Temas em Saúde
Volume 14, Número 4
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

Artigo

Prós e contras do uso terapêutico dos canabinóides

Benefits and harms of the therapeutic use of cannabinoids

Daiane de Sousa e Silva[1]
Anderson Ferreira Duarte[2]
Francisco Ermesson Maciel Almeida[3]
Angela Maria Sales Barros[4]

Resumo - Este artigo tratou de uma revisão acerca dos aspectos terapêuticos e toxicológicos de *Cannabis sativa,* popularmente conhecida como maconha, com a finalidade de expor os benefícios e malefícios do uso da droga. Do ponto de vista histórico, a droga é consumida pela humanidade desde a antiguidade aproveitando-se das propriedades químicas e farmacológicas de seus componentes. Dentre esses se destacam os canabinóides delta-9-tetrahidrocanabinol (Δ9-THC), principal responsável por seus efeitos psicotrópicos e o Canabidiol (CBD), cujas propriedades ansiolíticas e antipsicóticas vêm justificando seu uso na terapia de doenças como Esclerose múltipla, Doença de Alzheimer, glaucoma, anorexia e náuseas induzidas por quimioterapia e por infecção com o vírus HIV, como também em casos de esquizofrenia. Resultados: Baseados na bibliografia de referência, os resultados apresentados demonstraram que o Δ9-THC apresenta efeito ansiolítico, porém contraditório, visto que em baixas doses ele ameniza a dor e melhora o humor, já em altas doses pode induzir ataque de pânico e antecipar a esquizofrenia em indivíduos com predisposição. Por sua vez, o CBD se mostrou um ótimo fármaco para diversos tipos de patologias, e ainda apresentou efeitos inversos ao THC, podendo interferir nos efeitos colaterais do mesmo. Conclusão: Os compostos canabinóides revelaram um amplo espectro na terapia psiquiátrica e seu uso apresenta diversas formas de suavizar sintomas de doenças crônicas. No entanto, os estudos acerca de sua utilização farmacêutica precisam ser aprofundados com a realização de mais testes controlados para estabelecer doses e efeitos a fim de confirmar a eficácia destes compostos.

Palavras-chaves: *Cannabis sativa*. Maconha. Terapia.

[1] Bacharel em Biomedicina pelas Faculdades Integradas de Patos – FIP.
[2] Bacharel em Biomedicina pelas Faculdades Integradas de Patos – FIP.
[3] Bacharel em Biomedicina pelas Faculdades Integradas de Patos – FIP.
[4] Bacharel em Biomedicina. Mestre. Professora nas Faculdades Integradas de Patos – FIP.

Temas em Saúde
Volume 14, Número 4
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

Abstract - This article was a review about the therapeutic and toxicological aspects of *Cannabis sativa*, popularly known as marijuana, with the purpose of exposing the benefits and harms of drug use. Historically, the drug is consumed by humanity since ancient times taking advantage chemical and pharmacological properties of its components. Among these stands out the cannabinoids delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ9-THC), primarily responsible for their psychotropic effects and cannabidiol (CBD), who's antipsychotic and anxiolytic properties come justifying its use in the therapy of diseases like multiple sclerosis, Alzheimer's disease, glaucoma, anorexia and nausea induced by chemotherapy and infection with the HIV virus, as well as in cases of schizophrenia. Results: Based on the bibliography of reference, the results have shown that Δ9-THC has anxiolytic effect, but contradictory, whereas at low doses it eases pain and improves mood, already in high doses can induce panic attack and anticipate in individuals with schizophrenia predisposition. In turn, the CBD was a great drug for several types of pathologies, and presented back to THC effects and may interfere with side effects. Conclusion: The cannabinoid compounds revealed a broad spectrum in psychiatric therapy and its use has several ways to soothe symptoms of chronic diseases. However, studies about their pharmaceutical use need to be fleshed out with more controlled tests to establish doses and effects in order to confirm the effectiveness of these compounds.

Keywords: *Cannabis sativa*. Marijuana. Therapy.

