



**O USO TERAPÊUTICO DA *CANNABIS SATIVA L.* E OS
ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DOS COMPOSTOS
CANABINÓIDES**

Taíssa de Oliveira Rêgo

Rio de Janeiro

2013

TAÍSSA DE OLIVEIRA RÊGO

Discente do curso de Farmácia

Matrícula nº 0913800043

**O USO TERAPÊUTICO DA *CANNABIS SATIVA L.* E OS
ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DOS COMPOSTOS
CANABINÓIDES**

Trabalho de Conclusão de Curso, TCC, apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da UEZO como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Farmacêutico Generalista, sob a orientação do Prof. Dr. Marco Antonio Mota da Silva.

Rio de Janeiro

Julho de 2013

O USO TERAPÊUTICO DA *CANNABIS SATIVA L.* E OS ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DOS COMPOSTOS CANABINÓIDES

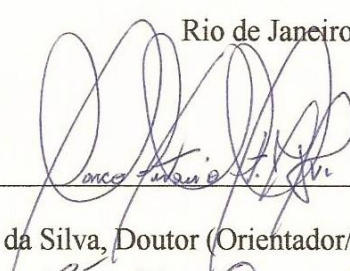
Elaborado por Taíssa de Oliveira Rêgo

Aluna do Curso de Farmácia da UEZO

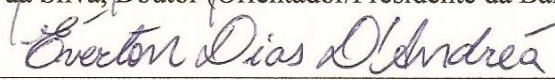
Este trabalho de Graduação foi analisado e aprovado com

Grau: 9,5

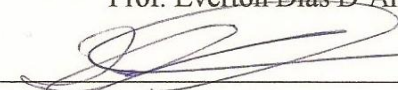
Rio de Janeiro, 15 de julho de 2013



Prof. Marco Antonio Mota da Silva, Doutor (Orientador/Presidente da Banca)



Prof. Éverton Dias D'Andréa, MSc (Examinador)



Prof. Leandro Medeiros Motta, Doutor (Examinador)

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

JULHO DE 2013

Dedico este trabalho à minha família que é a minha base e em memória dos meus avós Manoel e Bernardino que estão olhando por mim de um lugar melhor. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus. Sem Ele eu não seria a pessoa que sou hoje. Obrigada por me proteger, guiar e me dar forças para buscar meus sonhos e alcançar meus objetivos. Obrigada por me manter de pé em todos os momentos da minha vida e me proporcionar saúde e fé para continuar trilhando meus caminhos.

Aos meus pais, Maria de Lourdes e Américo, que sempre estiveram ao meu lado cheios de amor, carinho, respeito e cuidados. Tenho muito orgulho de vocês. A minha mãe que me ensina, a cada dia, ser uma pessoa melhor e que é um exemplo de mulher batalhadora, inteligente, dedicada, linda e amorosa. Ao meu pai, que sempre me apoiou e que me inspira pela sua força, determinação e segurança. Por vocês tenho o amor maior do mundo!!!

Aos meus irmãos Anderson e Leander que sempre cuidaram de mim e torcem pelo meu sucesso. Vocês são tudo para mim e agradeço a Deus todos os dias por ter vocês na minha vida! Obrigada pelo carinho e pela amizade! A minha cunhada Ketrynne por me ouvir e conversar comigo, isso me faz muito bem! Obrigada por tudo! Amo vocês!

Ao meu bebê Bier que é o melhor amigo que eu poderia ter e que, desde que entrou na minha vida, sabe como alegrar meus dias só de estar no portão esperando eu chegar com suas trapalhadas, carinho e amor imenso! Você é o melhor cão do mundo!

As minhas avós Emília e Judith e em memória dos meus avós Bernardino e Manoel que sempre me ensinaram o valor da família, do amor, da paz e da união. Luto a cada dia para encher suas vidas de orgulho! Amo vocês incondicionalmente!

Aos meus padrinhos Nélia, Gil, Luciane e Bruno, pelo amor incondicional, pelo cuidado e pela torcida. Vocês são os melhores padrinhos do mundo e Deus não poderia ter me presenteado de maneira melhor! Vocês são como anjos na minha vida! Amo vocês para todo o sempre!

Aos meus tios e primos que não vou citar nomes por motivos óbvios (família gigante), obrigada por alegrarem meus dias e torcerem por mim. Obrigada em especial para minha prima e irmã Carol que me ajudou na escolha do tema (mesmo sem saber) e que sempre me inspirou como pessoa. Amo todos vocês!

Aos melhores amigos do mundo, Danielly, Eridiane, Izan, Kelly, Kleber, Lais, Patrícia e Tamires, que mesmo de longe cuidam e torcem por mim. Obrigada por fazerem parte da minha vida e que Deus permita que nos encontremos cada vez mais daqui pra frente. Amo vocês! Ao amigo e mais que companheiro, Felipe, por toda força, paz e alegrias que tem me proporcionado. Obrigada por aturar minhas paranoias e, ainda assim, não desistir de me ajudar e cuidar de mim de todas as formas possíveis! Obrigada por tudo!

Um agradecimento mais que especial à minha amiga Vilênia. Obrigada por todos os momentos e por batalhar a cada dia comigo, faça chuva ou faça sol, sempre com muito humor e entusiasmo! Obrigada também por batalhar tanto pela UEZO. Muita gente não sabe da metade das coisas que você fez por essa universidade, que tem tudo para crescer e se tornar uma das grandes do RJ! Obrigada pelas longas jornadas e verdadeiras peregrinações... Não tem rua México que segure a gente! Saiba que essa jornada foi mais fácil e suportável, graças a sua amizade e seu companheirismo! Muito sucesso nessa nova etapa da sua vida... Aproveite como nunca! “Vamos viver nossos sonhos...” Sentirei sua falta, mas estarei te esperando com meu chocolate suíço! Mil vezes obrigada, PV!

Ao meu orientador Marco Antonio, obrigada pela atenção, confiança e paciência que teve comigo todo esse tempo. Obrigada por me ajudar e dividir seu conhecimento, sempre com muita ética e responsabilidade.

A todos os profissionais que ajudaram na minha formação, transferindo os seus conhecimentos com muita paciência e ética. Muito obrigada Luana, José Antônio, Danielle e amigos da Guerbet Produtos Radiológicos, Chimenia, Renata, farmacêuticos do HEMORIO, Davis, Marcelo e a todos que passaram pela minha trajetória acadêmica e me ajudaram de alguma forma a crescer profissionalmente. Vocês são demais! Um agradecimento em especial para o Lúcio que, além de professor, foi um grande amigo e ajudou nessa grande caminhada de todas as formas possíveis, sempre com muito humor e profissionalismo. Muito obrigada e muito chocolate pra você, sujeitinho!

A turma 20 de Farmácia, mais feia de todas, que tanto batalhou por esse momento e por uma formação de qualidade e repleta de conhecimento. Parabéns a todos nós, feios! Muito sucesso e que Deus ilumine o caminho de todos. Sentirei saudades!

E um agradecimento especial a UEZO que me proporcionou anos maravilhosos, amizades e momentos incríveis e a todos os professores pela formação de qualidade, por todo o aprendizado e por me ensinarem o valor da ética e do reconhecimento e importância da profissão escolhida.

Obrigada a todos! Obrigada por tudo! Levarei todos os aprendizados para almejar um futuro repleto de realizações e sucesso profissional.

“Não existe nada de completamente errado no mundo. Mesmo um relógio parado consegue estar certo duas vezes por dia”.

Paulo Coelho

RESUMO

A *Cannabis sativa L.*, conhecida popularmente como maconha, tem seu uso disseminado pelo mundo desde a antiguidade. A planta vem sendo explorada e utilizada com inúmeras finalidades, como em rituais religiosos, na indústria têxtil e, principalmente, por suas propriedades psicoativas e terapêuticas, intrínsecas a sua composição. A maconha é a droga ilícita mais utilizada mundialmente e é responsável por provocar inúmeros efeitos tóxicos em seus usuários, alterando funções físicas e psicológicas, o que se torna um determinante na classificação da droga como substância proscrita e como droga de abuso, sendo um problema na saúde pública. Os compostos canabinóides, principais componentes da *Cannabis*, possuem receptores específicos no organismo, o que possibilita a sua ligação e transmissão de importantes respostas fisiológicas em seus usuários. O uso terapêutico da *Cannabis* e dos canabinóides ainda é um entrave na saúde pública, apesar de sua importância como alternativa medicamentosa no tratamento de dores e sintomas de doenças crônicas, como câncer, AIDS, esclerose múltipla, glaucoma e dores neuropáticas. O uso terapêutico desses compostos é uma realidade em diversos países. Pesquisas e desenvolvimento na síntese de canabinóides, um rigoroso controle na produção, comercialização e dispensação desses compostos, assim como a conscientização, informação e educação conjunta dos farmacêuticos e de outros profissionais da saúde são essenciais para a liberação e utilização da droga como medicamento controlado em âmbito global, garantindo a eficácia e a segurança, indispensáveis à melhoria da qualidade de vida de pacientes crônicos.

Palavras-chave: *Cannabis sativa L.*, canabinóides, efeitos tóxicos, droga de abuso, uso terapêutico, dores e doenças crônicas.

ABSTRACT

Cannabis sativa L., commonly known as marijuana, has been using widespread all around the world since antiquity. The plant has been explored and used with many purposes such as in religious rituals, in the textile industry, and especially for its therapeutic and psychoactive properties, intrinsic to its composition. Marijuana is the most used illicit drug in the world and it is responsible for causing many toxic effects on its users by changing the physical and psychological functions, which becomes a determinant in the classification of the drug as proscribed substance and as drug abuse, being a public health problem. Cannabinoid compounds, the main components of cannabis, have specific receptors in the organism, which allows their connection and transmission of important physiological responses in users. The therapeutic use of cannabis and cannabinoids is still an obstacle in public health, despite of its importance as an alternative drug in the treatment of pain and symptoms of chronic diseases such as cancer, AIDS, multiple sclerosis, neuropathic pain and glaucoma. The therapeutic use of these compounds is a reality in many countries. Research and development in the synthesis of cannabinoids, a strict control of the production, sale and distribution of these compounds, as well as awareness, information and joint education of pharmacists and other health professionals are essential for the release and use of the drug as a controlled drug globally, ensuring efficacy and safety, essential to improve the quality of life of chronic patients.

Keywords: *Cannabis sativa L.*, cannabinoids, toxic effects, drug abuse, therapeutic use, pain and chronic diseases.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Disseminação da <i>Cannabis sativa</i> L. usada como medicamento.....	11
Figura 2: A Planta <i>Cannabis sativa</i> L.....	13
Figura 3: (A) e (B) Estrutura de um canabinóide e principais sistemas de numeração para compostos canabinóides.....	17
Figura 4: Biossíntese de compostos canabinóides.....	18
Figura 5: Canabinóide com atividades farmacológicas: Δ^9 -Tetraidrocanabinol.....	20
Figura 6: Canabinóide com atividades farmacológicas: Δ^8 -Tetraidrocanabinol.....	20
Figura 7: Canabinóide com atividades farmacológicas: Canabidiol.....	21
Figura 8: Canabinóide com atividades farmacológicas: Canabinol.....	22
Figura 9: Canabinóide com atividades farmacológicas: Canabigerol.....	22
Figura 10: Canabinóide com atividades farmacológicas: Canabicromeno.....	23
Figura 11: Canabinóides naturais e seus metabólitos.....	27
Figura 12: Expressão de receptores CB ₁ no cérebro.....	30
Figura 13: Estruturas químicas dos principais endocanabinóides e suas propriedades funcionais e de ligação aos receptores canabinóides.....	32
Figura 14: Mecanismos de transdução de sinal de receptores canabinóides.....	35
Figura 15: Estrutura química do nabilone (Cesamet®).....	53
Figura 16: Estrutura química dronabinol (Marinol®).....	54
Figura 17: Sativex [®] , medicamento apresentado sob a forma de <i>spray</i> oral.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classes de compostos encontrados na planta *Cannabis sativa* L.....16

Tabela 2: Efeitos fisiológicos do Δ^9 -THC.....37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

11-OH-CBN	11-hidroxi-CBN
11-OH-THC	11-hidroxi- Δ^9 -THC
2-AG	2-araquidonoilglicerol
a. C.	Antes de Cristo
AC	Adenilato Ciclase
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclica
CBC	Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBG	Canabigerol
CBN	Canabinol
CEBRID	Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas
CYP2C9	Citocromo P450 2C9
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>

IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IMESC	Instituto Medicinal Social e de Criminologia de São Paulo
JIFE	Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes
MAPk	Proteínas quinases ativadas por mitógenos
OBID	Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas
OMS	Organização Mundial da Saúde
SBED	Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor
SNC	Sistema Nervoso Central
THC	Tetraidrocanabinol
THC-COOH	11-nor- Δ^9 - Tetraidrocanabinol
UNODC	<i>United Nations Office on Drugs and Crime</i>

SUMÁRIO

RESUMO.....	viii
ABSTRACT	ix
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xii
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	4
2.1. OBJETIVO GERAL	4
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
3. METODOLOGIA.....	5
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	6
4.1. DROGAS E AS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS	6
4.2. A PLANTA <i>CANNABIS SATIVA L.</i>	9
4.2.1. História da <i>Cannabis sativa L.</i>	9
4.2.2. Características botânicas da <i>Cannabis sativa L.</i>	12
4.2.3. Características químicas da <i>Cannabis sativa L.</i>	15
4.2.3.1. Canabinóides de importância terapêutica.....	19
4.3. DADOS FARMACOLÓGICOS	23
4.3.1. Farmacocinética	23
4.3.1.1. Vias de administração e absorção	23
4.3.1.2. Distribuição	26
4.3.1.3. Metabolismo	26
4.3.1.4. Excreção	28
4.3.2. Farmacodinâmica	29
4.3.2.1. Receptores canabinóides	29
4.3.2.2. Canabinóides endógenos	32
4.3.2.3. Mecanismo de ação	34

4.4.	DADOS TOXICOLÓGICOS.....	35
4.4.1.	Toxicidade aguda	38
4.4.2.	Toxicidade crônica	40
4.5.	USO TERAPÊUTICO	41
4.5.1.	Antiemético	43
4.5.2.	Estimulante de apetite.....	45
4.5.3.	Analgésico	46
4.5.4.	Antiespasmódico	49
4.5.5.	Diminuição da Pressão Intraocular	50
4.6.	PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS.....	51
5.	CONCLUSÃO	59
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

1. INTRODUÇÃO

Seguindo costumes sociais e culturais milenares, a sociedade contemporânea se utiliza de substâncias que provocam inúmeras variações de comportamentos físicos e psicológicos. O uso dessas substâncias, sejam elas com finalidades medicinais preventivas e curativas ou mesmo substâncias de uso abusivo e recreativo, provocam alterações de humor, dos sentidos, da percepção e da coordenação motora e cognitiva de seus usuários. Tais compostos, denominados “drogas”, são amplamente difundidas no mundo e usadas muitas vezes, sem os devidos cuidados e controles necessários (FERREIRA & FERREIRA, 2003).

O termo “droga” é originado da palavra holandesa *droog* que significa “folha seca”, devido a maioria dos medicamentos serem a base de plantas (FERREIRA & FERREIRA, 2003). Entretanto, fez-se necessário uma definição mais ampla acerca da questão, cujo significado foi delimitado, em 1969, pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e é utilizado até hoje: “Droga é toda e qualquer substância que, quando introduzida em um organismo vivo, tem a propriedade de atuar sobre um ou mais de seus sistemas, produzindo alterações em seu funcionamento” (WHO, 1981).

A relação do homem com as drogas é uma questão complexa na sociedade contemporânea. Segundo Paracelso (médico e físico do século XVI), “A diferença entre um remédio e um veneno está na dosagem”, o que exprime bem essa relação.

Casos de automedicação, de uso terapêutico ou de uso abusivo de drogas, sejam elas lícitas ou ilícitas, podem ser responsáveis por quadros de melhora clínica ou, ainda, por quadros de intoxicação. O uso de substâncias químicas e de plantas com propriedades ativas podem, portanto, proporcionar benefícios ou malefícios à saúde, dependendo da dose escolhida e da finalidade de sua utilização. As drogas foram, então, classificadas de modo a distinguir as substâncias de acordo com suas propriedades farmacológicas e toxicológicas, modo de consumo e ação no organismo (FERREIRA & FERREIRA, 2003).

A *Cannabis sativa* L., nome científico da planta conhecida popularmente como cânhamo ou maconha, tem seu uso disseminado pelo mundo desde a antiguidade. A planta tem sua provável origem na Ásia Central e Ocidental e é cultivada há séculos para a produção da fibra de cânhamo e por suas supostas propriedades medicinais e psicoativas (GOODMAN & GILMAN, 2012).

O uso da planta, inicialmente pelo caráter religioso, cultural ou medicinal, passou a ser disseminado na sociedade de maneira marginalizada, para uso com fins abusivos e/ou recreativos, tornando-se um problema na saúde pública a partir da metade do século XIX. Dessa forma, os homens a utilizam provocando alterações no organismo, como mudanças do humor, da percepção e da coordenação motora e cognitiva, sendo, no século XX, considerada como perigosa para o desenvolvimento de um organismo social sadio, passando a ser distinguida de outras substâncias com caráter terapêutico comprovado (PESQUEIRA, 2010).

As diversas preparações e formas de uso da *Cannabis* variam histórico e culturalmente. Segundo a *United Nations Office on Drugs and Crime* – UNODC – (2012) a maconha é a droga ilícita mais utilizada mundialmente. A preparação consiste nas folhas e flores secas preparadas como uma mistura para fumar (RANG *et al.*, 2007), sendo um exemplo de planta que foi distinguida e controlada pelas suas propriedades psicoativas.

A espécie *Cannabis sativa* L. contém aproximadamente 400 compostos químicos já conhecidos, sendo mais de 60 substâncias denominadas canabinóides (SIMÕES *et al.*, 2007), tais como o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC); o canabidiol (CBD); o canabinol (CBN); o canabicromeno (CBC); dentre outros (RANG *et al.*, 2007; GOODMAN & GILMAN, 2012).

O histórico do uso abusivo e recreativo da maconha no mundo relata os inúmeros efeitos psicotrópicos da droga e de seus compostos sobre o organismo. De acordo com o Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas – CEBRID – (2003), os efeitos perturbadores sobre o sistema nervoso central (SNC) provocam distorções, delírios, alucinações e alterações de sentido e de percepção. Doses reduzidas da droga provocam ações sobre o SNC que incluem euforia, sensação de relaxamento, sentidos aguçados,

confusão temporal, prejuízos da memória, do aprendizado e da atividade motora do usuário (RANG *et al.*, 2007). Doses elevadas podem provocar delírios, alucinações, despersonalização, psicose tóxica, agitação e confusão (GRAEFF, 1989).

Além das suas características toxicológicas, a maconha possui efeitos terapêuticos que vêm sendo discutidos e pesquisados no mundo. Efeitos na pressão intraocular, no músculo liso brônquico, na percepção da dor e no reflexo do vômito são os principais motivadores dos estudos acerca da possibilidade de utilização da planta e de seus compostos no tratamento sintomático de patologias como o câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), glaucoma e esclerose múltipla (RANG *et al.*, 2007).

