 -tetrahydrocannabinol to blood cells and plasma proteins in man. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [s. l.], v. 26, n. 11, p. 914–916, 1974.

WILSEY, B. et al. A randomized, placebo-Controlled, crossover trial of Cannabis cigarettes in neuropathic pain. **The Journal of Pain**, [s. l.], v. 9, n. 6, p. 506–521, 2008.

ZAJICEK, J. et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo controlled trial. **The Lancet**, [s. l.], v. 362, n. 9395, p. 1517–1526, 2003.

ZUARDI, A. W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 271–280, 2008.

ZUARDI, A. W. et al. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by Δ^9 -THC in normal subjects. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 76, n. 3, p. 245–250, 1982.

ZUARDI, A. W. et al. Antipsychotic effect of cannabidiol. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 56, n. 10, p. 485–486, 1995.

ZUARDI, A. W. et al. Cannabidiol: possible therapeutic application. Em: Grotenhermen F, Russo E, eds. Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology and therapeutic potential. **The Haword Interactive Healing Press**, cap 33, p. 359-69, 2002.

ZUARDI, A. W. History of cannabis as a medicine: a review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. 2, p. 153-157, 2006.