Introdução

Cannabis sativa, comumente conhecida como maconha, é uma das mais antigas plantas cultivadas pela humanidade. Originária da China e Índia, desde antes da Era Cristã, com o decorrer do tempo, a maconha se espalhou por todo mundo, chegando às Américas durante sua colonização no século XVI. Atualmente, a maconha é a droga ilícita mais usada e consumida por cerca de 4% da população mundial (DENNIS et al., 2002; FATTORE, 2008; HENMAN; PESSOA JR, 1986; LI; LIN, 1974; PINHO, 1975).

Sabe-se hoje que *Cannabis sativa* possui mais de 60 substâncias de importância médica, denominadas fitocanabinóides. A principal substância psicoativa é o delta-9-tetrahidrocanabinol (Δ9-THC), responsável pelos efeitos indesejáveis do uso da planta. Seus sítios específicos de ligação ao cérebro consistem em pelo menos dois receptores acoplados a proteína G, denominados CB1 e CB2, por seus ligantes endógenos

Temas em Saúde
Volume 14, Número 4
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

(anandamida e 2-araquidonoil-glicerol) e pelas proteínas responsáveis por sintetizá-las e metabolizá-las. Além do THC, temos também o canabidiol (CBD), que possui efeitos farmacológicos diferentes e muitas vezes opostos ao THC, destacando-se as propriedades ansiolíticas e antipsicóticas (LEWEKE; KOETHE, 2008; MECHOULAM, 1970; MECHOULAM, 2007; ZUARDI et al., 1982).

As aplicações dos canabinóides na terapêutica clínica são bastante diversas. Entre eles estão: alívio de espasmos musculares e da dor na esclerose múltipla, alívio na dor neuropática crônica, aumento de apetite tanto em casos de anorexia induzida por quimioterápicos, como na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e redução de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia. Apesar de seus benefícios, o consumo de *Cannabis sativa* pode apresentar vários efeitos adversos, como riscos de distúrbios neurológicos em longo prazo, complicações respiratórias e até mesmo câncer de pulmão quando usado na forma de cigarro, assim como a antecipação da esquizofrenia em indivíduos com pré-disposição para a doença (ARSENAULT, 2004; KALANT, 2004; MELAMEDE, 2005; RANG et al., 2007).

O emprego terapêutico dos canabinóides vem sendo estudado numa variedade de condições patológicas como inflamação, imunomodulação, analgesia e câncer. Acredita-se que a combinação de THC+CBD possa agir como antitumoral, porém os efeitos sobre a sobrevivência e proliferação das células cancerosas só foram testados *in vitro.* Recentemente foi desenvolvida em Israel uma versão da planta com THC neutralizado a fim de evitar seus efeitos colaterais. Este estudo enfatizou o uso do canabidiol na melhora da qualidade de vida de pacientes que sofrem com diabetes, doença de Crohn, artrite reumatóide, dentre outros. Segundo a autora da pesquisa, o CBD não gera os efeitos psicotrópicos apresentados pelo THC e os medicamentos feitos com base no CBD seriam muito mais baratos que àqueles já existentes no mercado para

Temas em Saúde
Volume 14, Número 4
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

o tratamento dessas doenças (DI MARZO, 2008; FLINT, 2012; MARCU et al., 2010; PACHER et al., 2006).

Desta maneira, o presente estudo trata-se de uma revisão de literatura científica com o propósito de expor os aspectos toxicológicos e terapêuticos do uso da planta *Cannabis sativa,* enfatizando os principais avanços no potencial dos compostos canabinóides e caracterizando efeitos adversos comprovados.

Desenvolvimento

Cannabis sativa é uma planta anual, dioica, pertencente à família *Cannabaceae*. Essa espécie possui duas versões, a masculina, que possui folhas lanceoladas, caule ereto e ramificado, cinco metros de altura e morre após polinizar a versão feminina, que é menor, com flores, onde se encontra os psicoativos. Suas sementes são compostas por óleo linoleico, além de ácidos saturados, ácido oleico e ácido linolênico, contendo ainda, proteínas, lectina, vitamina K, colina, trigonelina, enzimas, resinas e canabinóides. (COSTA, 1970; COSTA, 1972). Suas formas de preparação estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1: Diferentes preparações de Cannabis sativa (modificado de SHARMA, 2012).