O uso medicinal da *Cannabis sativa* L. e dos seus compostos canabinóides, entretanto, ainda constituem um grande entrave para a medicina e para o tratamento de dores crônicas devido aos seus efeitos toxicológicos. Apesar disso, o histórico de relatos do uso da maconha para o alívio da dor e dos espasmos musculares da esclerose múltipla e outras doenças neuropáticas; alívio da dor e melhora do apetite na AIDS; alívio da náusea causada pela quimioterapia e alívio de outras dores crônicas (RANG *et al.*, 2007) evidencia a eficácia da planta em tais tratamentos.

A possibilidade do uso terapêutico da *Cannabis sativa* destaca a importância da ampliação de pesquisas e conhecimentos acerca de suas propriedades farmacológicas, bem como da problemática social do uso abusivo da droga frente à possibilidade do seu uso medicinal, o que tem gerado grandes discussões no cenário mundial atual.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem o objetivo de, através de revisão bibliográfica, mostrar os efeitos terapêuticos e toxicológicos da *Cannabis sativa* L., destacando vantagens e desvantagens da utilização da planta e de seus compostos canabinóides no tratamento de doenças crônicas.

Além disso, visa discutir a problemática do uso abusivo da droga frente à possibilidade do uso terapêutico, bem como as futuras perspectivas a respeito de possíveis terapias medicamentosas com estes compostos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever aspectos botânicos, químicos e farmacológicos da planta *Cannabis sativa* L. e de seus compostos canabinóides;
- Apresentar os dados farmacológicos da planta e o sistema endocanabinóide;
- Apresentar os dados toxicológicos da planta;
- Destacar as vantagens e desvantagens do uso medicinal da planta e de seus ativos;
- Relatar a problemática social do uso abusivo da droga frente à possibilidade do uso medicinal, avaliando a relevância dos efeitos tóxicos e dos efeitos terapêuticos da planta;
- Destacar as futuras perspectivas de possíveis terapias medicamentosas com a planta e com seus compostos canabinóides.

3. METODOLOGIA

Este trabalho de revisão bibliográfica foi elaborado e estruturado baseado em levantamentos de dados e informações encontrados na literatura. Foram realizadas pesquisas bibliográficas em livros disponíveis na biblioteca do Centro Universitário Estadual da Zona Oeste (UEZO), artigos originais e de revisão e em *sites* na *internet* relacionados ao tema abordado neste trabalho. Os artigos foram pesquisados em bases de dados como *Pubmed*, *Scielo*, *Science Direct* e Portal de Periódicos da CAPES, utilizando-se palavras-chave como *Cannabis sativa L.*, canabinóides, *marijuana*, efeitos tóxicos da *Cannabis*, efeitos terapêuticos da *Cannabis*, drogas de abuso, drogas psicotrópicas e tratamento de doenças crônicas.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. DROGAS E AS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS

Há tempos o uso de substâncias que provocam alterações de comportamento, do humor, dos sentidos, da percepção e da coordenação motora e cognitiva são comuns nas diversas sociedades ao redor do mundo. Dessa forma, foi necessária a distinção entre substâncias de caráter terapêutico e substâncias consideradas tóxicas para um organismo sadio (PESQUEIRA, 2010).

Segundo a OMS, droga é qualquer substância (natural ou sintética), não produzida pelo organismo, que atuam modificando suas funções fisiológicas ou que provocam mudanças de comportamento em seus usuários (WHO, 1981). Já de acordo com o Parágrafo Único do Art. 1º da Lei 11.343, de 23 de agosto de 2006, “consideram-se como drogas as substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, assim especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União” (BRASIL, 2006).

Ainda segundo a OMS, drogas psicotrópicas são substâncias que atuam no SNC, produzindo alterações de comportamento, humor e cognição (WHO, 1981) e que podem levar o usuário à dependência física ou psicológica (CARLINI, 1994 *apud* CARLINI *et al.*, 2001).

Tais substâncias atuam sobre o cérebro, alterando o psiquismo do usuário, sendo, assim, classificadas em três grupos distintos: depressoras, estimulantes e perturbadoras do SNC (CARLINI, 1994 *apud* CARLINI *et al.*, 2001). A classificação foi realizada por Louis Chaloult, em 1971 e, então, adaptada e atualizada no Brasil pela Portaria SVS/MS nº 344/98 (CARDIA & BASTOS, 2003), que distinguiu as substâncias capazes de produzir dependência física ou psíquica em diferentes listas reproduzidas nesse Regulamento Técnico:

- a) As drogas depressoras do SNC diminuem a velocidade de funcionamento e a atividade motora cerebral, a ansiedade, a concentração e a capacidade intelectual e de memorização dos usuários (CARLINI, 2001). São exemplos dessas substâncias: álcool; barbitúricos (Lista B1); ansiolíticos (Lista B1); opiáceos naturais (Lista A), sintéticos (Lista A) e semissintéticos (Lista F1); solventes ou inalantes (Lista F2) (BRASIL, 1998).
- b) As drogas estimulantes do SNC aceleram as atividades dos neurônios, proporcionando um estado constante de alerta exagerado, insônia e aceleração psíquica, podendo causar delírios em seus usuários (CARLINI, 2001). São exemplos dessas substâncias: tabaco; cafeína; anfetaminas (Lista A3, B2, C1); cocaína (Lista F) (BRASIL, 1998).
- c) As drogas perturbadoras do SNC provocam distorções no funcionamento do cérebro, como casos de delírios, alucinações e alterações de sentido e de percepção (CARLINI, 2001). Essas substâncias têm como exemplo: alucinógenos naturais, como a maconha (*Cannabis sativa* – Lista E; tetraidrocanabinol [THC] – Lista F2); sintéticos (Lista F2); anticolinérgicos (Lista E e Lista C1) (BRASIL, 1998).

A classificação e controle das drogas psicotrópicas, de acordo com a sua ação no organismo e finalidade pretendida, foi uma forma de garantir o uso racional de medicamentos e controlar o uso de substâncias que podem ser tóxicas ao organismo, bem como controlar as substâncias proscritas no país, prevenindo seu uso impróprio.

Apesar do amplo controle, as atividades de estudo e pesquisa dessas substâncias são permitidas de acordo com a Portaria SVS/MS nº 344/98 (BRASIL, 1998):

Art. 4º Ficam proibidas a produção, fabricação, importação, exportação, comércio e uso de substâncias e medicamentos proscritos.
Parágrafo único. Excetua-se da proibição de que trata o caput deste artigo, as atividades exercidas por Órgãos e Instituições autorizados pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde com a estrita finalidade de desenvolver pesquisas e trabalhos médicos e científicos (p. 3).

A *Cannabis sativa L.* é uma planta milenar conhecida pelas suas propriedades terapêuticas e psicotrópicas (drogas perturbadoras do SNC). Seu uso foi proibido e a espécie é classificada como uma planta que pode originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas (Lista E da Portaria SVS/MS nº 344/98). A permissão para o cultivo, plantio e estudo para fins de pesquisa dessa planta é referida no Art. 5º do Regulamento Técnico, cuja disposição apresenta ressalvas (BRASIL, 1998):

Art. 5º A Autorização Especial é também obrigatória para as atividades de plantio, cultivo, e colheita de plantas das quais possam ser extraídas substâncias entorpecentes ou psicotrópicas.

§ 1º A Autorização Especial, de que trata o caput deste artigo, somente será concedida à pessoa jurídica de direito público e privado que tenha por objetivo o estudo, a pesquisa, a extração ou a utilização de princípios ativos obtidos daquelas plantas.

§ 2º A concessão da Autorização Especial, prevista no caput deste artigo, deverá seguir os mesmos procedimentos constantes dos parágrafos 1º, 2º, e 3º do artigo 2º deste Regulamento Técnico, e será requerida pelo dirigente do órgão ou instituição responsável pelo plantio, colheita e extração de princípios ativos de plantas, instruído o processo com os seguintes documentos:

- a) petição, conforme modelo padronizado;
- b) plano ou programa completo da atividade a ser desenvolvida;
- c) indicação das plantas, sua família, gênero, espécie e variedades e, se houver, nome vulgar;
- d) declaração da localização, da extensão do cultivo e da estimativa da produção;
- e) especificação das condições de segurança;
- f) endereço completo do local do plantio e da extração;
- g) relação dos técnicos que participarão da atividade, comprovada sua habilitação para as funções indicadas.

§ 3º As autoridades sanitárias competentes dos Estados, dos Municípios e do Distrito Federal terão livre acesso aos locais de plantio ou cultura, para fins de fiscalização (p. 3-4).

Apesar do rígido controle das substâncias psicotrópicas no Brasil e em grande parte do mundo, existe um grande interesse científico pelos estudiosos e pesquisadores acerca das propriedades psicoativas e terapêuticas dessa planta, que podem proporcionar avanços na área médica e científica, redirecionando o foco do estudo e do tratamento sintomático de dores e doenças crônicas.

4.2. A PLANTA *CANNABIS SATIVA L.*

4.2.1. História da *Cannabis sativa L.*

Uma das plantas mais antigas que o homem tem conhecimento é denominada cientificamente como *Cannabis sativa L.* A espécie é também conhecida popularmente como maconha, cânhamo, *marijuana*, *hemp*, entre outros, e tem seu uso disseminado pelo mundo desde a antiguidade (Figura 1).

A espécie é originada na Ásia Central e Ocidental e seu cultivo feito para a obtenção de suas fibras, sementes, folhas, flores e resinas para diversos fins (DEWICK, 2002). Há séculos a planta vem sendo utilizada com inúmeras finalidades, como na fabricação de tintas e fibras para cordas e tecidos, bem como em rituais religiosos e por seu caráter terapêutico no tratamento de patologias, passando, posteriormente, ao uso social como drogas de abuso, por suas propriedades psicoativas, tornando-se um problema de saúde pública na sociedade contemporânea.

O uso dessa planta como droga teve provável início na China há mais de 4.000 anos, onde a *Cannabis* era utilizada como erva medicinal e onde fibras de cânhamo foram descobertas nessa época (CARLINI, 1980; COSTA & GONTIÈS, 1997; NAHAS, 1986; SONENREICH, 1982 *apud* GONTIÈS, 2003). Há 2.700 a.C., o emprego da planta como agente psicoativo, bem como antigos relatos medicinais foram atribuídos ao imperador chinês Shen Nung, cujas recomendações na farmacopeia chinesa relatavam o uso da planta como sedativo e para o tratamento de reumatismo e apatia (CARLINI, 1980; COSTA & GONTIÈS, 1997; NAHAS, 1986; SONENREICH, 1982 *apud* GONTIÈS, 2003). Childers e Breivogel (1998) mencionados por Simões *et al.* (2007) relatam, ainda, as recomendações no tratamento de malária, beribéri, constipação, desordens mentais, além do uso no alívio de dores descritas na farmacopeia chinesa.

A espécie foi disseminada pelo mundo. Da China à Índia, em 1.000 a.C., o cânhamo era usado terapeuticamente para constipação intestinal, falta de concentração, malária e doenças ginecológicas (CARLINI, 1980; COSTA & GONTIÈS, 1997; NAHAS, 1986; SONENREICH, 1982 *apud* GONTIÈS, 2003). O uso pioneiro em rituais religiosos no país tinha o objetivo de alterar o estado mental dos seus usuários com a planta considerada sagrada. A espécie era parte essencial para as cerimônias religiosas indianas, utilizada para “libertar a mente das coisas mundanas e concentrá-la no Ente Supremo” (GRAEFF, 1989).

A *Cannabis sativa* foi disseminada da Índia para o Oriente Médio, África e, então, para a Europa. Na Europa medieval, o islamismo utilizava a *Cannabis* em rituais religiosos e místicos, sem haver consentimento para seu uso social nessa época (SIMÕES *et al.*, 2007). No século XIX, a planta foi amplamente utilizada como terapia no continente europeu como anticonvulsivante, analgésico, ansiolítico, antiemético, para o alívio de espasmos musculares e enxaqueca. Existem, ainda, relatos da sua prescrição para o alívio de cólicas menstruais, asma e no tratamento da dismenorreia para a rainha Victoria da Inglaterra (BAKER, 2003).

No início do século XIX, a maconha foi levada para a América do Norte pelos imigrantes e, no século XX, passou a ser tratada como problema social (RANG *et al.*, 2007). Pressões sócio-políticas reduziram o uso terapêutico da *Cannabis* nos Estados Unidos da América (EUA), onde as pesquisas científicas permaneceram praticamente estagnadas no século XX.

No Brasil, a planta já se fazia presente sob a forma de velas e cordames das embarcações na época do descobrimento do país, ambas feitas de fibras de cânhamo. Entretanto, seu uso foi disseminado pelos escravos negros, sendo, então, denominada fumo-de-Angola ou diamba (CARLINI, 2006). Hoje, sua utilização como droga de abuso é amplamente difundida em todas as regiões e o seu cultivo, consumo ou comercialização da planta é estritamente proibida por lei.

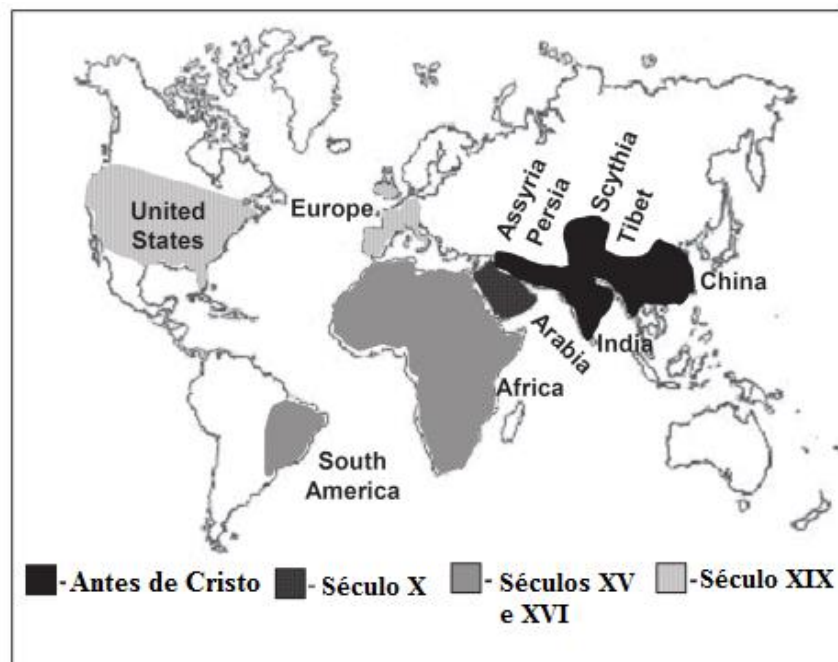


Figura 1: Disseminação da *Cannabis sativa* L. usada como medicamento.
 Fonte: Adaptada de ZUARDI, 2006.

Segundo o Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas – OBID – no século XIX até os anos 40 a maconha fazia parte da farmacopeia oficial de vários países.

Além do uso cultural e medicinal da planta, a *Cannabis* tem grande empregabilidade em outros setores industriais. Além do seu uso nas antigas embarcações, existem relatos do uso das fibras dessa planta na produção de papel, como na Bíblia de Gutenberg e na Declaração de Independência dos EUA, há séculos atrás (GROSS, 2001), assim como sua utilização na indústria têxtil, na fabricação de tecidos e acessórios. Há, ainda, conhecimento de que seu óleo era empregado na fabricação de tintas e suas sementes, utilizadas como ração para gados e alpistes para pássaros (HANSON *et al.*, 1995).

Até o início do século XX, a planta era utilizada e indicada como terapia para diversas patologias. As inúmeras finalidades da *Cannabis* e as diversas propriedades de seus compostos, entretanto, mudaram o rumo e os motivos de seu consumo, sendo, atualmente, utilizada pelas suas propriedades psicoativas em todo o mundo.

De acordo com o I Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil, realizado em 2001, indicou que 6,9% da população pesquisada já fez uso de maconha na vida (CARLINI *et al.*, 2002).

Segundo o Relatório Mundial de Drogas da UNODC (2012), a maconha é a droga ilícita mais utilizada mundialmente, apresentando entre 119 milhões e 224 milhões de usuários, com predominância anual de uso entre 2,6% e 5,0%. De acordo com o relatório de 2011 da Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes (JIFE), a América do Norte continua sendo o principal mercado de drogas do mundo e a *Cannabis* ainda é a droga mais produzida na região (UNODC, 2012).

O cenário atual, entretanto, retoma as buscas de novas aplicações da *Cannabis* e de seus compostos no âmbito terapêutico. As inúmeras propriedades farmacológicas da planta vêm sendo exploradas e pesquisadas, a fim de modificar o padrão de uso da droga e permitir a sua melhor aplicabilidade no tratamento sintomático de pacientes crônicos (HONÓRIO *et al.*, 2006).

4.2.2. Características botânicas da *Cannabis sativa* L.

A *Cannabis sativa* L., apresentada na Figura 2, é pertencente à família Cannabaceae, sendo cultivada para a obtenção de fibras, sementes, folhas, flores e resina para inúmeros fins (SIMÕES *et al.*, 2007).



Figura 2: A planta *Cannabis sativa* L.

Fonte: UNODC (disponível em: www.unodc.org/pdf/brazil/drogas_ebook.pdf).

As diversas preparações a partir da planta, como a maconha, haxixe, *bhang*, *charas* e *dagga* (DEWICK, 2002), utilizam diferentes partes da *Cannabis* e há séculos são utilizadas, principalmente, pelas sensações de prazer e euforia leve experimentadas após o seu consumo (BRODY, 2006). A maconha, proveniente da mistura de folhas e flores secas preparadas para fumar (RANG *et al.*, 2007), é a preparação mais conhecida e a droga ilícita mais utilizada mundialmente (UNODC, 2012).

A *Cannabis* é uma planta dicotiledônea anual e suas características morfológicas, biológicas, químicas e farmacológicas dependem de condições específicas de cultivo e de crescimento, como altitude, temperatura, umidade, luz, uso de fertilizantes, dentre outros (STAMBOULI, 2005).

A planta cresce livremente em temperaturas e regiões tropicais (RANG *et al.*, 2007), apesar de possuir uma boa adaptação em relação aos fatores que influenciam seu crescimento e de depender do clima e da umidade adequada do solo para determinar a variação da proporção das propriedades psicoativas da planta (BERGERET & LEBLANC,

1991; COSTA & GONTIÈS, 1997; NAHAS, 1986 *apud* GONTIÈS, 2003). Tal adaptação permite seu crescimento também em regiões temperadas (SIMÕES *et al.*, 2007), porém, plantas cultivadas em países com este clima apresentam pequenas quantidades de resina e baixo nível do composto psicoativo – tetraidrocanabinol (THC), enquanto em ambientes tropicais, a quantidade de resina segregada pela planta é maior. O cultivo laboratorial de *Cannabis* pode produzir elevados teores desse composto ativo, quando submetido a condições especiais (STAMBOULI, 2005).

A espécie é uma planta dióica, apresentando o órgão de reprodução masculino (estame) separado do órgão de reprodução feminino (pistilo) em plantas diferentes, sendo tal distinção entre os sexos, possibilitada após as fases de maturação e florescimento. As sementes produzem plantas de ambos os sexos em proporções semelhantes, apresentando concentrações praticamente iguais de compostos canabinóides (DEWICK, 2002).

As diferentes partes da planta, entretanto, contêm canabinóides em diferentes concentrações que aumentam na seguinte ordem: folhas grandes, folhas pequenas, flores e brácteas, enquanto as hastes contêm muito pouco do composto (DEWICK, 2002). Segundo UNODC (2009), o teor de THC na planta apresenta-se em cerca de 10-12% em flores, 1-2% em folhas, caules em 0,1-0,3% em caules e menos de 0,03% nas raízes.

Segundo Laranjeira e Nicastri (1996), a potência da droga varia conforme as condições de crescimento da planta, suas características genéticas e a combinação das diferentes partes da planta que são utilizadas.

A planta é de coloração verde escura e a altura da *Cannabis* varia entre 60 centímetros e 7 metros, com uma média de aproximadamente 3 metros, sob condições ideais de cultivo (STAMBOULI, 2005). Tem sido cultivada há séculos para a produção da fibra de cânhamo e por suas propriedades medicinais e psicoativas (GOODMAN & GILMAN, 2012). A seleção das plantas é realizada de acordo com a utilização pretendida. A produção de fibras resulta de plantas mais altas, com baixa atividade farmacológica, enquanto as plantas mais baixas e arbustivas tendem a possuir maior atividade farmacológica, sendo utilizadas como drogas (DEWICK, 2002).

4.2.3. Características químicas da *Cannabis sativa* L.

A espécie *Cannabis sativa* L. contém aproximadamente 400 compostos já conhecidos, distribuídos em 18 classes químicas, listadas na Tabela 1. Dentre estes compostos, ressaltam-se os compostos nitrogenados, aminoácidos, hidrocarbonetos, ácidos graxos, açúcares, terpenos, flavonoides e, principalmente, os terpenofenólicos, que constituem mais de 60 substâncias exclusivas do gênero *Cannabis*, denominadas canabinóides, cujas propriedades farmacológicas ainda são relativamente pouco exploradas cientificamente (DEWICK, 2002; HONÓRIO *et al.*, 2006; SIMÕES *et al.*, 2007).

Tabela 1: Classes de compostos encontrados na planta *Cannabis sativa* L.

Classe	Número de compostos encontrados na planta	Classe	Número de compostos encontrados na planta
<i>Canabinóides</i>	61	<i>Cetonas simples</i>	13
Canabigerol (CBG)	6	<i>Ácidos simples</i>	20
Canabicromeno (CBC)	4	<i>Ácidos graxos</i>	12
Canabidiol (CBD)	7	<i>Ésteres e lactonas simples</i>	13
$\Delta^{1(9)}$ -THC	9	<i>Esteróides</i>	11
$\Delta^{2(8)}$ -THC	2	<i>Açúcares e análogos</i>	34
Canabiciclol	3	Monossacarídeos	13
Canabielsoin	3	Dissacarídeos	2
Canabinol (CBN)	6	Polissacarídeos	5
Canabinodiol	2	Ciclitóis	12
Canabitrol	6	Amino-açúcares	2
Outros canabinóides	13	<i>Terpenos</i>	103
<i>Compostos Nitrogenados</i>	20	Monoterpenos	58
Bases quaternárias	5	Sesquiterpenos	38
Amidas	1	Diterpenos	1
Aminas	12	Triterpenos	2
Alcalóides espermidinas	2	Mistura de terpenóide	4
<i>Aminoácidos</i>	18	<i>Fenóis não-canabinóides</i>	16
<i>Proteínas, glicoproteínas e enzimas</i>	9	<i>Glicosídeos Flavonóides</i>	19
<i>Hidrocarbonetos</i>	50	<i>Vitaminas</i>	1
<i>Álcoois simples</i>	7	<i>Pigmentos</i>	2
<i>Aldeídos simples</i>	12		
Total			421

Fonte: Adaptado de HONÓRIO *et al.*, 2006.

Os canabinóides consistem em substâncias com 21 átomos de carbono, classificadas como terpenofenólicos (Figura 3). São compostos por um segmento monoterpênico de origem mevalônica (C_{10}) – Figura 3a – ligada ao anel fenólico – Figura 3b – substituído por uma cadeia alquílica de origem policétida (pentila - C_5) – Figura 3c (DEWICK, 2002; SIMÕES *et al.*, 2007).

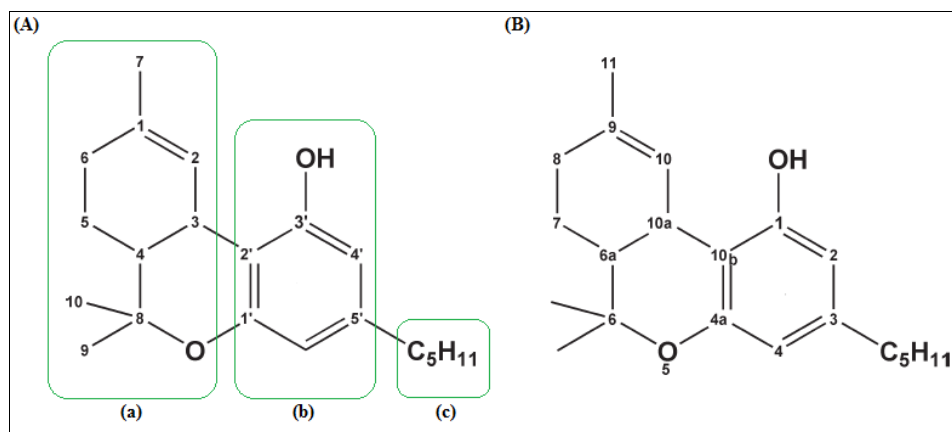


Figura 3: (A) e (B) Estrutura de um canabinóide e principais sistemas de numeração para compostos canabinóides. (a) Segmento monoterpênico (b) Anel fenólico (c) cadeia alquílica (pentila).

Fonte: Adaptado de HONÓRIO *et al.*, 2006.

A biossíntese dos compostos canabinóides ocorre a partir da formação do anel aromático e da cadeia C_5 , provavelmente originada do hexanoato e do malonato, a ciclização de um policétido origina o ácido olivetólico. O ácido canabigerólico, por sua vez, é obtido pela C-alkilação do ácido olivetólico com o monoterpene geranyl difosfato. O ácido canabidiólico se origina da perda dos prótons e o ácido tetrahydrocannabinólico resulta da formação de um anel heterocíclico. A descarboxilação destes compostos resulta no canabidiol e no Δ^9 -tetrahydrocannabinol, respectivamente. O anel aromático do ácido canabinólico e do canabinol pode resultar do processo de desidrogenação (DEWICK, 2002) (Figura 4).

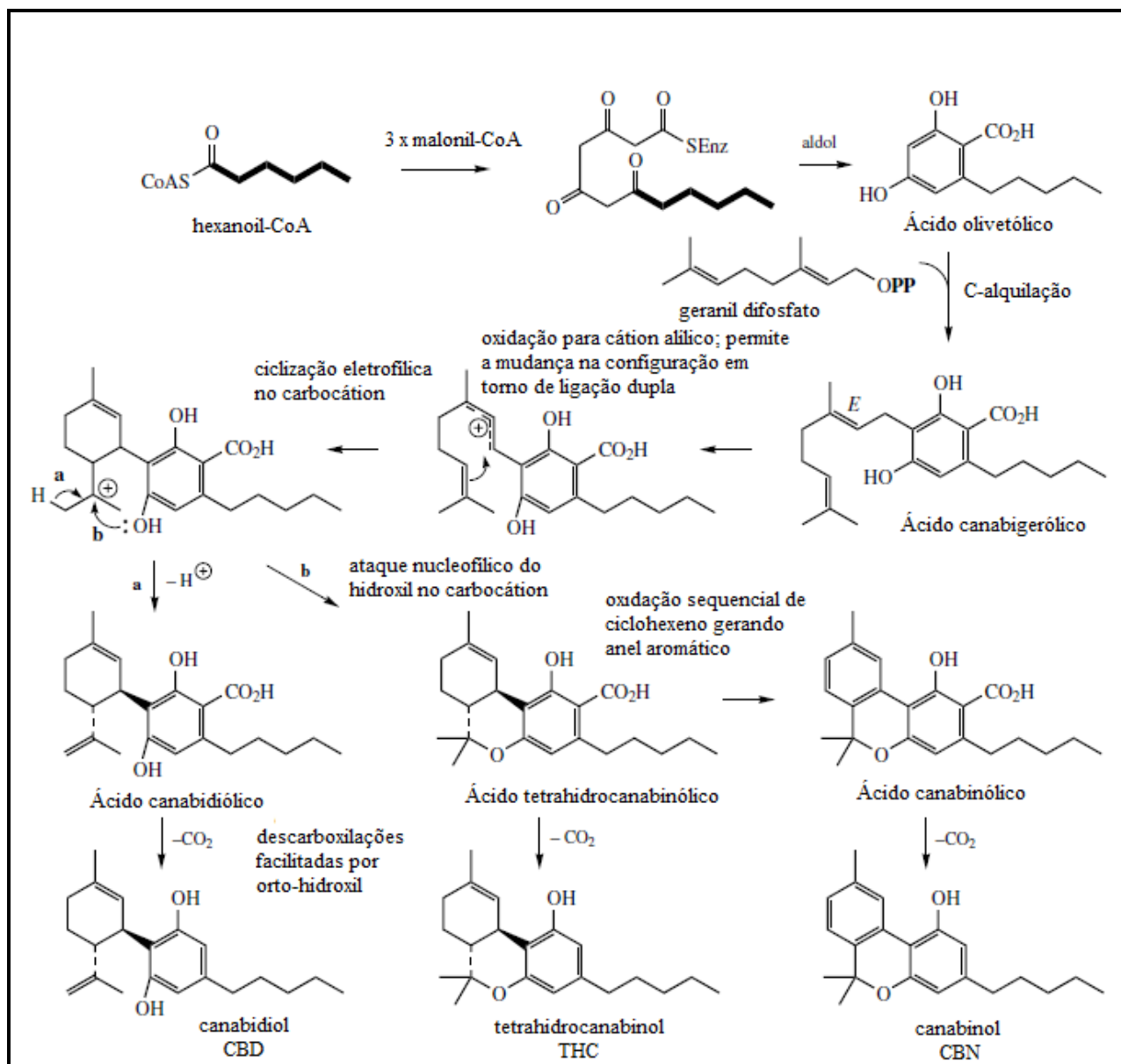


Figura 4: Biossíntese de compostos canabinóides
 Fonte: Adaptado de DEWICK, 2002.

4.2.3.1. Canabinóides de importância terapêutica

Segundo Honório *et al.* (2006), buscam-se possíveis relações entre a estrutura química e atividade biológica dos compostos canabinóides, que constituem os compostos mais numerosos da *Cannabis*. A atividade farmacológica da *Cannabis sativa L.* é característica dos inúmeros componentes presentes na planta, principalmente da classe de terpenofenólicos.

A potência da droga e a concentração dos compostos canabinóides, produzindo mais ou menos efeitos no organismo, podem variar dependendo das condições de cultivo e colheita, como tempo e técnicas, tipo de solo, clima, umidade, estação do ano e parte da planta a ser utilizada, além do modo de consumo, da quantidade da droga ingerida e da susceptibilidade do usuário (LARANJEIRA & NICASTRI, 1996).

Alguns dos compostos canabinóides que compõem a planta possuem grande importância terapêutica, dentre eles os principais são demonstrados na figura 4 e relacionados abaixo:

A) Δ^9 -Tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC):

O mais abundante (1 - 10% por peso das preparações de maconha) e o principal composto psicoativo da planta é o Δ^9 -THC (Figura 5). A substância foi identificada, isolada e parcialmente sintetizada, em 1964, por Raphael Mechoulam e Yechiel Gaoni na *Hebrew University of Jerusalem*, em Israel (GAONI & MECHOULAM, 1964).

O Δ^9 -THC, além de suas propriedades psicoativas, produz a maioria dos efeitos farmacológicos característicos da maconha (GOODMAN & GILMAN, 2012). Segundo Zuardi (2006), os efeitos terapêuticos do composto no tratamento de epilepsia, insônia, vômitos, espasmos, dor, glaucoma, asma, falta de apetite, síndrome de Tourette, entre outras patologias, estão em constante estudo. De acordo com Carlini (2004), indicações como antiemético, estimulante de apetite, analgésico e nos sintomas da esclerose múltipla estão próximas de serem comprovadas.

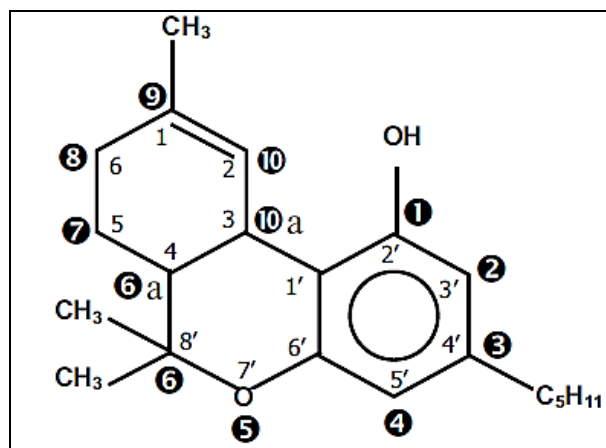


Figura 5: Canabinóide com atividade farmacológica: Δ^9 -Tetraidrocanabinol.
Fonte: STAMBOULI *et al.*, 2005.

B) Δ^8 -Tetraidrocanabinol (Δ^8 -THC):

O composto Δ^8 -THC (Figura 6), isômero do Δ^9 -THC, está presente em pequena quantidade na planta e possui menor efeito psicoativo (SIMÕES *et al.*, 2007). Segundo Mechoulam *et al.* (2000), no entanto, a obtenção do Δ^8 -THC é consideravelmente menos caro e tão ativo quanto o Δ^9 -THC em estudos como antieméticos, além de ser mais estável, porém não é comercializado por razões puramente comerciais.

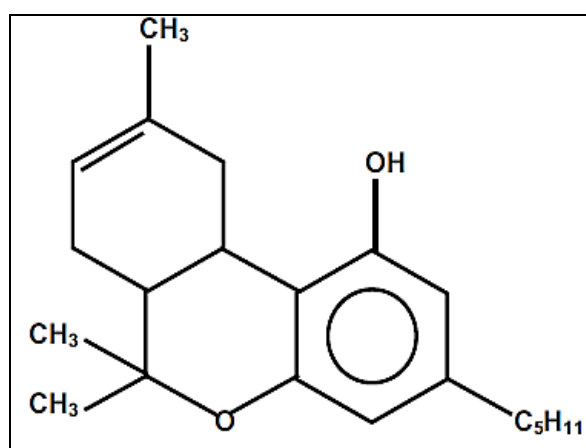


Figura 6: Canabinóide com atividade farmacológica: Δ^8 -Tetraidrocanabinol.
Fonte: STAMBOULI *et al.*, 2005.

C) Canabidiol (CBD)

O CBD (Figura 7), precursor do Δ^9 -THC, é um composto abundante na planta, porém, sem atividade psicoativa (DEWICK, 2002). O composto foi isolado pela primeira vez da planta no final de 1930 e início de 1940, e a sua estrutura foi elucidada em 1963 (MECHOULAM *et al.*, 2002).

Segundo Morgan (2008), o CBD possui importantes propriedades antipsicóticas, demonstradas experimentalmente em trabalhos de pesquisa. Esse efeito pode sugerir a capacidade protetora do CBD contra a atividade psicoativa do Δ^9 -THC, diminuindo-a significativamente. Segundo Zuardi *et al.* (2006), relatos de caso mostram que o uso do CBD no tratamento da esquizofrenia pode ser uma alternativa terapêutica segura e bem tolerada pelos pacientes.

Segundo Hampson *et al.* (1998), o CBD possui importante efeito neuroprotetor. Além disso, a partir de estudos em modelos animais e em voluntários saudáveis, Zuardi *et al.* (2006) sugerem um efeito ansiolítico do canabidiol.

Dessa forma, estudos são realizados para evidenciar os efeitos terapêuticos do composto na epilepsia, ansiedade, inflamações, danos cerebrais, psicoses e outras patologias (ZUARDI, 2006).

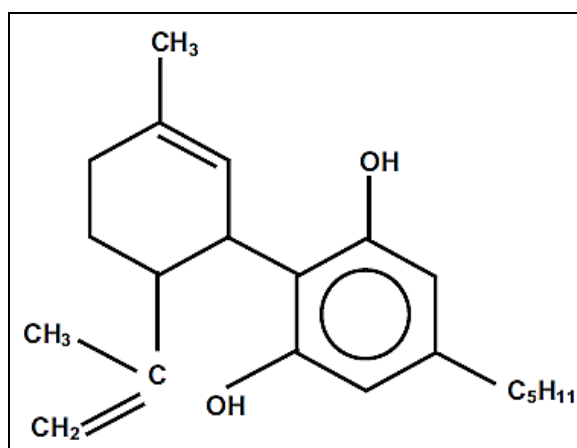


Figura 7: Canabinóide com atividade farmacológica: Canabidiol.
Fonte: STAMBOULI *et al.*, 2005.

D) Canabinol (CBN)

O CBN (Figura 8) está presente em grande quantidade na planta e, assim como o CBD, não possui atividade psicoativa (SIMÕES *et al.*, 2007), entretanto, pode apresentar atividade anti-inflamatória, ainda pouco explorada (STAMBOULI, 2005).

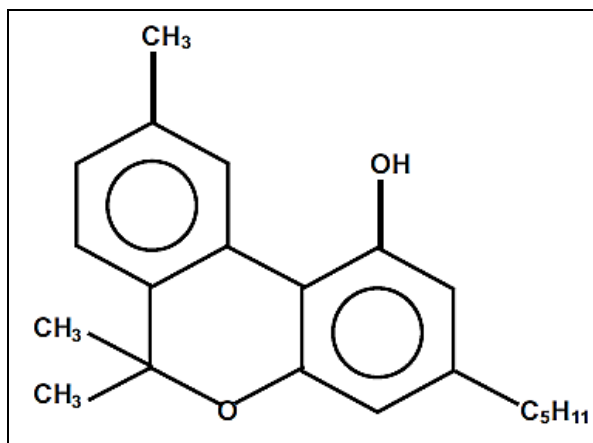


Figura 8: Canabinóide com atividade farmacológica: Canabinol.
Fonte: STAMBOULI *et al.*, 2005.

E) Canabigerol (CBG)

O CBG (Figura 9) não apresenta atividade psicoativa, mas pode possuir efeitos bacteriológicos e exercer atividade antiproliferativa importantes. Apesar disso, ainda é um composto pouco estudado por essas propriedades, despertando pouco interesse em pesquisadores (STAMBOULI, 2005; IZZO *et al.*, 2009).