Nº	FORMAS	FONTES	MÉTODOS DE ABUSO
1.	Maconha/Cânhamo/Diamba	Folhas secas, talos, flores e sementes	Fumar(pirólise)
2.	Planta	Folhas frescas e talos	Combinar com alimentos ou consumir via oral
3.	Óleo de Haxixe	Folhas, talos, sementes e flores embebidas em óleo	Fumar ou consumir via oral

Temas em Saúde
Volume 14, Número 4
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

O uso da erva para fins medicinais é feita por primatas, incluindo os humanos, há milhares de anos. Surgiu provavelmente na China e na Índia, onde passou a ser usada para sedação, analgesia, constipação intestinal, dores, epilepsia, dentre outros (). Depois da Ásia, a maconha chegou à África, possivelmente por influência islâmica (ADAMS et al., 1940; CAVALCANTI, 2005).

Em 1799, a maconha foi introduzida na Europa quando Napoleão retornou do Egito com amostras da planta, o que despertou grande interesse científico sobre seus efeitos no organismo. Após a inserção da planta nas Américas, via as grandes navegações, a cultura da população afro-indígena foi considerada a culpada pela disseminação de seu uso, e o hábito de fumar maconha considerado perigoso e contaminador para a integridade da raça branca (CARNEIRO, 2002; ZUARDI, 2006).

Já na década de 1960, as estruturas químicas dos principais componentes da droga foram identificadas a partir de estudos realizados por pesquisadores israelenses. Tal descoberta foi seguida pelo isolamento de seus receptores, o que renovou o interesse no uso dos canabinóides (LEWEKE; KOETHE, 2008; MECHOULAM, 2010).

A partir do movimento *hippie,* seu uso se tornou mundialmente conhecido, o que também influenciou no consumo da erva por pesquisadores, alunos e professores do meio acadêmico. Hoje, em países como Estados Unidos e Canadá, a droga é usada para terapia antiemética e analgesia (GROISMAN, 2000; ZUARDI, 2006).

A figura 1 mostra a disseminação do uso da droga que ocorreu desde a antiguidade em todo o mundo.

Temas em Saúde
Volume 14, Número 4
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

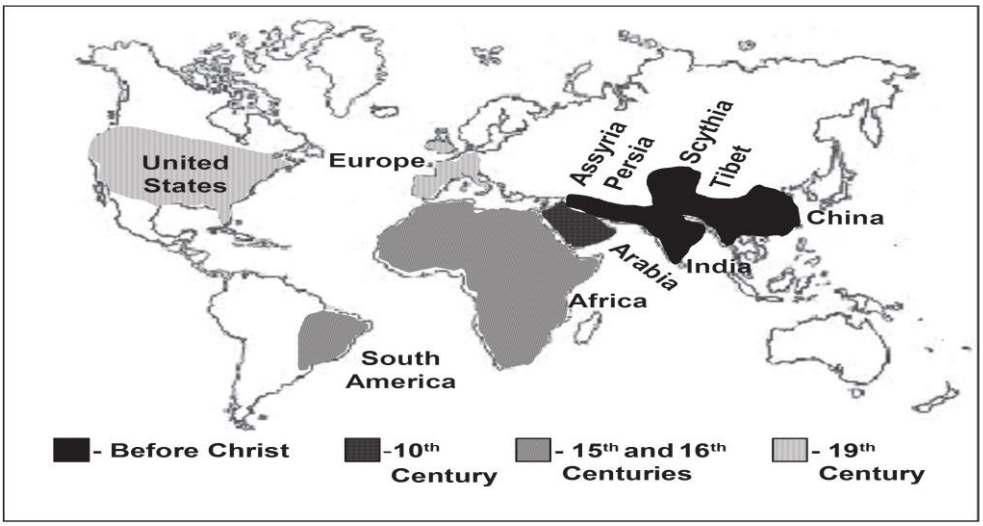

Figura 1- Idade de início do consumo de cannabis como medicamento (ZUARDI, 2006).