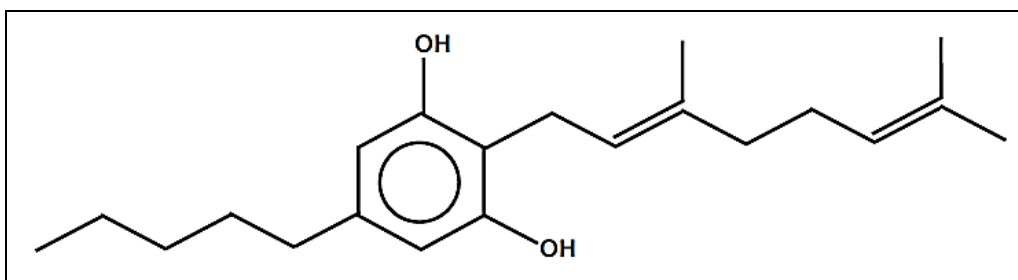


Figura 9: Canabinóide com atividade farmacológica: Canabigerol.
Fonte: STAMBOULI *et al.*, 2005

F) Canabicromeno (CBC)

O CBC (Figura 10) é um canabinóide não psicotrópico, relatado por Claussen e colaboradores, Gaoni e Mechoulam em 1966 (IZZO *et al.*, 2009). Ainda segundo Izzo *et al.* (2009), o CBC exerce efeito anti-inflamatório, analgésico e antimicrobiano modesto. Wirth *et al.* (1980) foi o pioneiro no estudo do CBC e na demonstração da capacidade anti-inflamatória do composto em ensaios com roedores.

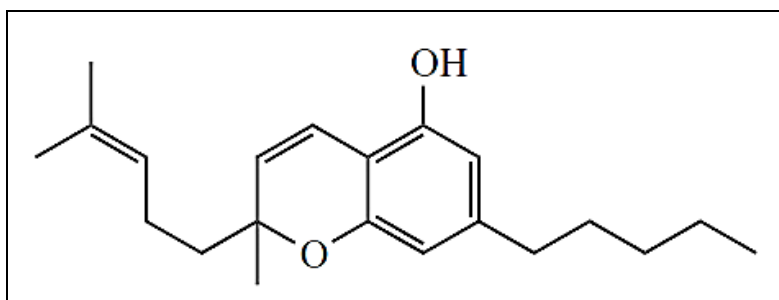


Figura 10: Canabinóide com atividade farmacológica: Canabicromeno.
Fonte: DEWICK *et al.*, 2002.

4.3. DADOS FARMACOLÓGICOS

4.3.1. Farmacocinética

4.3.1.1. Vias de administração e absorção

A forma como os canabinóides são administrados é responsável pela variação farmacocinética desses compostos, como tempo de absorção, duração dos efeitos e tempo de eliminação dos compostos. As vias de administração da *Cannabis sativa* e canabinóides são variadas, sendo a via inalatória a mais comumente utilizada, seguida da via oral.

Outras vias de administração, como a via retal, sublingual, transdérmica, oftálmica e aerossóis foram utilizadas em alguns estudos e são, ainda, de pouca relevância na prática atual, apesar de serem uma boa perspectiva futura no uso terapêutico desses compostos (GROTENHERMEN, 2003).

A) Via inalatória:

A droga é normalmente consumida via inalatória sob a forma de cigarro, cachimbo ou *bhong* para fins recreativos. Um cigarro de maconha, normalmente, contém entre 0,3 g a 1,0 g de *Cannabis* com uma concentração de aproximadamente 1 a 10% (20 mg) de Δ^9 -THC (LARANJEIRA & NICASTRI, 1996; BONFÁ *et al.*, 2008).

Essa via de administração permite a inalação das substâncias, de forma que os usuários conseguem manter a fumaça nos pulmões por alguns segundos, a fim de garantir a maior absorção dos canabinóides no organismo e permitindo, dessa forma, a maior absorção e o maior efeito do psicoativo Δ^9 -THC (LARANJEIRA & NICASTRI, 1996).

A absorção dos compostos canabinóides consumidos por essa via é a nível alveolar e ocorre rapidamente devido a extensa área de superfície alveolar e rede de capilares, bem como o alto fluxo sanguíneo. Devido ao seu caráter lipossolúvel os compostos atravessam com rapidez a membrana alveolar, entrando no sangue pelos capilares pulmonares, sendo, então, levado rapidamente ao coração e bombeado diretamente ao encéfalo (BONFÁ *et al.*, 2008). A via inalatória, através do fumo, provoca efeitos rápidos, sendo a fumaça a responsável pela passagem mais rápida dos compostos canabinóides para o interior dos pulmões, sangue e cérebro (BRODY, 2006).

Cerca de 20% do teor de Δ^9 -THC é absorvido quando a droga é consumida sob a forma de fumo (SIMÕES *et al.*, 2007). Segundo Laranjeira e Nicastri (1996), em geral, mesmo um usuário experiente consegue absorver no máximo 50% do THC do cigarro.

A assimilação pulmonar de THC inalado provoca uma concentração plasmática máxima em poucos minutos. Os efeitos psicoativos da *Cannabis* já podem ser observados a nível fisiológico e psicológico em poucos segundos após o seu consumo, sendo estabelecidos após alguns minutos (GROTENHERMEN, 2003; SIMÕES *et al.*, 2007). A concentração máxima no cérebro é atingida entre 15 e 30 minutos (BRODY, 2006) e o pico de ação por via inalatória pode ser tão rápido quanto por via intravenosa (BONFÁ *et al.*, 2008). A duração dos efeitos pode variar de 2 a 3 horas (GROTENHERMEN, 2003; RANG *et al.*, 2007).

B) Via oral:

O uso da droga por via oral, misturada em alimentos (bolos, biscoitos) ou na forma de chás, também é utilizada para fins recreativos, bem como no uso terapêutico em alguns países. Essa via de administração é responsável pelos efeitos tardios e de menor intensidade da droga no organismo, que demoram aproximadamente 1 hora para serem iniciados, porém possuem duração prolongada (LARANJEIRA & NICASTRI, 1996).

Quando administrados oralmente, a absorção de Δ^9 -THC é a nível gastrointestinal, podendo ser variável, dependendo do metabolismo de primeira passagem. Em geral, a droga é pouco biodisponível pela via oral e ocorre pouca absorção até que ela alcance o intestino delgado. Apenas 5 a 20% de Δ^9 -THC disponível atinge a circulação sistêmica após a ingestão, isso devido a instabilidade dos canabinóides no ácido gástrico e a metabolização hepática de primeira passagem (McGUIGAN, 2010).

Os efeitos psicotrópicos começam em cerca de 1 hora, variando de 30 a 90 minutos, pois sua absorção é lenta. As concentrações plasmáticas de Δ^9 -THC atingem seu máximo de 2 a 4 horas após a ingestão, existindo relatos de atrasos de até 6 horas, enquanto a duração dos efeitos pode durar de 4 a 12 horas, dependendo da dose e efeito específico (GROTENHERMEN, 2003; McGUIGAN, 2010).

A via oral provoca um efeito menor do que a via inalatória e, por isso, a administração da droga deve ser 3 a 5 vezes maior quando ingerida por essa via, a fim de apresentar os mesmos efeitos (BALCELLS OLIVERÓ, 2000).

4.3.1.2. Distribuição

Os compostos canabinóides são rapidamente distribuídos pelo organismo, ligados, principalmente, a lipoproteínas plasmáticas em uma proporção de 98% (McGUIGAN, 2010). Tais compostos atingem primeiramente o cérebro, pulmões, fígado, rins e ovários. Além disso, devido a sua grande lipossolubilidade, são capazes de atravessar a placenta, bem como se acumular no tecido adiposo e no leite materno (SIMÕES *et al.*, 2007).

4.3.1.3. Metabolismo

A *Cannabis* e seus canabinóides passam por diversos processos de biotransformação após sua ingestão (Figura 11). A metabolização dos canabinóides ocorre, principalmente, no fígado, por hidroxilação hepática e através da oxidação pelo sistema citocromo P450 (CYP) (McGUIGAN, 2010). Estudos demonstram que o CYP3A4 e o CYP2C9 são as principais enzimas responsáveis pela biotransformação dos canabinóides no organismo (MAZUR *et al.*, 2009).

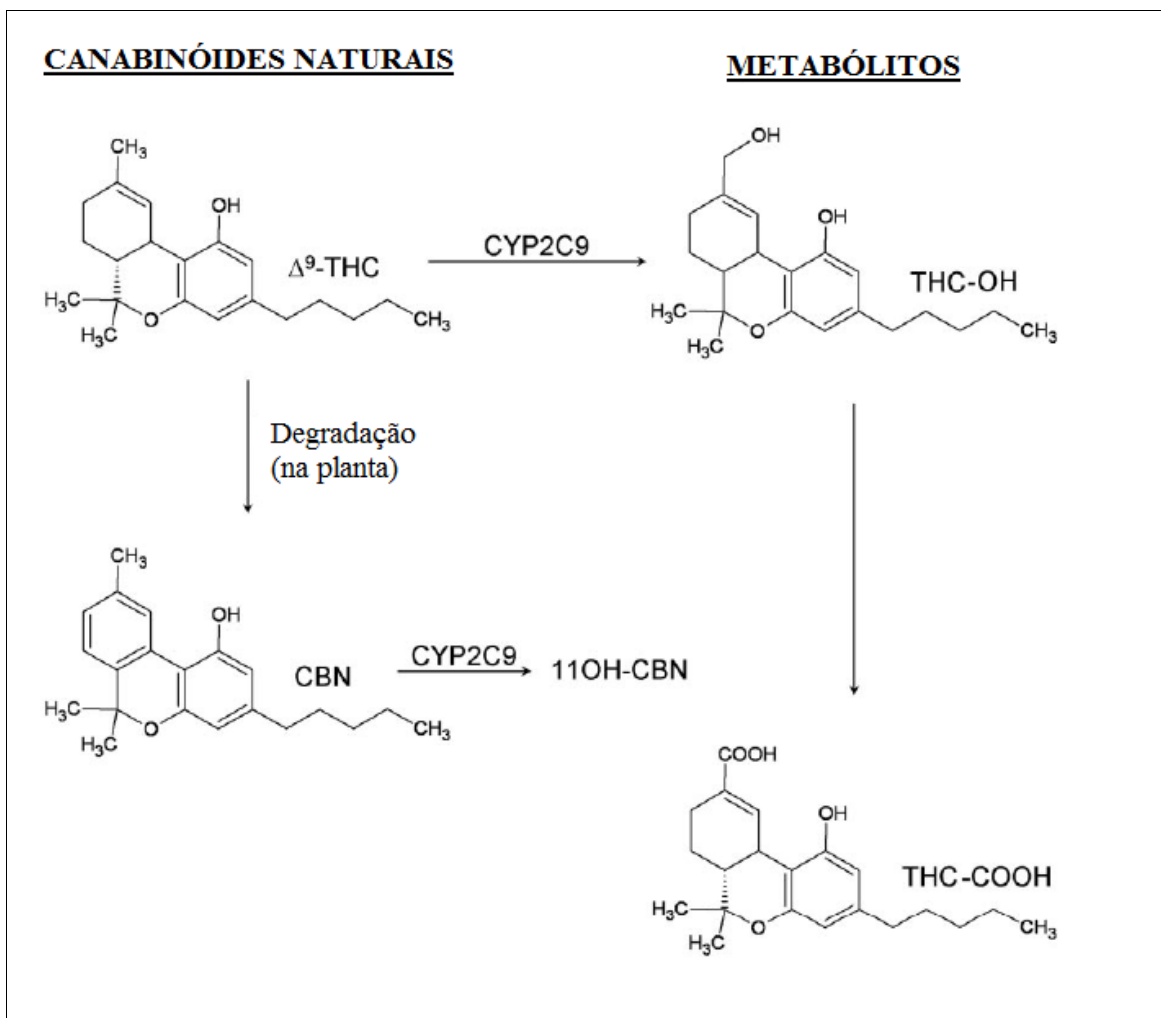


Figura 11: Canabinóides naturais (Δ^9 -THC e CBN) e seus metabólitos (11-hidroxi- Δ^9 -THC; 11-nor- Δ^9 -THC e 11-hidroxi-CBN)

Fonte: Adaptado de MAZUR *et al.*, 2009.

O composto psicoativo Δ^9 -THC é primeiramente metabolizado em 11-hidroxi- Δ^9 -THC (ou 11-OH-THC), que é um metabólito ativo. O Δ^9 -THC é inicialmente hidroxilado nas posições C11 (pela CYP2C9), C8 (pela CYP3A4) ou em outra cadeia lateral alquil (MAZUR *et al.*, 2009). O metabólico é ainda mais ativo que o próprio Δ^9 -THC (RANG *et al.*, 2007). Assim como o canabinóide psicoativo, o CBN também sofre biotransformação pela enzima CYP2C9 formando o metabólito 11-hidroxi-CBN (11-OH-CBN) (MAZUR *et al.*, 2009).

O metabólito ativo é, então, oxidado formando o metabólito inativo 11-nor- Δ^9 -THC (THC-COOH), dentre outros, como o principal metabólito excretado na urina, o ácido 11-nor- Δ^9 -THC carboxílico conjugado com ácido glicurônico (MAZUR *et al.*, 2009; McGUIGAN, 2010). A maior parte do composto é convertida principalmente em metabólitos inativos. Ela é parcialmente conjugada e sofre recirculação entero-hepática (RANG *et al.*, 2007).

4.3.1.4. Excreção

A excreção completa dos canabinóides do organismo pode durar cerca de 30 dias, sendo lentamente eliminados pelas fezes e pela urina, após a sua metabolização no fígado (SIMÕES *et al.*, 2007).

Em 72 horas após a ingestão, aproximadamente 15% de uma dose de THC é excretada na urina, e cerca de 50% é excretado nas fezes. Em 5 dias, 80 a 90% é excretado do organismo. A excreção completa pode levar semanas, sendo possível a detecção de compostos canabinóides na urina de usuários crônicos (McGUIGAN, 2010).

Devido ao seu caráter altamente lipofílico o Δ^9 -THC e seus metabólitos são sequestrados na gordura corpórea e a excreção continua por vários dias após uma dose única. Os produtos da biotransformação podem ser excretados na bile e ser reabsorvidos por circulação entero-hepática, permanecendo mais tempo no organismo (RANG *et al.*, 2007; SIMÕES *et al.*, 2007).

4.3.2. Farmacodinâmica

4.3.2.1. Receptores canabinóides

A estrutura molecular e a natureza lipídica dos compostos canabinóides sugeriam que o mecanismo de ação dessas substâncias ocorria pela alteração das características físico-químicas, por meio da modificação da fluidez das membranas celulares, ao invés de agir através de interações da droga com receptores farmacológicos específicos, embora estudos apontassem para uma relação estrutura-atividade destes compostos (MATSUDA *et al.*, 1990; CHILDERS & BREIVOGEL, 1998; PIOMELLI, 2003; BAKER *et al.*, 2003).

Howlet e Fleming (1984) confirmaram a existência de receptores farmacológicos para os canabinóides demonstrando que esses compostos diminuem a concentração do AMP cíclico (AMPC) em culturas de células de neuroblastomas, em resposta a inibição de adenilato ciclase nas membranas celulares. Essa descoberta sugere uma mediação de um receptor acoplado à proteína G. A partir desta, foram realizadas diversas pesquisas com os receptores descobertos: ensaio de ligação com radioativos (*binding*) para receptores canabinóides (DEVANE *et al.*, 1988); localização dos receptores canabinóides por imunohistoquímica (HERKENHAM *et al.*, 1990); clonagem e sequenciamento do primeiro receptor canabinóide, denominado CB₁, expresso principalmente no cérebro (MATSUDA *et al.*, 1990); clonagem do receptor periférico, denominado CB₂, a partir de células do baço (MUNRO *et al.*, 1993).

Os receptores canabinóides, conhecidos atualmente, podem ser do tipo CB₁ e do tipo CB₂. Esses receptores diferem na sequência de aminoácidos, no mecanismo de sinalização e na distribuição nos tecidos e apresentam aproximadamente 44% de homologia entre eles (CHILDERS & BREIVOGEL, 1998). Possuem uma estrutura com domínio de sete alças transmembranares (DiMARZO *et al.*, 1998; HOWLET *et al.*, 2002), confirmando a ideia de Howlet e Fleming (1984) que através de dados experimentais sugeriu que a transdução de sinal ocorria via acoplamento a proteína G.

O primeiro receptor CB₁ foi clonado e sequenciado em 1990 (MATSUDA *et al.*, 1990) e consiste em um dos receptores acoplados à proteína G mais abundantes do SNC (CHILDERS & BREIVOGEL, 1998; BAKER *et al.*, 2003). Esses receptores estão localizados, principalmente, em tecidos nervosos do SNC (Figura 12), sendo responsáveis pelas propriedades psicoativas da *Cannabis*. São amplamente distribuídos por todo o cérebro e sua ativação está relacionada aos efeitos comportamentais provocados pelos canabinóides, como em atividades motoras, cognitivas, postura, memória, emoção, percepção sensorial, funções endócrinas e autônomas e em nervos periféricos.

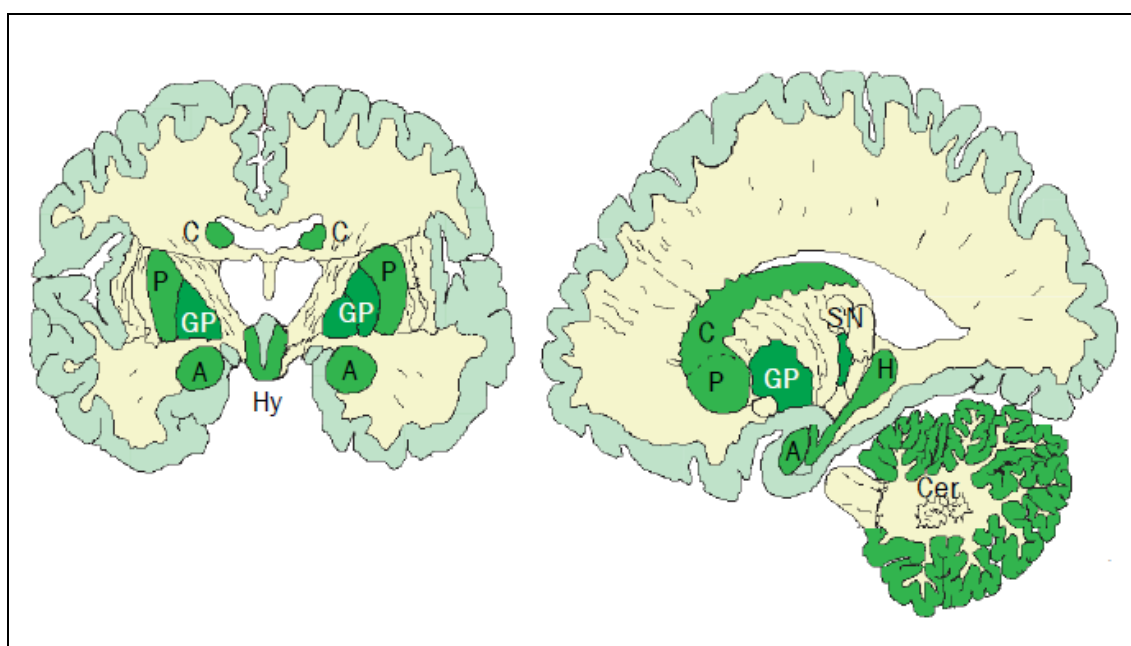


Figura 12: Expressão de receptores CB₁ no cérebro. Alto níveis de receptores CB₁ (intensidade de verde) no gânglio basal, globo pálido (GP) e substância negra (SN); níveis moderados no cerebelo (Cer), hipocampo (H), núcleo caudado (C), putâmen (P), hipotálamo (Hy) e amígdala (A).

Fonte: Adaptado de BAKER *et al.*, 2003.

Estão presentes em altos níveis no gânglio basal (substância negra, estriado e globo pálido), responsáveis pelo controle e coordenação dos movimentos. Os níveis são moderadamente elevados também no putâmen, responsáveis pela coordenação motora; no cerebelo, responsáveis pelo controle e coordenação dos movimentos e pela manutenção do equilíbrio; no hipocampo, responsável pela memória; no córtex cerebral, mediando funções cognitivas, percepção, emoção e memória; na amígdala, centro identificador de perigo,

responsável por sensações de medo e ansiedade; no núcleo caudado, importante no aprendizado e memória; no núcleo *accumbens*, responsável pelo prazer e pelos efeitos de recompensa; (HERKENHAM *et al.*, 1990, 1991; BAKER *et al.*, 2003; BRODY, 2006).

Densidades mais baixas dos receptores são encontradas no tálamo, responsável pela percepção sensorial e emocional e em áreas do tronco cerebral que controlam funções cardiovasculares e respiratórias, confirmando que mesmo altas doses de canabinóides não são letais (HERKENHAM *et al.*, 1990).

Além disso, receptores CB₁ também podem ser encontrados, em menores níveis na glândula adrenal, glândula pituitária, leucócitos, baço, coração, pulmão, estômago, cólon, vias biliares, bexiga, útero, ovário, vaso deferente, testículo, próstata, medula óssea, timo, amígdalas (PERTWEE *et al.*, 1997).

No ano de 1993 foi realizada a clonagem de um segundo receptor, denominado CB₂, a partir de células do baço (MUNRO *et al.*, 1993). Os receptores CB₂ são receptores periféricos presentes, principalmente, em leucócitos, no baço, no timo e nas amígdalas (GROTENHERMEN, 2003). A presença desses receptores em células B desempenha, provavelmente, um importante papel imunológico no organismo.

As células imunológicas expressam também receptores CB₁, porém, em níveis menores quando comparados aos níveis de CB₂, exercendo efeitos imunológicos, como a modulação da liberação de citocina (GROTENHERMEN, 2004).

Ao contrário de receptores CB₁, a ativação de receptores CB₂ não modulam efeitos psíquicos no organismo, o que acarreta importantes estudos de agonistas canabinóides seletivos de receptores CB₂ que podem ser utilizados terapeuticamente, principalmente como analgésicos, anti-inflamatórios e antineoplásicos (GROTENHERMEN, 2003).

4.3.2.2. Canabinóides endógenos

A partir da identificação dos receptores específicos de canabinóides em células de mamíferos, substâncias endógenas, denominadas endocanabinóides, foram isoladas e identificadas. A ativação dos receptores canabinóides pode ocorrer pela ligação de uma pequena família dos lipídios endógenos, sendo os principais agonistas identificados para esses receptores o araquidoniletanolamida (anandamida), 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e 2-araquidonoilglicerol-éter (noladin éter), além dos isolados mais recentemente O-araquidonil-etanolamina (virodamina) e N-araquidonil-dopamina (NADA) (Figura 13) (HOWLET *et al.*, 2002).

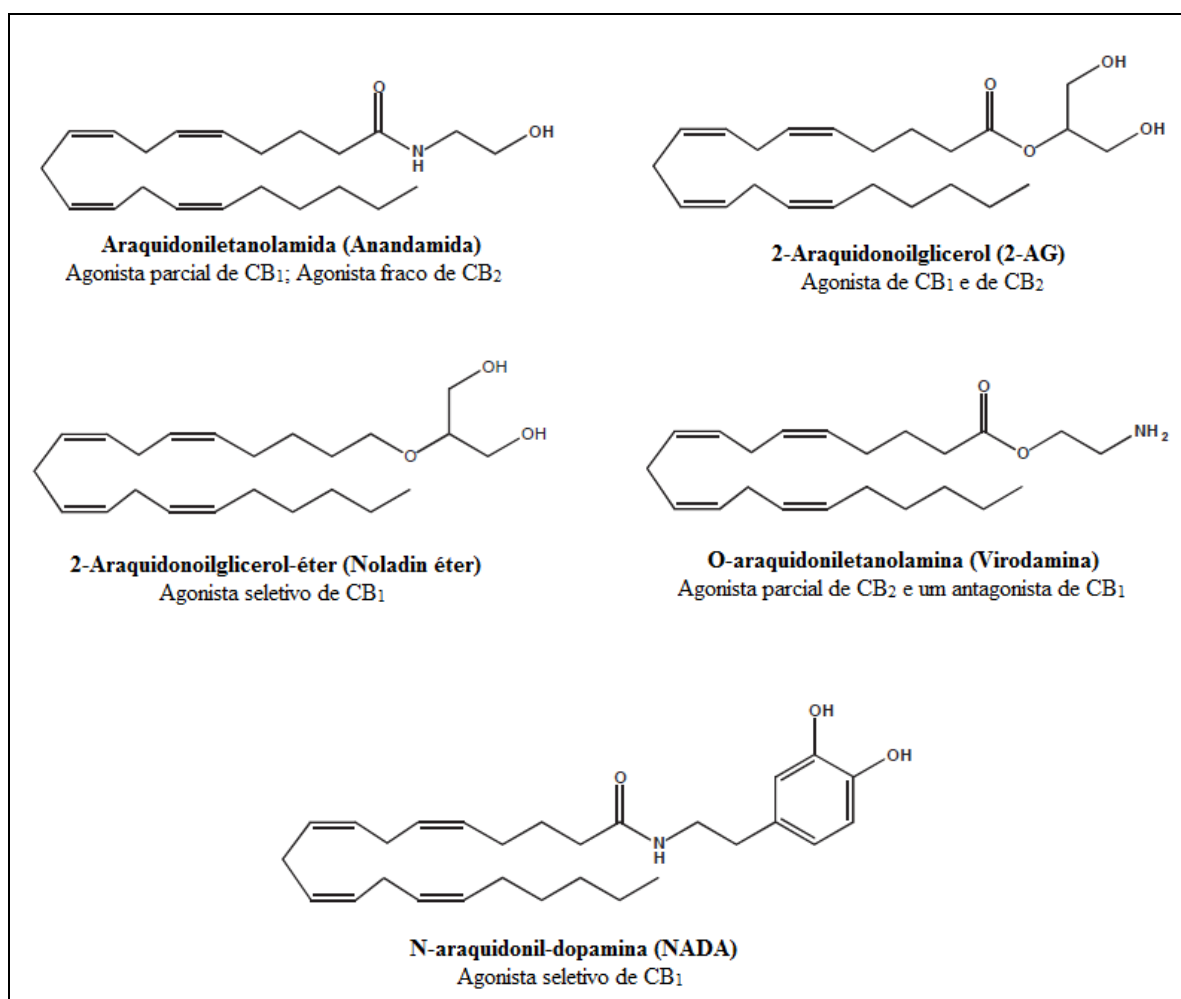


Figura 13: Estruturas químicas dos principais endocanabinóides e suas propriedades funcionais e de ligação aos receptores canabinóides

Fonte: Adaptado de BISOGNO, 2005.

O araquidoniletanolamida, também chamado de anandamida, foi o primeiro composto endógeno isolado do cérebro de suínos em 1992 (FRIDE, 2002). A substância é uma etanolamida derivada do ácido araquidônico e apesar de sua estrutura ser diferente de outros canabinóides naturais, liga-se com afinidade moderada e interage especificamente com os receptores canabinóides, comportando-se como um agonista parcial de receptores CB₁ e como um agonista mais fraco para receptores CB₂ (DEVANE *et al.*, 1992).

O 2-araquidonilglicerol (2-AG) é um éster derivado do ácido araquidônico com glicerol e foi isolado em 1995. O composto consiste no principal canabinóide endógeno encontrado no cérebro, sendo sua concentração 200 vezes maior do que a concentração de anandamida (FRIDE, 2002). O 2-AG é um agonista tanto para os receptores CB₁ quanto para os receptores CB₂, apresentando maior atividade nesses receptores (HOWLET *et al.*, 2002).

O 2-araquidonoilglicerol-éter (noladin éter) é um éter do ácido araquidônico e foi isolado mais recentemente, em 2001, e é um agonista seletivo dos receptores CB₁ (FRIDE, 2002). Outros isolamentos recentes foram do O-araquidonil-etanolamina (virodamina), que atua como um agonista parcial dos receptores CB₂ e um antagonista dos receptores CB₁ e a N-araquidonil-dopamina (NADA) atua como um agonista seletivo dos receptores CB₁ (BISOGNO *et al.*, 2005).

Outros compostos conhecidos são homo- γ -linoleniletanolamina e o docosatetraeniletanolamida, ambos produzidos em neurônios e ligantes de receptores CB₁ (BISOGNO *et al.*, 2005).

Apesar da diferença entre as concentrações dos endocanabinóides no tecido nervoso, a distribuição destes por estes tecidos é bastante similar, pois ambos são encontrados em maiores concentrações no tronco encefálico, estriado e hipocampo e em níveis menores no córtex, diencéfalo e cerebelo, não mostrando aparente correlação com a distribuição dos receptores canabinóides no tecido nervos (FRIDE, 2002).

Os endocanabinóides são sintetizados e liberados a partir de células de um modo dependente do estímulo por clivagem de precursores lipídicos da membrana. Os compostos são liberados por neurônios pós-sinápticos após uma estimulação e agem nos receptores canabinóides de neurônios pré-sinápticos. Após a estimulação neuronal, os endocanabinóides são rapidamente desativados através de um mecanismo mediado por transportador, submetidos a recaptção seguido por hidrólise enzimática, o que permite que esses compostos atuem principalmente em locais próximos aos seus locais de síntese, ligando-se a receptores específicos de células vizinhas (GIUFFRIDA *et al.*, 2001; FRIDE, 2002).

Os compostos endocanabinóides exercem vários efeitos centrais pela ativação dos receptores CB₁ e simulam vários efeitos farmacológicos dos canabinóides exógenos, como o Δ^9 -THC, inclusive a inibição da adenilato ciclase, a inibição dos canais de Ca⁺² e K⁺, a analgesia e a hipotermia por transdução do sinal via acoplamento a proteína G (GOODMAN & GILMAN, 2012).

4.3.2.3. Mecanismo de ação

Receptores canabinóides e ligantes canabinóides endógenos constituem o chamado sistema endocanabinóide que exerce um mecanismo de ação específico, produzindo importantes respostas fisiológicas no organismo.

O mecanismo de ação desses receptores envolve vias com participação da proteína G_{i/o} exercem diferentes efeitos fisiológicos no organismo (Figura 14) pela inibição da adenilato ciclase (AC), com consequente redução dos níveis intracelulares de AMPc; pela ativação de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK); inibição de canais de cálcio (Ca⁺²) dependentes de voltagem e estimulação da canais de potássio (K⁺), provocando uma diminuição do influxo de Ca⁺² e aumento do efluxo de K⁺ (CHILDERS & BREIVOGEL, 1998; DiMARZO *et al.*, 1998).

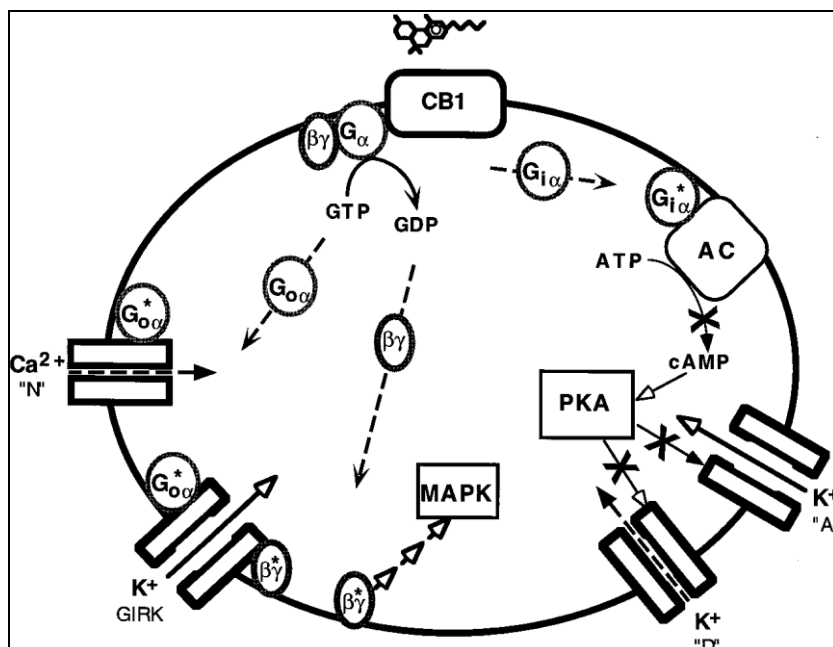


Figura 14: Mecanismos de transdução de sinal de receptores canabinóides. Agonistas se ligam ao receptor canabinóide, ativando a proteína G ($G_{i\alpha}$, $G_{o\alpha}$ e $\beta\gamma$), que atuam em efetores variados, como AC, canais de Ca^{2+} , canais de K^+ e MAPK. A inibição da AC e a diminuição dos níveis de AMPc reduzem a ativação de proteínas quinases dependentes de AMPc (PKA), levando a uma diminuição da fosforilação de canais de K^+ . Os efeitos estimuladores são mostrados por setas abertas e efeitos inibitórios por setas preenchidas. Os estados 'aberto' ou 'fechado' dos canais e os "X" sobre algumas setas refletem o efeito final dos agonistas canabinóides.

Fonte: Adaptado de CHILDERS & BREIVOGEL, 1998.

4.4. DADOS TOXICOLÓGICOS

A ativação do sistema canabinóide e os estímulos que geram respostas fisiológicas pela presença de compostos canabinóides provocam uma variedade de reações tóxicas no organismo de maneira complexa e dependente da dose. Além disso, os efeitos também variam de acordo com a via de administração, as condições de uso, a experiência do usuário e a susceptibilidade aos efeitos psicoativos (GOODMAN & GILMAN, 2012).

O consumo da *Cannabis sativa* e de seu principal componente psicoativo, Δ^9 -THC, é responsável por inúmeras reações tóxicas no organismo que podem ser de caráter agudo, que ocorrem poucas horas depois do seu consumo, ou crônico, que surgem após o uso contínuo da droga por semanas, meses ou anos. Reações físicas e psíquicas podem

ocorrem, provocando alterações fisiológicas no organismo de diferentes usuários (Tabela 2). No entanto, não existem relatos de casos fatais por toxicidade por canabinóides em humanos, apesar de efeitos na circulação provocados pelo Δ^9 -THC serem responsáveis pelo desencadeamento de casos de infarto (GROTENHERMEN, 2003).

As reações tóxicas provocadas principalmente pelo Δ^9 -THC são os principais motivos para uma maior cautela acerca do uso terapêutico de tais compostos ao redor do mundo. O efeito psicoativo provocado pelo ativo é determinante na classificação da substância como droga de abuso e na problemática social do uso abusivo da droga frente à possibilidade do seu uso terapêutico.

Tabela 2: Efeitos fisiológicos do Δ^9 -THC

SISTEMAS DO CORPO	EFEITOS
Psique e Percepção	Fadiga, euforia, aumento do bem-estar, disforia, ansiedade, redução da ansiedade, despersonalização, aumento da percepção sensorial, experiência sexual intensificada, alucinações, alteração da percepção do tempo, agravamento de estados psicóticos, sonolência.
Cognição e Desempenho Psicomotor	Pensamento fragmentado, aumento da criatividade, distúrbios de memória, andar instável, ataxia, fala arrastada, fraqueza, deterioração ou melhoria da coordenação motora.
Sistema Nervoso	Analgesia, relaxamento muscular, estímulo do apetite, vômitos, efeitos antieméticos, neuroproteção em isquemias e hipóxia.
Temperatura Corporal	Diminuição da temperatura corporal.
Sistema Cardiovascular	Taquicardia, atividade cardíaca aumentada, aumento da produção, aumento da demanda de oxigênio, vasodilatação, hipotensão ortostática, hipertensão (em posição horizontal), inibição da agregação plaquetária.
Olhos	Hiperemia conjuntival, redução do fluxo lacrimal, diminuição da pressão intraocular.
Sistema Respiratório	Broncodilatação.
Trato Gastrointestinal	Hipossalivação e boca seca, atividade intestinal reduzida e esvaziamento gástrico retardado.
Sistema Hormonal	Influência sobre o hormônio luteinizante, hormônio folículo-estimulante, testosterona, prolactina, somatotropina, hormônio estimulante da tireóide, metabolismo da glicose, redução da contagem e da motilidade dos espermatozoides, distúrbio do ciclo menstrual e supressão da ovulação.
Sistema Imunológico	Comprometimento da imunidade mediada por células e imunidade humoral, estimulação imunológica, efeitos anti-inflamatórios e antialérgicos.
Desenvolvimento Fetal	Retardo do crescimento, comprometimento do desenvolvimento cerebral fetal e pós-natal, comprometimento das funções cognitivas.
Material Genético e Câncer	Atividade antineoplásica, inibição da síntese de DNA, RNA e proteínas.

Fonte: Adaptado de GROTENHERMEN, 2003.

4.4.1. Toxicidade aguda

O consumo de *Cannabis* e os efeitos agudos provocados pela droga incluem alterações de humor, do comportamento, da percepção e da motivação; redução do tempo de reação, das funções cognitivas, da memória, aprendizagem e concentração; sensação de dilatação do tempo; alterações no movimento e redução da coordenação; a consciência corporal aumentada; euforia; disforia; sonolência; boca seca; hiperemia conjuntival (olhos vermelhos); taquicardia e modulação imunológica (HOLLISTER, 1986). Os efeitos variam com a dose administrada, mas geralmente duram aproximadamente 2 horas (GOODMAN & GILMAN, 2012).

Segundo o Instituto Medicinal Social e de Criminologia de São Paulo – IMESC – a droga pode provocar, inicialmente, sensações desagradáveis em seus usuários o que é conhecido como a “má viagem”, com a sensação de angústia, medo, tremores e suor, muito comum devido à característica psicoativa do Δ^9 -THC. Além disso, pode ocorrer o “alto” ou “barato” da maconha, gerando sensações agradáveis também provocados pelos efeitos psíquicos da droga no cérebro de seus usuários, como calma, relaxamento, diminuição da fadiga e vontade incontrolável de rir.

Efeitos físicos agudos são provocados pela droga e ocorre pouco tempo depois do seu consumo, provocando, principalmente, efeitos fisiológicos sobre o fluxo sanguíneo cerebral, do coração, dos pulmões e dos olhos (McGUIGAN, 2010). Segundo o IMESC, olhos avermelhados, boca seca e taquicardia (60-80 batimentos por minuto podem chegar a 120-140, ou mais, batimentos por minuto) são os principais efeitos descritos.