Cannabis sativa é constituída por mais de 60 substâncias denominadas canabinóides. Dentre elas estão o delta-9-tetrahidrocanabinol, canabinol, canabidiol, canabigerol e canabicromeno e como são substâncias lipofílicas, apresentam passagem livre pelas membranas celulares. Dessas substâncias a de maior concentração é o Δ9-THC, principal ingrediente psicoativo da planta, cuja ação se baseia na sua atividade agonista nos receptores canabinóides. A segunda substância mais encontrada é o canabidiol (CBD), um canabinóide não psicótico que muitas vezes interfere na ação do THC (EL-ALFY et al., 2010; DE PETROCELLIS; DI MARZO, 2009; HAZEKAMP, 2008; COLLIN et al., 2007).

A ação do sistema cerebral endocanabinóide abrange os receptores canabinóides CB1 e CB2 (HOWLETT et al., 2002), pertencentes à família dos receptores acoplados a proteína G e seus principais agonistas endógenos são derivados do ácido araquidônico (MECHOULAM et al., 1995), tais como etanolamina araquidonoil, glicerol 2-

Temas em Saúde
Volume 14, Número 4
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

araquidonoil (2-AG), dopamina N-araquidonoil (NADA), éter glicerol, 2-araquidonoil (noladina) e a etanolamina O-araquidonoil (DE PETROCELLIS; DI MARZO, 2009).

O CB1 está localizado no sistema nervoso central (SNC), mais precisamente no córtex cerebral, hipocampo gânglios da base e hipotálamo, afetando funções cognitivas, memória de curto prazo e coordenação motora. A ativação do CB1 resulta em diminuição do influxo de cálcio e aumento da secreção de potássio, causando uma hiperpolarização neuronal e baixa na liberação de neurotransmissores (PERTWEE, 1997; HAZEKAMP, 2008; MACKIE, 2008; WANG; UEDA, 2009).

Por sua vez, os CB2 são encontrados no sistema periférico e expressos principalmente no sistema imunológico, células T, células B, amígdalas, baço, microglia e localização pós-sináptica do SNC. Sua ativação resulta na atividade da proteína Gi, que desencadeará a inibição da enzima adenilciclase (HONÓRIO et al., 2006; SVIZENSKA et al., 2008).

Embora o consumo da maconha possivelmente envolva baixa taxa de risco, é também improvável que ofereça benefícios. Estudos revelam que alguns canabinóides possuem efeito 200 vezes superior ao da morfina, o que faz com que sejam os preferidos entre os pacientes. Todavia, seu uso pode estar relacionado a alguns efeitos colaterais indesejáveis (HONÓRIO et al., 2006; KLEBER; DUPONT, 2012).

Atualmente existem disponíveis no mercado derivados sintéticos do THC, como a nabilona (Cesamet®) e o dronabinol (Marinol®), os quais são destinados ao tratamento de náuseas e vômito induzidos por quimioterapia (PLANGE et al., 2007). Comparados com o uso da maconha fumada, eles expressam pureza química, dosagens exatas e administração oral, o que evita muitos dos sintomas colaterais como pânico, ansiedade e outros (MOREIRA et al., 2009).

Temas em Saúde
Volume 14, Número 4
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

O uso do THC em pacientes com esclerose múltipla resultou em melhora da dor, com consequente melhora do humor. Já em indivíduos com esquizofrenia, os autores notaram que o uso oral do dronabinol associado aos antipsicóticos tradicionais, resultou em melhora dos sintomas da doença em quatro de seis indivíduos avaliados. Em contrapartida, seus efeitos sobre o humor e a ansiedade parecem ser dose-dependente, ou seja, em doses baixas ou moderadas apresenta propriedades ansiolíticas de euforia, já em doses altas, os efeitos podem ser ansiogênicos, semelhantes a um ataque de pânico (SVENDSON et al., 2004; CRIPPA et al., 2009).