O uso de Δ^9 -THC aumenta o fluxo sanguíneo cerebral em determinadas regiões, como em áreas do córtex frontal (relacionada ao comportamento e memória); insula (monitora as emoções); giro cingulado (coordena emoções, comportamentos e sensações) e regiões subcorticais (realiza a mediação das emoções com o organismo como um todo) de 30 a 60 minutos após o seu consumo e o efeito continua por no mínimo 120 minutos (MCGUIGAN, 2010).

Efeitos cardiovasculares também são observados em usuário da *Cannabis*, como o aumento da frequência cardíaca, aumento do débito cardíaco com uma maior demanda de oxigênio e a diminuição da resistência vascular. Além disso, a diminuição do tônus vascular pode provocar hipotensão ortostática, tontura e desmaio (GROTHENHERMEN, 2003; McGUIGAN, 2010).

O uso da maconha pode provocar também um aumento significativo na condutância das vias respiratórias em 30 minutos, atingindo o pico em 3 horas, com um efeito de duração de 4 a 6 horas. Além disso, provoca efeitos oculares, como a hiperemia conjutival e a diminuição da pressão intraocular (McGUIGAN, 2010).

Alterações comportamentais, como tontura e fome exagerada são comuns após o uso da *Cannabis*. Doses reduzidas da droga provocam ações sobre o SNC que incluem euforia, sensação de relaxamento, percepção sensorial elevada, confusão temporal (desaceleração do tempo), prejuízos da memória, do aprendizado e da atividade motora do usuário (RANG *et al.*, 2007; McGUIGAN, 2010). Doses elevadas podem provocar delírios, distorções, alucinações, despersonalização, psicose tóxica, agitação e confusão (GRAEFF, 1989). Há relatos de que reações como pânico, ansiedade, disforia, alucinações ou mesmo psicoses agudas são mais comuns quando utilizadas oralmente e em doses altas (GOODMAN & GILMAN, 2012).

As alterações de humor dependem da experiência dos usuários da droga. Podem ocorrer quadros de euforia inicial seguida de sonolência ou ainda de disforia, principalmente quando a droga é ingerida oralmente. Esses efeitos comportamentais são mediados pelos receptores canabinóides (BREIVOGEL E CHILDERS, 1998).

Outros efeitos como diminuição da coordenação motora, perda de força muscular, instabilidade nas mãos, letargia, sedação, hipotensão postural, incapacidade de concentração e reflexos alterados também podem ser observados em usuários da maconha (McGUIGAN, 2010).

Existem estudos que sugerem uma relação entre o uso precoce de maconha e o um maior risco de desenvolvimento de esquizofrenia, bem como quadros de psicose em pacientes esquizofrênicos. (GOODMAN & GILMAN, 2012).

4.4.2. Toxicidade crônica

Ao contrário dos efeitos agudos, pouco se conhece sobre os efeitos crônicos provocados pelo uso contínuo da *Cannabis*.

Segundo o IMESC, o uso contínuo da *Cannabis* pode afetar os pulmões, provocando bronquite e asma em seus usuários, comprometendo a função do epitélio pulmonar. Associações entre o uso de maconha e o câncer de pulmão não são, necessariamente, relações de causa e consequência devido ao uso, geralmente, concomitante da droga, do tabaco e de álcool, gerando dúvidas quanto a real causa do aparecimento da doença (McGUIGAN, 2010).

O uso crônico da droga também pode provocar alterações no sistema ocular, como lacrimejamento, fotofobia e reação lenta das pupilas, diplopia, nistágmo e blefaroespasmos (GREEN, 1998).

Além disso, ainda segundo o IMESC, a droga tem uma grande influência sobre os níveis hormonais. O uso crônico da maconha reduz de 50% a 60% a quantidade de testosterona no organismo, reduzindo o número de espermatozoides, podendo levar a infertilidade. Em mulheres, casos de menstruação anormal e diminuição da ovulação também são comuns em usuárias crônicas. O uso da *Cannabis* durante a gravidez pode afetar o peso e tamanho das crianças e dificultar o trabalho de parto, mas não causa malformação fetal (McGUIGAN, 2010).

Existem estudos em animais que demonstram a supressão de esteroides gonadais, hormônio do crescimento, prolactina, hormônio da tireóide e alterações da atividade do hipotálamo (BROWN & DOBS, 2002).

Os canabinóides também podem afetar o sistema imunitário dos usuários através da modulação imunológica secundária (macrófagos, linfócitos T e B e citocinas), tornando-os susceptíveis a infecções e tumores, apesar de nenhuma alteração mais grave ter sido identificada (CABRAL, 2001; McGUIGAN, 2010).

Os efeitos psíquicos provocados no organismo pelo uso a longo prazo da droga incluem a redução na capacidade de aprendizagem e memorização; déficits na cognição e amotivação, com quadros de apatia, baixo rendimento e falta de energia, podendo ser associada a depressão (McGUIGAN, 2010).

4.5. USO TERAPÊUTICO

O uso terapêutico dos canabinóides é um tema muito controverso e polêmico. Apesar de suas propriedades farmacológicas, dos diversos estudos e dos ensaios clinicamente comprovados acerca de suas aplicações terapêuticas, estes compostos apresentam também inúmeros efeitos tóxicos e psicotrópicos, o que dificulta a sua utilização em diversos países pelo mundo.

Apesar das características psicoativas da *Cannabis sativa* e de sua classificação como droga de abuso, os compostos canabinóides que a constitui estão sendo amplamente estudados por seus potenciais farmacológicos, tornando-se uma importante alternativa terapêutica, ainda pouco explorada.

O Δ^9 -THC é o composto mais enfatizado neste trabalho por ser a substância que mais apresenta efeitos farmacológicos e que produz benefícios medicinais característicos da *Cannabis*, apesar de suas propriedades psicotrópicas (GROTENHERMEN, 2003; GOODMAN & GILMAN, 2012). Além do composto psicoativo, seus metabólitos, o CBD, o CBN, vários análogos sintéticos de canabinóides e compostos endocanabinóides também possuem propriedades terapêuticas e são, cada vez mais, investigados clinicamente.

Apesar dos efeitos farmacológicos dos endocanabinóides serem muito semelhantes, não são idênticos aos efeitos provocados por compostos presentes na planta e por canabinóides sintéticos que se ligam a receptores específicos e são largamente investigados (FRIDE, 2002).

A *Cannabis sativa* tem sido amplamente estudada por suas propriedades farmacológicas e por sua importância medicinal. Pesquisas nas áreas química e farmacológica têm proporcionado importantes avanços na descoberta de propriedades terapêuticas intrínsecas aos compostos canabinóides, bem como o uso desses ativos puros (naturais ou sintéticos), com composição, estabilidade e dose conhecidas e preestabelecidas clinicamente.

Dentre as diversas indicações, a *Cannabis* tem ação como analgésico em dores neuropáticas crônicas, antiemético no tratamento quimioterápico, estimulante de apetite em quadros de anorexia e AIDS, relaxante muscular na esclerose múltipla, na diminuição da pressão intraocular no glaucoma, como broncodilatador na asma, na síndrome de Tourette, neuroprotetores na isquemia e hipóxia, por seus efeitos antineoplásicos, bem como por suas propriedades ansiolíticas, antiepiléticas e hipnóticas (ROBSON, 2001; IVERSEN, 2003).

Em consequência do uso desses compostos, entretanto, podem ocorrer diversas reações adversas em seus usuários, o que divide opiniões acerca da sua eficácia e segurança no uso terapêutico. Tais efeitos são dependentes da quantidade, da via de administração, do tempo de exposição e da susceptibilidade dos pacientes.

Devido aos efeitos provocados sobre o SNC e a circulação dos seus usuários, quando receptores CB₁ são ativados, agonistas seletivos de receptores CB₂ também se tornaram importantes alvos de pesquisas por suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antineoplásicas (GROTENHERMEN, 2003).

Dentre essas diversas utilidades terapêuticas, os compostos canabinóides estão sendo pesquisados, principalmente, para algumas indicações que produzem resultados benéficos comprovados clinicamente ou, ainda, relativamente bem confirmados em ensaios clínicos. Dentre elas, as propriedades antieméticas em tratamentos quimioterápicos, estimulantes de apetite para pacientes com AIDS, analgésicos em quadros de dores crônicas, antiespasmódicos na esclerose múltipla e redutores da pressão intraocular para casos de glaucoma serão abordadas adiante.

4.5.1. Antiemético

Tratamentos quimioterápicos são geralmente seguidos por reações adversas como náuseas e vômitos. Dessa forma, pacientes se utilizam cada vez mais de medicamentos antieméticos como coadjuvantes na terapia farmacológica contra o câncer.

Uma das principais aplicações terapêuticas da *Cannabis sativa* e dos seus canabinóides, portanto, refere-se ao seu uso como antiemético no tratamento de pacientes quimioterápicos, possibilitando a ampliação do arsenal terapêutico necessário à melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

Um estudo com Δ^9 -THC oral comparado com placebo, randomizado e duplo-cego foi realizado por Sallan *et al.* (1975) e demonstrou uma maior eficácia do ativo canabinóide oral, quando comparado com os placebos, no controle da êmese e da náusea em pacientes submetidos a tratamentos quimioterápicos. Alguns efeitos tóxicos, como sonolência, distorção visual, alucinações e depressão, foram notados.

Outros estudos foram realizados ao longo dos anos. Lucas e Laszlo (1980) demonstraram a eficácia do Δ^9 -THC como um antiemético útil em pacientes quimioterápicos, suprimindo, total ou parcialmente, quadros de náuseas e vômitos refratários aos agentes antieméticos comumente usados 72% dos pacientes.

De acordo com estudos randomizados realizados por Tramèr *et al.* (2001), envolvendo 1366 pacientes e, nos quais foram feitas 30 comparações da *Cannabis* com placebo e medicamentos antieméticos, foram demonstrados que os canabinóides agem com uma maior eficácia como agentes antieméticos, confirmando estudos anteriores. Nesses estudos foram testados nabilone oral, dronabinol oral e levonantradol intramuscular e não foi utilizado *Cannabis* fumada. Como resultado, demonstrou-se que os canabinóides foram mais eficazes quando comparados com a proclorperazina, metoclopramida, clorpromazina, tietilperazina, haloperidol, domperidona ou alizaprida.

Ainda segundo Tramèr *et al.* (2001), o uso de canabinóides como antieméticos provoca algumas reações com maior frequência, como o “alto” da *Cannabis*, sedação, sonolência e euforia, assim como efeitos adversos secundários, como tontura, disforia, depressão, alucinações, paranoia e hipotensão arterial. Apesar da preferência dos pacientes pelo tratamento com canabinóides, efeitos potencialmente graves, principalmente aqueles que afetam o SNC, podem limitar a sua utilização generalizada.

Estudos demonstraram que o Δ^9 -THC oral causa os mesmos efeitos fisiológicos da *Cannabis* fumada, apesar de atuarem com diferentes intensidades (SALLAN *et al.*, 1975). Musty e Rossi (2001) relataram, a partir de estudos clínicos realizados em seis estados americanos, a eficácia e os resultados bem sucedidos do uso da *Cannabis* no tratamento de náuseas e vômitos. Ensaio clínicos foram realizados em 748 pacientes quimioterápicos que fumaram maconha e em 345 pacientes que utilizaram Δ^9 -THC oral, experimentando um alívio nos sintomas de 10-100% e 76-88%, respectivamente (MUSTY & ROSSI, 2001).

Outra importante observação acerca da aplicação terapêutica dos canabinóides em pacientes quimioterápicos consiste na predisposição e susceptibilidade de seus usuários a apresentarem as reações adversas. Estudos indicam que devido a menor densidade de receptores CB₁ no cérebro de crianças, quando comparadas aos adultos, esses pacientes podem tolerar doses relativamente mais elevadas de Δ^8 -THC, canabinóide com menor potência psicotrópica que o Δ^9 -THC, sem apresentar efeitos adversos significativos (ABRAHAMOV *et al.*, 1995).

Os efeitos benéficos e as reações adversas do Δ^9 -THC são parcialmente equilibrados, quando administrados visando seus efeitos antieméticos, o que representa um grande avanço na terapêutica. Além disso, as reações adversas provocadas por esses compostos podem ser reduzidas pela administração simultânea de Δ^9 -THC e de CBD, devido à características antipsicóticas do CBD (ZUARDI *et al.*, 1982, 2009; IZZO *et al.*, 2009; JAMONTT *et al.*, 2010).

Canabinóides naturais ou sintéticos, como o Δ^9 -THC, o dronabinol e o nabilone, sofreram estudos clínicos para a sua aplicação em quadros de náuseas e vômitos induzida por quimioterapia, garantindo a eficácia e segurança de sua utilização terapêutica (PENTA *et al.*, 1981).

Atualmente, o nabilone é um canabinóide sintético aprovado pelo *Food and Drugs Administration* (FDA), sendo utilizado como antiemético alternativo ao tratamento de pacientes quimioterápicos (EINHORN *et al.*, 1981).

4.5.2. Estimulante de apetite

Outro efeito terapêutico já estabelecido e comprovado clinicamente é como estimulante de apetite em pacientes com AIDS e em quadros de anorexia, para os quais existem medicamentos aprovados e em uso em diferentes países.

Sabe-se que pacientes portadores de AIDS possuem uma maior predisposição a quadros de perda de peso e anorexia severa, o que reafirma a importância de terapias alternativas às terapias tradicionais que muitas vezes não surtem respostas significativas nesses pacientes. Além disso, os efeitos promotores do apetite em usuários da maconha inalada consistem em um fato bem conhecido e relatado (FOLTIN *et al.*, 1988).

Segundo Foltin *et al.* (1988), a *Cannabis* sob a forma de fumo aumenta a ingestão de alimentos em quantidades de refeições diárias, sem, entretanto, elevar significativamente o nível de consumo calórico nas refeições.

O uso terapêutico da *Cannabis* e de compostos canabinóides e os resultados satisfatórios quando utilizados como estimulantes de apetite, melhoram o estado nutricional e a qualidade de vida desses pacientes, além de outros sintomas como o humor e diminuição de náuseas de seus usuários (BEAL *et al.*, 1995).

Um estudo realizado por Haney *et al.* (2005) comparou *Cannabis*, dronabinol oral e placebo, administrados em ordem aleatória e em diferentes doses. O ensaio demonstra que para fumantes mais experientes da maconha e com perda significativa de massa muscular, tanto a *Cannabis* fumada quanto o dronabinol oral em menores doses podem produzir aumentos significativos e comparáveis na ingestão de alimentos por parte dos usuários, sem provocar os principais efeitos adversos. Entretanto, altas doses de dronabinol oral foram mal toleradas, produzindo efeitos adversos, como dores de cabeça, náuseas, diarreia e intoxicação.

Ensaio clínico controlado com o análogo sintético do Δ^9 -THC, dronabinol, sintetizado nos EUA durante os anos 70, mostraram efeitos benéficos significativos para tais indicações e já foi aprovado pela FDA, sendo utilizado como terapia farmacológica em alguns países na Europa e nos EUA (BEAL *et al.*, 1995; IVERSEN, 2003; GROTENHERMEN, 2004).

4.5.3. Analgésico

Segundo a *International Association for the Study of Pain (IASP)*, “dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou relacionada a lesão real ou potencial dos tecidos”. A dor crônica tem duração prolongada, podendo afetar as condições físicas, psicológicas e comportamentais dos pacientes, atingindo entre 7 e 40% da população mundial, de acordo com a Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED).

Apesar da ampla gama de medicamentos para pacientes que sofrem de dores crônicas, alternativas medicamentosas são necessárias a fim de garantir o controle da dor e a melhoria da qualidade de vida desses pacientes. Dessa forma, a atuação dos compostos canabinóides nesses quadros clínicos passou a ser explorada. A atividade analgésica dos compostos que compõem a *Cannabis* em quadros de dores crônicas consiste em uma aplicação relativamente bem confirmada em pesquisas e ensaios clínicos.

Compostos como o Δ^9 -THC, o dronabinol e o nabilone, atualmente aprovados nos EUA, Reino Unido e em outros países para o uso como antiemético e estimulante de apetite, são submetidos a ensaios clínicos randomizados para a sua utilização no tratamento da dor.

Um dos primeiros compostos a base de *Cannabis* aprovado no mundo, o Sativex[®], foi desenvolvido pela *GW Pharmaceuticals* e submetido a desenvolvimento clínico para ser aprovado como medicamento sob prescrição médica. Aprovado no Canadá em 2005 para o tratamento de dor neuropática em esclerose múltipla e, em 2007, para dores oncológicas consiste em um spray bucal com proporções iguais de THC (agonista parcial do receptor CB₁) e CBD (não psicotrópico e antagonista do receptor CB₁), o medicamento tem demonstrado segurança e eficácia no tratamento de dores neuropáticas periféricas, artrite reumatoide, esclerose múltipla e dores oncológicas (RUSSO, 2008; BONFÁ *et al.*, 2008).

O uso milenar da *Cannabis sativa L.* como analgésico em dores de cabeça, enxaquecas e dores neuropáticas confirma a indicação dos canabinóides no tratamento de dores crônicas desde a antiguidade (RUSSO, 1998).

Ensaios randomizados controlados demonstram que a ação analgésica do Δ^9 -THC é dose-dependente e significativamente superior ao placebo, sendo o pico alcançado em aproximadamente 5 horas. Efeitos adversos também são descritos como dose-dependentes nesses estudos e pacientes relatam a ocorrência de fala arrastada, sedação, confusão mental, visão turva, tonturas e ataxia (ROBSON, 2001).

Campbell *et al.* (2001) revisaram 9 de 20 ensaios clínicos randomizados. Um total de 222 pacientes em condições de dor crônica oncológica (5 ensaios), dor crônica não oncológica (2 ensaios) e dor aguda pós-operatória (2 ensaios) foram analisados e concluiu-se que o efeito analgésico dos canabinóides são tão eficazes quanto os efeitos da codeína e os efeitos adversos agem, principalmente, sobre o SNC.

Tais efeitos inviabilizam o uso desses compostos em quadros de dores agudas e limitam sua indicação para o tratamento de dores neuropáticas e crônicas, sendo necessários mais estudos clínicos para a comprovação de suas propriedades analgésicas (CAMPBELL *et al.*, 2001).

Diversos estudos mostraram os efeitos analgésicos do Δ^9 -THC, bem como a limitação do seu uso devido aos efeitos adversos provocados por essas substâncias, como sedação, tonturas, ataxia, visão turva, taquicardia, distúrbios psicológicos (ansiedade, medo, estados de pânico), o que confirma a inviabilidade da utilização desses compostos em quadros agudos de dor, porém, apresentando uma possível alternativa para o tratamento de pacientes crônicos que não respondem aos medicamentos convencionais.

Outro ensaio randomizado e duplo-cego, controlado por placebo e realizado por Wade *et al.* (2003) relata a eficácia da associação do Δ^9 -THC e do CBD nos sintomas da esclerose múltipla, inclusive no tratamento de dores, apresentando resultados significativamente superiores aos do placebo empregados no estudo. Resultados positivos no alívio da dor, bem como nos espasmos musculares de pacientes com esclerose múltipla, indicam melhoras dos sintomas neurogênicos que não respondem aos tratamentos convencionais, apesar de apresentarem também reações adversas, como intoxicação com a dose inicial de THC e hipotensão transitória que podem ser previsíveis e bem toleradas.