Estudos também mostraram que o dronabinol é indicado para aumento do apetite e manutenção de peso de pacientes com HIV, com câncer terminal, anorexia e caquexia. Usado por via oral, provoca redução na pressão intraocular no glaucoma e é efetivo na redução da síndrome de abstinência e no tratamento da dependência de *Cannabis sativa* (DURAN et al., 2004; PLANGE et al., 2007; LEVIN; KLEBER, 2008).

Testes feitos com nabilona, outro derivado sintético do THC, relataram alterações em relação à depressão, pois determinadas doses de THC induzem a euforia. Este medicamento possui indicação para tratamento analgésico, alívio da dor neuropática crônica e apresenta ainda efeito antimiético em pacientes com câncer (ILAN et al., 2005; BERLACH et al., 2006).

Por sua vez, o canabidiol (CBD), outro composto de *Cannabis sativa*, possui efeitos distintos e muitas vezes até inversos ao THC, além do poder de interferir nos seus efeitos psicóticos. Dentre seus benefícios se destaca o efeito ansiolítico, demonstrado através de experimentos utilizando o modelo de simulação de falar em público (SFP), que consiste em verificar o nível de ansiedade através de acompanhamento de processos fisiológicos como pressão arterial, frequência cardíaca e condutância da pele. O SFP é um ótimo meio para a identificação do transtorno de

Temas em Saúde
Volume 14, Número 4
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

ansiedade social (TAS) e os estudos realizados concluíram que os sintomas somáticos, níveis de ansiedade e autoavaliação negativa do TAS foram notavelmente reduzidos (MECHOULAM et al., 2007; Zuardi et al., 1993; HALLAK et al., 2010; BERGAMASCHI et al., 2011).

Além disso, os trabalhos realizados mostraram que o canabidiol exerce relevante efeito antipsicótico, com altos níveis de segurança e acentuada tolerabilidade quando comparado às drogas antipsicóticas convencionais. Evidência disso foi um estudo que usou o modelo de inversão da percepção de profundidade binocular (*Binocular depth inversion – BDI*). O uso do CBD causou a diminuição de relatos de imagens ilusórias causadas pela nabilona, revelando efeito semelhante às drogas usadas na esquizofrenia. A utilização de CBD (começando com 150mg/dia) por quatro semanas, também vem sendo utilizado no tratamento da psicose na doença de Parkinson (DP). Neste estudo constatou-se que tanto os sintomas psicóticos como os motores foram reduzidos com o tratamento, sem indução da piora dos sintomas cognitivos (LEWEKE et al., 2000; ZUARDI et al., 2009).

A ação ansiolítica do canabidiol é provavelmente modulada pela ativação dos receptores 5-HT1A, e esta ação pode induzir os efeitos antidepressivos, conforme demonstrado em camundongos, similar ao antidepressivo imipramina (30mg/kg), como também propriedades antioxidantes e neuroprotetoras. Também foram relatados efeitos de sonolência e sedação causada pelo uso de canabidiol em pacientes com DP e TAS, o que melhorou a qualidade do sono, já que essas doenças são acompanhadas de insônia (ZANELATI et al., 2010; VALVASSORI et al., 2011; ZUARDI et al., 2009).

Por fim, o consumo de maconha mostra tolerância positiva, o que levaria o usuário a buscar variedades com maior concentração de THC. Porém, alguns estudos demonstraram que o intervalo de vinte e quatro horas é o bastante para a retomada da

Temas em Saúde
Volume 14, Número 4
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

sensibilidade. A dependência da maconha é um fenômeno complexo e pouco definido e depende de vulnerabilidades químicas, biológicas, socioculturais e psicológicas de cada indivíduo. Por outro lado, acredita-se que o uso de CBD possa ter ação na minimização dos sintomas da crise de abstinência da cannabis, inclusive na ansiedade e insônia (MACRAE, 2004; RHEE et al., 2003; BUDNEY et al., 2010).