O uso medicinal do Sativex[®] apresenta menos efeitos adversos. A redução de efeitos secundários pode ocorrer devido ao bloqueio do Δ^9 -THC pelo CBD e do efeito antagonista entre esses canabinóides (ZUARDI *et al.*, 1982, 2009; IZZO *et al.*, 2009). O canabidiol modula o efeito do Δ^9 -THC, gerando menos ansiedade e agindo por um tempo maior (KARNIOL & CARLINI, 1973).

Além disso, ensaios clínicos são realizados com nabilone e com outros canabinóides sintéticos por via oral e sublingual, a fim de avaliar a eficácia e a segurança desses compostos no tratamento de dores secundárias a esclerose múltipla, lesão do plexo braquial, dor ciática, neuralgia do trigêmeo, dor orofacial e neuropatia periférica (BONFÁ *et al.*, 2008).

Diversos estudos clínicos relatam a eficácia e a segurança do uso de canabinóides como analgésicos. Em geral, esses compostos têm sido bem tolerados farmacologicamente por pacientes em quadros de dores crônicas e não têm apresentado efeitos adversos significativos, o que ressalta a importância da perspectiva terapêutica desses compostos no tratamento da dor.

4.5.4. Antiespasmódico

A contração involuntária dos músculos ou espasmo muscular pode ser sinal de sobrecarga ou estresse muscular. Pacientes com esclerose múltipla podem apresentar diferentes sintomas, incluindo os espasmos musculares que podem ser amenizados com a utilização de canabinóides. A utilização da *Cannabis sativa L.* no controle de espasmos musculares, tremores e dores neuropáticas, sintomas conhecidos desta patologia, é conhecida desde o século XIX (ROBSON, 2001).

A espasticidade, condição neurológica comum em pacientes com esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, paralisia cerebral ou a medula espinhal lesionada, foi observada em estudos com animais, sugerindo um efeito inibitório do Δ^9 -THC sobre os seus reflexos. Existem relatos da melhora da condição espasmódica de alguns pacientes após o consumo de *Cannabis*. Um experimento utilizando doses de 5 mg ou de 10 mg de THC ou placebo, apresentando resultados positivos na redução de espasmos em pacientes com esclerose múltipla (PETRO & ELLENBERGER, 1981).

Um estudo realizado com 112 pacientes com esclerose múltipla, 53 no Reino Unido e 59 nos EUA, através de um questionário sobre o uso de *Cannabis* para tratar a patologia demonstrou a eficácia da droga para o tratamento sintomático da doença. Relatou-se a melhora de sintomas como a espasticidade, dor crônica das extremidades, tremores, estados de fadiga, visão dupla, disfunção sexual, intestinal e disfunções de bexiga, visão turva, disfunção do movimento e equilíbrio e perda de memória (CONSROE *et al.*, 1997).

Um estudo randomizado e controlado com placebo sobre o efeito benéfico da mistura de Δ^9 -THC e do CBD no tratamento sintomático da esclerose múltipla foi realizado por Wade *et al.* (2003), obtendo-se resultados positivos, como o controle de espasmos musculares, controle da bexiga, espasticidade, bem como o grande alívio da dor, sendo os efeitos adversos previsíveis e bem tolerados, confirmando os resultados obtidos por Consroe *et al.* (1997).

É notável, portanto, a efetividade da administração de canabinóides em pacientes com esclerose múltipla e no tratamento dos principais sintomas provocados pela doença. Apesar disso, são necessários mais estudos acerca deste benefício, a fim de comprovar experimentalmente essa indicação terapêutica.

4.5.5. Diminuição da Pressão Intraocular

O glaucoma é uma doença causada pela lesão do nervo óptico devido, entre outros fatores, ao aumento da pressão intraocular, sendo uma das causas mais comuns de cegueira no mundo ocidental (ROBSON, 2001).

Apesar de existirem tratamentos disponíveis para redução da pressão intraocular, alguns indivíduos não respondem bem ao tratamento ou não o toleram devido aos efeitos adversos provocados. Nessas situações, paciente com glaucoma pode procurar terapias alternativas.

O uso da *Cannabis* é capaz de reduzir essa pressão intraocular em 60-65% dos pacientes com glaucoma após aproximadamente 15 minutos após o consumo da droga e seus efeitos apresentam uma duração de cerca de 4 a 5 horas (FLOM *et al.*, 1975; HOLLISTER, 1986).

Além da curta duração, os efeitos colaterais também são um problema para o uso da *Cannabis* para tal finalidade. Os efeitos adversos ainda são incertos e o uso contínuo da droga pode conduzir a substanciais efeitos tóxicos, o que inviabiliza o uso da maconha fumada (GREEN, 1998; ROBSON, 2001).

Efeitos que alteram o humor, equilíbrio, movimento, cognição, provocam taquicardia, entre outros fatores, e provocam danos pulmonares devido a administração da droga através do fumo são bem estabelecidos e limitam o seu uso terapêutico (GREEN, 1998).

O mecanismo pelo qual a *Cannabis* reduz a pressão intraocular ainda não é bem compreendido, sendo necessários mais estudos para o entendimento dessa indicação, bem como dos seus efeitos adversos sob o organismo.

De acordo com Jampel (2009), vias de administrações alternativas para o tratamento de glaucoma também são necessárias, como, por exemplo, a via oral, sublingual ou oftalmológica, que evitam os danos causados pelo cigarro de maconha. Entretanto, tais vias ainda não são viáveis devido aos efeitos secundários sistêmicos ou pelas características lipossolúveis dos canabinóides, sendo necessário, portanto, mais estudos clínicos nessa área de atuação.

4.6. PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Devido aos efeitos tóxicos provocados pela *Cannabis*, principalmente pelos seus efeitos perturbadores sobre o SNC, a droga continua sendo rigorosamente controlada, mesmo em países que a utilizam como terapia medicamentosa. Agências governamentais são responsáveis pelo controle do uso e dispensação da *Cannabis* medicinal para uso terapêutico.

Para o cultivo e produção da planta para fins terapêuticos as empresas farmacêuticas devem obter uma licença e controlar o seu plantio, levando em consideração características como as condições do solo, temperatura, umidade, tempo de colheita, dentre outros fatores, para se garantir níveis de pureza em extratos de plantas iguais ou superiores aos dos canabinóides sintéticos (ROBSON, 2001).

Apesar das diferentes formas de obtenção dos canabinóides, seja por meios sintéticos ou por extração de plantas devidamente cultivadas, é essencial que esses compostos apresentem excelente pureza, estabilidade, biodisponibilidade, eficácia e segurança em pesquisas e indicações futuras.

Canabinóides psicoativos, como o Δ^9 -THC e seus derivados sintéticos, nabilone e dronabinol, possuem importantes propriedades terapêuticas e podem ser utilizados como terapia sob rigoroso controle. Outros canabinóides não psicoativos, como o CBD e o CBC não são controlados como drogas, podendo ser prescritos como medicamentos sem licença, mas não despertam grandes interesses clínicos (HOUSE OF LORDS, 1998).

Países mais restritivos, como o Reino Unido e os mais liberais, como a Holanda, Itália, Espanha, Canadá e alguns estados da Alemanha, Austrália e EUA são adeptos ao uso medicinal da *Cannabis* e já a utilizam para tratamento sintomático de doenças crônicas sob diversas formas de apresentação e vias de administração.

Nos anos 70, surgiram os primeiros medicamentos sintéticos a partir de canabinóides, como o canadense Nabilone (Cesamet[®]) e o americano Dronabinol (Marinol[®]), com duas indicações terapêuticas: antieméticos para pacientes em tratamentos quimioterápicos e como estimulantes de apetite para quadros de anorexia associada à AIDS, ambos sob a forma de cápsulas e comercializados em diversos países, em um mercado em crescimento.

O nabilone (Figura 15), conhecido comercialmente como Cesamet[®], é um canabinóide sintético que difere do Δ^9 -THC pela presença do grupamento cetona em vez do grupo metila no anel (PENTA, 1981; EINHORN *et al.*, 1981).

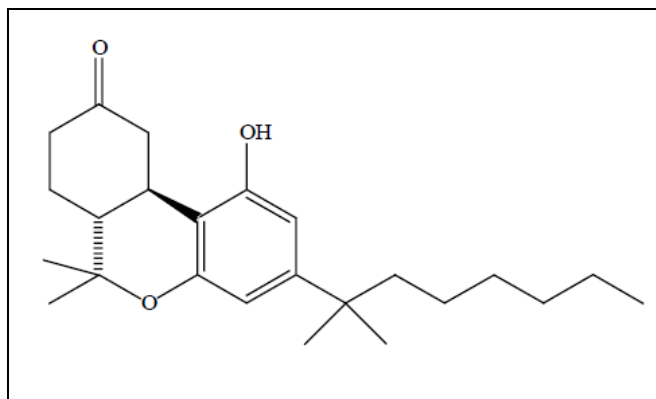


Figura 15: Estrutura química do nabilone (Cesamet®)
Fonte: RUSSO, 2008.

O medicamento apresenta-se sob a forma de cápsula, sendo administrado por via oral. A droga é absorvida pelo trato gastrointestinal, amplamente distribuída pelos tecidos e sofre metabolismo rápido. A sua meia-vida é de aproximadamente 2 horas, exercendo seu efeito farmacológico dentro de 60 a 90 minutos após a sua administração e seus efeitos podem durar de 8 a 12 horas devido à presença de metabólitos (EINHORN *et al.*, 1981; GROTENHERMAN, 2003; GREEN & DE-VRIES, 2010).

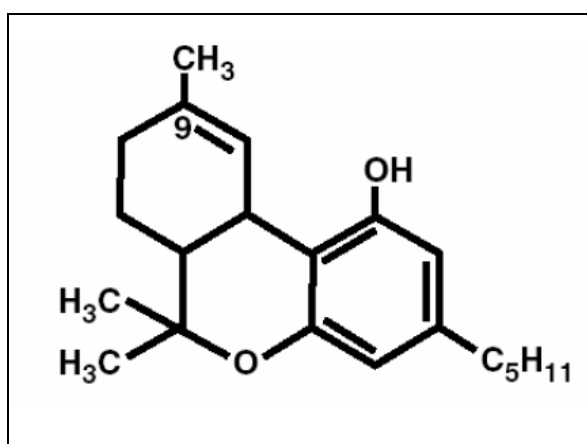
Nabilone tem uma biodisponibilidade superior a 90% e atinge concentrações plasmáticas máximas após 2 horas da ingestão (McGUIGAN, 2010). A eliminação do composto ocorre pela urina e pelas fezes e os seus metabólitos permanecem no plasma por períodos mais prolongados.

Estudos realizados para avaliar o nabilone compararam o composto com a proclorperazina em um ensaio clínico duplo-cego em pacientes submetidos a tratamento de quimioterapia que induzem náuseas e vômitos. Dos 113 pacientes avaliados, 80% responderam à terapia com nabilone, apresentando alívio completo ou parcial dos sintomas e efeitos adversos como sonolência, boca seca e tonturas e, em menor quantidade, casos de alucinações (3 pacientes) e hipotensão (1 paciente) que são mais frequentes nos pacientes que receberam o canabinóide, apesar deste composto ser a preferência dos pacientes (HERMAN *et al.*, 1979).

O uso de nabilone pode ser útil, também, no tratamento antiemético do câncer infantil. Ensaios duplo-cego, realizados com crianças em tratamentos quimioterápicos, apresentaram resultados positivos na redução da incidência de episódios de vômitos e náuseas. A indicação do medicamento como alternativa ao tratamento convencional para crianças pode ser recomendada com eficácia devido aos resultados significativos e à baixa ocorrência de efeitos secundários, como sonolência, tontura e alucinações (DALZELL *et al.*, 1986).

O composto canabinóide pode, portanto, ser utilizado como antiemético alternativo no tratamento sintomático de pacientes, independente da idade, resultando em significativas reduções nos episódios de náuseas e vômitos, associados aos baixos níveis de efeitos tóxicos provocados pelo medicamento.

O dronabinol (Marinol[®]) (Figura 16) é um canabinóide sintético disponível em forma de cápsula gelatinosa contendo 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg, aprovada para o uso terapêutico como antiemético no tratamento de náuseas e vômitos refratários causados por quimioterápicos e como estimulante de apetite em pacientes com anorexia induzida pela AIDS (SOLVAY PHARMACEUTICALS, 2004).



O medicamento é quase que completamente absorvido (90 a 95%) após a sua administração. Devido aos efeitos de primeira passagem, apresenta uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 10%. O dronabinol tem início de ação após 0,5 a 1 hora e sua concentração plasmática máxima ocorre de 2-3 horas após a administração do medicamento. A droga é biotransformada e eliminada pelas fezes ou pela urina (SOLVAY PHARMACEUTICALS, 2004; McGUIGAN, 2010).

Os efeitos psicoativos provocados pelo medicamento tem duração de 4 a 6 horas, mas o efeito terapêutico como estimulante de apetite pode durar até 24 horas ou mais após sua administração (SOLVAY PHARMACEUTICALS, 2004).

O dronabinol pode induzir em seus usuários taquicardia, hipotensão ortostática e síncope ao levantar-se abruptamente, além de, em doses mais elevadas, provocar alterações do humor, cognição, memória e percepção, devido a sua influência no SNC, como ocorre com outros canabinóides. A associação do dronabinol com a proclorperazina pode resultar em efeitos antieméticos sinérgico, reduzindo os efeitos tóxicos de cada composto (SOLVAY PHARMACEUTICALS, 2004).

Estudos randomizados, duplo-cego e utilizando-se dronabinol em comparação com placebo avaliaram os efeitos do medicamento sobre o apetite, peso, humor e náuseas de pacientes com anorexia associada a AIDS. O uso de dronabinol resultou em um aumento significativo da melhora do apetite desses pacientes (SOLVAY PHARMACEUTICALS, 2004).

Não existem ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de dronabinol em pacientes oncológicos com anorexia ou em pacientes pediátricos com anorexia associada à AIDS, mas mostrou grande eficácia em ensaios controlados com placebo em pacientes adultos com AIDS (SOLVAY PHARMACEUTICALS, 2004; ROSA *et al.*, 2007).

A indicação do dronabinol como antiemético demonstra a eficácia desse medicamento na redução da êmese induzida pela quimioterapia e os efeitos adversos provocados pelo composto podem ser controlados pela dose administrada (SOLVAY PHARMACEUTICALS, 2004).

O canabinóide sintético é aprovado e utilizado como antiemético e estimulante de apetite em diversos países europeus e nos EUA (BEAL *et al.*, 1995; IVERSEN, 2003; GROTENHERMEN, 2004).

O primeiro medicamento a base do extrato de *Cannabis* aprovado no mundo, o *spray* oral denominado nabiximols – Sativex[®] – (Figura 17), foi desenvolvido pela indústria farmacêutica britânica *GW Pharmaceuticals*. O medicamento utiliza-se da combinação de proporções equivalentes de Δ^9 -THC e CBD, através de uma bomba de pulverização bucal, em um composto que visa, através da mistura, minimizar os efeitos psicotrópicos provocados pela droga no organismo.



Figura 17: Sativex[®], medicamento apresentado sob a forma de *spray* oral
Fonte: Disponível em: <<http://www.gwpharm.com/>>. Acesso em 30/06/13.

A presença do canabidiol (composto não psicotrópico e antagonista do receptor CB₁) é essencial para amenizar os efeitos adversos provocados pelo Δ^9 -THC (agonista parcial do receptor CB₁) sobre o SNC, reduzindo a possibilidade do uso recreativo do medicamento (ZUARDI *et al.*, 1982, 2009; IZZO *et al.*, 2009; JAMONTT *et al.*, 2010).

O medicamento tem demonstrado eficácia e segurança no tratamento de dores neuropáticas periféricas, artrite reumatoide, esclerose múltipla e dores oncológicas (RUSSO, 2008; BONFÁ *et al.*, 2008). De acordo com a *GW Pharmaceuticals*, tem demonstrado ser facilmente auto-administrado pelos pacientes e bem tolerado, apresentando eficácia nas avaliações clínicas de pacientes com dor intratável (dor neuropática crônica, dor devido a uma lesão do plexo braquial do nervo, dor neuropática periférica e dores oncológicas em fase avançada), artrite reumatoide e esclerose múltipla (problemas de bexiga, espasticidade e dores neuropáticas), sem significativos sintomas de intoxicação, como, a tolerância ou síndrome de abstinência.

Sativex[®] é indicado para a melhora dos sintomas em pacientes com moderada a grave espasticidade da esclerose múltipla, que não tenham respondido adequadamente a outros antiespasmódicos e que demonstram melhora clinicamente significativa nos sintomas relacionados com a patologia durante uma tentativa inicial de terapia, apresentando poucos efeitos adversos (GWPHARM, 2011).

A apresentação sob a forma de *spray* oral permite a dose individualizada que deve ser controlada pelo próprio paciente de acordo com a resposta terapêutica, devendo ser reduzida ou interrompida em casos de ocorrerem efeitos indesejáveis graves (BONFÁ *et al.*, 2008; GWPHARM, 2011). Da mesma forma, para minimizar a variabilidade da biodisponibilidade, o paciente deve administrar o medicamento de forma padronizada, sempre que possível, em relação à ingestão de alimento (GWPHARM, 2011).

O número de aplicações diárias deve ser de no máximo 12 pulverizações por dia, com um intervalo de 15 minutos entre as aplicações, até que o alívio dos sintomas seja alcançado (GWPHARM, 2011). Pacientes com dores oncológicas fazem em média de 8 a 12 aplicações diárias (BONFÁ *et al.*, 2008).

Esse medicamento foi aprovado no Canadá em 2005 para o tratamento de dor neuropática em esclerose múltipla e, em 2007, para dores oncológicas (RUSSO, 2008). Segundo a *GW Pharmaceuticals*, o Sativex[®] é, atualmente, aprovado em inúmeros países, como Reino Unido, Espanha, Alemanha, Dinamarca, República Checa, Suécia, Nova Zelândia e Canadá.

Doses ideais e vias de administração adequada dos canabinóides ainda não estão bem estabelecidas. O consumo da droga fumada não é viável e pode provocar muitos efeitos tóxicos no organismo dos usuários. A via oral não é a mais viável e as formas de administração através de *sprays*, comprimidos sublinguais, nebulizadores ou aerossóis podem ser promissoras e eficazes (ROBSON, 2001).

Sabe-se, também, que os efeitos adversos provocados pelos canabinóides são dependentes da dose e da susceptibilidade dos pacientes. O uso regular desses medicamentos provoca um impacto mínimo na saúde dos usuários que utilizam devidamente esses medicamentos, cujos efeitos tóxicos são mínimos quando comparados a outras terapias convencionais ou drogas atualmente legais, como álcool e tabaco, por exemplo, além de não provocar dependência física da droga.

Muitos canabinóides com potenciais terapêuticos estão sendo estudados e a identificação de receptores periféricos pode impulsionar a pesquisa por novas drogas que não atuem sobre o SNC (ROBSON, 2001).

As novas perspectivas medicamentosas no tratamento sintomático de doenças crônicas demonstram grande eficácia e a segurança necessária a melhoria da qualidade de vida desses pacientes. Esta opção de tratamento, entretanto, deve ser uma alternativa a uma terapia convencional quando esta já não produz respostas significativas nos seus usuários, devendo ser rigorosamente controlada por farmacêuticos e médicos.

5. CONCLUSÃO

Sabe-se que a *Cannabis sativa L.* é classificada como substância proscrita, sendo a droga ilícita mais consumida no mundo. Apesar de o seu consumo ser liberado em alguns países, sua ampla atuação sobre o SNC e os efeitos psicoativos intrínsecos a sua composição são determinantes para os rigorosos controles quanto à liberação e utilização da droga.

Entretanto, a *Cannabis* e os compostos canabinóides são historicamente conhecidos por suas propriedades terapêuticas, as quais vêm sendo exploradas e amplamente estudadas, sugerindo uma série de aplicabilidades dessas substâncias no tratamento dores e quadros clínicos secundários a doenças crônicas.

O uso abusivo da droga frente à possibilidade do seu uso medicinal ainda é um grande entrave na exploração dessa alternativa medicamentosa na saúde pública. A utilização da *Cannabis* para fins recreativos é fortemente repreendida pelos defensores da legalização da maconha para fins medicinais, principalmente pelos seus efeitos adversos que são mais comuns do que quando administrados terapeuticamente, quando podem ser controlados.

Dentre as principais aplicações terapêuticas, o uso em pacientes com câncer, AIDS e esclerose múltipla já é realidade em alguns países europeus, no Canadá e nos EUA. Apesar da ampla variedade de medicamentos para esses pacientes, existem casos em que o tratamento com outros compostos, comumente utilizados, não surtem os efeitos desejados, sendo necessária uma terapia alternativa.

Apesar de ainda sofrer com as dificuldades e com os preconceitos de ideologias no âmbito social e político em diversos países, a legalização da *Cannabis* para fins terapêuticos pode representar um importante avanço na medicina para tratamento de dores e patologias crônicas, se implantado sob rigoroso controle do governo e de órgãos regulamentadores responsáveis pela sua comercialização.

O estudo e o desenvolvimento de compostos canabinóides sintéticos e um maior interesse e incentivo acerca de pesquisas em psicofarmacologia são essenciais na busca pelas propriedades terapêuticas e pelo entendimento da ação desses compostos no organismo, bem como na sua aplicabilidade na saúde.

Além disso, faz-se necessário uma avaliação da relação risco-benefício para o uso medicinal dessas substâncias, bem como um maior conhecimento dos principais efeitos adversos provocados por elas, possibilitando o seu uso terapêutico de maneira eficaz e segura para os pacientes crônicos.

Além de submeter a substância sob um rigoroso controle na produção, comercialização e utilização da *Cannabis* como medicamento, deve-se realizar um amplo trabalho de conscientização com campanhas de saúde pública, informando os efeitos tóxicos provocados pelo uso da droga para fins recreativos.

A informação, o controle e a educação dos profissionais farmacêuticos, médicos, bem como da sociedade, também é necessário para o progresso na pesquisa e no controle e fiscalização de uma possível liberação da droga para uso terapêutico em âmbito global.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAMOV, A.; ABRAHAMOV, A.; MECHOULAM, R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. **Life Sciences**, v. 56, n. 23/24, p. 2097-2102, 1995.
- BAKER, D.; PRYCE, G. GIOVANNONI, G.; THOMPSON, A. J. The Therapeutic Potencial of Cannabis. **Lancet Neurology**, v. 2, p. 291–298, may. 2003.
- BALCELLS OLIVERÓ, M. Toxicología del Cannabis. In: BOBES, J.; CALAFAT, A. (Ed.). **Monografia Cannabis**. Adicciones. Vol.12, suplemento 2, 2000.
- BEAL *et al.* Dronabinol as a Treatment for Anorexia Associated with Weight Loss in Patients with AIDS. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 10, n. 2, p. 89-97, 1995.
- BISOGNO, T.; LIGRESTI, A. DI MARZO, V. The endocannabinoid signalling system: Biochemical aspects. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 81, p. 224-238, 2005.
- BONFÁ, L.; VINAGRE, R. C. O.; FIGUEIREDO, N. V. Uso de Canabinóides na Dor Crônica e em Cuidados Paliativos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 58, nº 3, p. 267-279, mai./jun. 2008.
- BRASIL. [Lei antidrogas (2006)]. Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas – SISNAD: Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, e legislação correlata – 2 ed. [recurso eletrônico] – Brasília: Câmara dos Deputados, Edições Câmara, 2012. 43p. – (Série legislação; n. 77). Disponível em <http://bd.camara.gov.br/bd/bitstream/handle/bdcamara/781/politicas_drogas_sisnad_2ed.pdf?sequence=8>. Acesso em 06/04/2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 70p., 1998. Disponível em <http://anvisa.gov.br/hotsite/cd_sngpc_old/portaria344.pdf>. Acesso em: 05/04/2013.
- BREIVOGEL, C. S.; CHILDERS, S. R. The Functional Neuroanatomy of Brain Cannabinoid Receptors. **Neurobiology of Disease**, v. 5, p. 417-431, 1998.
- BRODY, T. M. **Farmacologia Humana**. 4ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- BROWN, T. T.; DOBS, A. S. Endocrine Effects of Marijuana. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, p. 90S-96S, 2002.
- CABRAL, G. A. Marijuana and Cannabinoids: Effects on Infections, Immunity, and AIDS. **Journal of Cannabis Therapeutics**, v. 1, n. ¾, p. 61-85, 2001.
- CAMPBELL, F. A. *et al.* Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. **BMJ**, v. 323, p.1-6, 2001.

CARDIA, E.; BASTOS, F. **As Classificações das Substâncias Psicoativas no Processo de Ensino-Aprendizagem de Toxicologia e Psicofarmacologia em Ciências, Biologia e Programas de Saúde e Prevenção Educacional:** Uma Contribuição. In: IV ENCONTRO NACIONAL DE PESQUISA EM EDUCAÇÃO EM CIÊNCIAS, 4, 2003, Bauru - SP. Anais do IV Encontro Nacional de Pesquisa em Educação em Ciências em CD-ROM. Livro de Resumos do IV ENPEC. Bauru: ABRAPEC, 2003.

CARLINI, E. A. A História da Maconha no Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, n. 4, p. 314-317, 2006.

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

CARLINI, E. A.; GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R.; NAPPO, S. A. **I Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil:** estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país: 2001. São Paulo: CEBRID – Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo, 2002.

CARLINI, E. A.; NAPPO, S. A.; GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R.. Drogas Psicotrópicas – O que são e como agem. **Revista IMESC**, n. 3, p. 9-35, out. 2001.

CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. Departamento de Psicobiologia – UNIFESP/EPM. Disponível em: <<http://www.cebrid.epm.br/index.php>>. Acesso em 24/11/12.

CHILDERS, S. R.; BREIVOGEL, C. S. Cannabis and endogenous cannabinoid systems. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 51, p. 173-187, 1998.

CONSROE *et al.* The Perceived Effects of Smoked Cannabis on Patients with Multiple Sclerosis. **Eur Neurol**, v. 38, p. 44-48, 1997.

DALZELL, A. M.; BARTLETT, H.; LILLEYMAN, J. S. Nabilone: an alternative antiemetic for cancer chemotherapy. **Archives of Disease in Childhood**, v. 61, p. 502-505, 1986.

DEVANE *et al.* Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor. **Science**, v. 258, p. 1946-1949, 1992.

DEVANE, W. A.; DYSARZ III, F. A.; JOHNSON, M. R. *et al.* Determination and Characterization of a Cannabinoid Receptor in Rat Brain. **Molecular Pharmacology**, v.34, p. 605-613, 1988.

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products: a biosynthetic approach.** 2 ed. England: John Wiley & Sons, Ltd, 2002.

DiMARZO, V.; MELCK, D. BISOGNO, T.; DE PETROCELLIS, L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. **Trends Neurosci** v. 21, p. 521-528, 1998.

EINHORN, L. H.; NAGY, C.; FURNAS, B.; WILLIAMS, S. D. Nabilone: an effective antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. **J Clin Pharmacol**, v. 21, p. 64S-69S, 1981.

FERREIRA, P. E. M. S.; FERREIRA, P. S. Conceitos Fundamentais de Dependência às Drogas. In: CATALDO NETO, A.; GAUER, G. J. C.; FURTADO, N. R. (Orgs.). **Psiquiatra para Estudantes de Medicina**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2003, p. 331-336.

FLOM, M. C.; ADAMS, A. J.; JONES, R. T. Marijuana smoking and reduced pressure in human eyes: drug action or epiphenomenon? **Investigative Ophthalmology**, v.4, n. 1, p. 52-55, 1975.

FOLTIN, R. W.; FISCHMAN, M. W. BYRNE, M. F. Effects os smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. **Appetite**, v. 11, p. 1-14, 1988.

FRIDE, E. Endocannabinoids in the central nervous system – an overview. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 66, p. 221-233, 2002.

GAONI, Y.; MECHOULAM, R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. **Journal of American Chemical Society**, v. 86, n. 8, p. 1646-1647, apr. 1964.

GIUFFRIDA, A.; BELTRAMO, M. PIOMELLI, D. Mechanisms of Endocannabinoid Inactivation: Biochemistry and Pharmacology. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 298, n. 1, p. 7-14, 2001.

GONTIÈS B.; ARAÚJO, L. F. Maconha: uma perspectiva histórica, farmacológica e antropológica. **mneme – Revista de Humanidades**, v. 4, n. 7, p. 47-63, fev./mar. de 2003.

GOODMAN & GILMAN'S. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12th edition. McGraw-Hill, 2012.

GRAEFF, F.G. **Drogas psicotrópicas e seu modo de ação**. São Paulo: E.P.U., 1989.

GREEN, A. J.; DE-VRIES, K. Cannabis use in palliative care – an examination of the evidence and the implications for nurses. **Journal of Clinical Nursing**, v. 19, p. 2454-2462, 2010.

GREEN, K. Marijuana Smoking vs Cannabinoids for Glaucoma Therapy. **Arch Ophthalmol**, v. 116, p.1433-1437, 1998.

GROSS, M. Fresh Look at Potential Cannabis Therapies. **Current Biology**, v. 11, n. 23, 2001.

GROTENHERMEN, F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabis. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 42, n. 4, p. 327-360, 2003.

GROTENHERMEN, F. Pharmacology of Cannabinoids. **Neuroendocrinology Letters**, v. 25, n. 1/2, 2004.

GWPHARM. **Summary of Product Characteristics**, 2011. Disponível em <<http://www.gwpharm.com/Sativex.aspx>>. Acesso em 23/06/13.

HAMPSON, A. J.; GRIMALDI, M.; AXELROAD, J.; WINK, D. Cannabidiol and (-) Δ^9 -tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v. 95, n. 14, p. 8268-8273, jul. 1998.

HANEY, M.; RABKIN, J.; GUNDERSON, E.; FOLTIN, R. W. Dronabinol and marijuana in HIV+ marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood. **Psychopharmacology**, v. 181, p. 170-178, 2005.

HANSON, G. R.; VENTURELLI, P. J; FLECKENSTEIN, A. E. **Drugs and Society**. 10th edition. Jones and Bartlett Learning, 1995.

HERKENHAM, M. *et al.* Cannabinoid receptor localization in brain. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 87, p. 1932-1936, 1990.

HERMAN, T. S. *et al.* Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. **N Eng J Med**, v. 300, p. 1295-1297. 1979.

HOLLISTER, L. E. Health Aspect of Cannabis. **Pharmacological Reviews**, v. 38, n. 1, p. 1-20, 1986.

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.

HOUSE OF LORDS. Cannabis: The scientific and medical evidence. **Science and Technology Committee Publications**. Ninth Report, 1998. Disponível em <<http://www.parliament.the-stationery-office.co.uk/pa/ld199798/ldselect/ldsctech/151/15101.htm>>. Acesso em 26/06/13.

HOWLETT, A. C. *et al.* International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. **Pharmacol Rev**, v. 54, p. 161-202, 2002.

HOWLETT, A. C.; FLEMING, R. M. Cannabinoid inhibition of Adenylate Cyclase Pharmacology of the Response in Neuroblastoma Cell Membranes. **Molecular Pharmacology**, v. 26, p. 532-538, 1984.

IASP. Classification of Chronic Pain. Second edition. Disponível em: <http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions>. Acesso em 20/06/13.

IMESC. Disponível em: <<http://www.imesc.sp.gov.br/infodrogas/maconha.htm>>. Acesso em 15/06/13.

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

IZZO, A. A.; BORRELLI, F.; CAPASSO, R.; DiMARZO, V.; MECHOULAM, R. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 30, n° 10, p. 515-527, 2009.

JAMONTT, J. M.; MOLLEMAN, A.; PERTWEE, R. G.; PARSONS, M. E. The effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination on damage, inflammation and in vitro motility disturbances in rat colitis. **British Journal of Pharmacology**, v. 160, p. 712-723, 2010.

JAMPEL, H. Position Statement on Marijuana and the Treatment of Glaucoma. **American Glaucoma Society**, 2009. Disponível em <http://www.americanglaucomasociety.net/patients/position_statements/marijuana_glaucoma>. Acesso em: 25/06/13.

KARNIOL, I. G.; CARLINI, E. A. Pharmacological Interaction between Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. **Psychopharmacologia (Berl.)**, v. 33, p. 53-70, 1973. 1973).

LARANJEIRA, R.; NICASTRI, S. Abuso e Dependência de Álcool e Drogas. In: ALMEIDA, O. P.; LARANJEIRA, R.; DRATCU, L. **Manual de Psiquiatria Clínica**. São Paulo: Guanabara Koogan, p.184-236, 1996.

LUCAS, V. S.; LASZLO, J. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol for refractory vomiting induced by cancer chemotherapy. **JAMA**, v.243, p. 1241-1243, 1980.

MATSUDA, L. A.; LOLAIT, S. J.; BROWNSTEIN, M. J. *et al.* Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature**, v. 346, p. 561-564, 1990.

MAZUR, A.; LICHTI, C. F.; PRATHER, P. L. *et al.* Characterization of Human Hepatic and Extrahepatic UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes Involved in the Metabolism of Classic Cannabinoids. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 37, n. 7, p. 1496-1504, 2009.

MCGUIGAN, M. Cannabinoids. In: GOLDFRANK, L. R.; HOFFMAN, R. S. *et al.* **Goldfrank's Toxicologic Emergencies**. 9 ed. New York: McGraw-Hill, 2010.

MECHOULAM, R.; HANUŠ, L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. **Chemistry and Physics of Lipids**. V. 108, p. 1–13, 2000.

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

MORGAN, C. J. A.; CURRAN, H. V. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. **The British Journal of Psychiatry**, v. 192, p. 306-307, 2008.

MUNRO, S.; THOMAS, K. L.; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**, v. 365, p. 61-65, 1993.

MUSTY, R. E.; ROSSI, R. Effects of Smoked Cannabis and Oral Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on Nausea and Emesis After Cancer Chemotherapy: A Review of State Clinical Trials. **Journal of Cannabis Therapeutics**, v. 1, n. 1, p. 29-56, 2001.

OBID - Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas. Disponível em: <<http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/index.php>>. Acesso em 24/11/12.

PENTA, J. S.; POSTER, D. S.; BRUNO, S.; MACDONALD, J. S. Clinical trials with antiemetic agents in cancer patients receiving chemotherapy. **J Clin Pharmacol**, v. 21, p. 11S-22S, 1981.

PERTWEE, R. G. Pharmacology of Cannabinoid CB₁ and CB₂ Receptors. **Pharmacol Ther**, v. 74, n. 2, p. 129-180, 1997.

PESQUEIRA, A. M. **Ópio Tropical: A Cannabis e a Questão das Drogas no Brasil (1915-1949)**. Curitiba: UFPR, 2010. 52p.

PETRO, D. J.; ELLENBERGER, C. Treatment of Human Spasticity with Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. **J Clin Pharmacol**, v. 21, p. 423S-416S, 1981.

PIOMELLI, D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. **Nature**, v. 4, p. 873-884, 2003.

RANG, H.P.; DALE M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Farmacologia**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

ROBSON, P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. **British Journal of Psychiatry**, v. 178, p. 107-115, 2001.

ROSA, A. A. A.; SOARES, J. L. M. F.; BARROS, E. **Sintomas e sinais na prática médica** [recurso eletrônico]: consulta rápida. Dados eletrônicos. Porto Alegre: Artmed, 2007.

RUSSO, E. B. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 4, n. 1, p. 245-259, 2008.

RUSSO, E. Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. **Pain**, v. 76, p. 3-8, 1998.

SALLAN, S. E.; ZINBERG, N. E.; FREI III, E. Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. **N Engl J Med**, v. 293, n. 16, p. 795-797, 1975.

SBED. Disponível em <<http://www.dor.org.br/profissionais/index.asp?id=s>>. Acesso em 20/06/13.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G. *et al.* **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6ª edição. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2007.

SOLVAY PHARMACEUTICALS, 2004. Disponível em <<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf>>. Acesso em 26/06/13.

STAMBOULI, H. *et al.* Cultivation of *Cannabis sativa L.* in northern Morocco. **Bulletin on Narcotics**, v. LVII, n. 1 and 2, p. 79-118, 2005.

TRAMÈR, M. R. et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. **BMJ**, v. 323, p. 16-21, 2001.

UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime. **Relatório 2011 da Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes (JIFE)**. Disponível em: <http://www.antidrogas.com.br/ind_unodc.php>. Acesso em 24/11/12.

UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime. **World Drug Report 2009**. United Nations Publication, Sales No. E.09.XI.12. Disponível em <http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2009/WDR2009_eng_web.pdf>. Acesso em 27/04/13.

UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime. **World Drug Report 2012**. United Nations publication, Sales No. E.12.XI.1. Disponível em: <http://www.antidrogas.com.br/ind_unodc.php>. Acesso em 24/11/12.

UNODC. Disponível em: <www.unodc.org/pdf/brazil/drogas_ebook.pdf>. Acesso em 27/04/13.

WADE *et al.* A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. **Clinical Rehabilitation**, v. 17, p. 21-29, 2003.

WIRTH, P. W.; WATSON, E. S.; ELSOHLY, M.; TURNER, C. E.; MURPHY, J. C. Anti-inflammatory properties of cannabichromene. **Life Sciences**, v. 26, nº 23, p. 1991–1995, 1980.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Nomenclature and classification of drug and alcohol related problems: a WHO memorandum. **Bulletin World Health Organization**, v. 59, n. 2, p. 225-242, 1981.

ZUARDI *et al.* Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. **Journal of Psychopharmacology**, v. 23, n. 8, p. 979-983, 2009.

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

ZUARDI, A. W.; SHIRAKAWA, I.; FINKELFARB, E., KARNIOL, I. G. Action of Cannabidiol on the Anxiety and Other Effects Produced by Δ^9 -THC in Normal Subjects. **Psychopharmacology**, v. 76, p. 245-250, 1982.

ZUARDI, Q.W.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C. *et al.* Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 39, n. 4, p. 421-429, 2006.