Conclusão:

A análise dos resultados apresentados pela literatura revelou que o consumo da maconha por indicação médica, pode ser útil para amenizar dores crônicas em diversos tipos de patologia, com intuito de aumentar a qualidade de vida dos pacientes, porém este uso ainda desperta questões bem contraditórias dos autores. O uso terapêutico da planta mostrou, sem dúvida alguma, resultados significativamente benéficos, mas também apresentou indicativos de efeitos indesejados e/ou maléficos. Dessa maneira, para que os canabinóides sejam utilizados como fármacos em potencial, necessitam-se ainda executar testes toxicológicos adicionais que realmente comprovem seus mecanismos de ação. Sua comercialização legalizada sob a forma de medicamentos controlados seria de grande proveito devido ao seu baixo custo e fácil cultivo.

Referências

ADAMS, R.; HUNT, M.; CLARK, J. H. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. **Journal of the American Chemical Society**, v. 62, n. 1, p. 196-200, 1940.

ARSENAULT, L.; CANNON, M.; WITTON, J.; MURRAY, R. M. Causal association between cannabis and psichosys: examination os the evidence. **The British Journal of Psyquiatry: the jounal of mental science**, v. 184, n. 2, p. 110-117, 2004.

Temas em Saúde
Volume 14, Número 4
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

BERGAMASCHI, M. M.; QUEIROZ, R. H.; CHAGAS, M. H .N.; DE OLIVEIRA, D. C. G.; DE MARTINIS, B. S.; KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; ROESLER, R.; SCHRODER, N.; NARDI, A. E.; MARTIN-SANTOS, R.; HALLAK, J. E. C.; ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 6, p. 1219-1226, 2011.

BERLACH, D. M.; SHIR, Y.; WARE, M. A. Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain. **Pain Medicine**, v. 7, n. 1, p. 25-29, 2006.

CARNEIRO, H. **Amores e sonhos da flora: afrodisíacos e alucinógenos na botânica e na farmácia**. Xama Editora, 2002.
CAVALCANTI, B. C. **A folha amarga da avô grande: fluxos e refluxos do sagrado no maconhismo polular brasileiro.** Em B.C. Labate & S.L. Goulart (Orgs.), o uso do ritual das plantas do poder. Mercado de Letras, 2005, 489-518 p.

COLLIN, C.; DAVIES, P.; MUTIBOKO, I. K.; RATCLIFFE, S. for the Sativex Spasticity in MS Study Group: Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. **European Journal of Neurology**, v. 14, n. 3, p. 290–296, 2007.

COSTA, A. F. **Farmacognosia**. 3 ed. Editora Coloust Gulbenkian, 1970, 90-95 p.

COSTA, A. F. **Farmacognosia**. 5 ed. Editora Coloust Gulbenkian, 1972, 190-198 p.

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

DE PETROCELLIS, L.; DI MARZO, V. Non-CB1, non-CB2 receptors for endocannabinoids, plant cannabinoids, and synthetic cannabimimetics: focus on G-protein-coupled receptors and transient receptor potential channels. **Journal Neuroimmune Pharmacololy**, v. 5, n. 1, p. 103-121, 2010.

DENNIS, M.; BABOR, T. F.; ROEBUCK, M. C.; DONALDSON, J. Changing the focus: the case for recognizing and treating Cannabis use disorders. **Addiction**, v. 97, p. 4-15, 2002.

DI MARZO, V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? **Nature Reviews Drug Discovy**, v. 7, n. 5, p. 438–455, 2008.

DURAN, M.; LAPORT, J. R.; CAPELLÀ, D. Novedades sobre lãs potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide. **Medicina Clínica**, v. 122, n. 10, p.390-398, 2004.

EL-ALFY, A. T.; IVEY, K.; ROBINSON, K.; AHMED, S.; RADWAN, M.; SLADE, D.; KHAN, I.; ELSOHLY, M.; ROSS, S. Antidepressant-like effect of delta9-tetrahydrocannabinol

Temas em Saúde
Volume 14, Número 4
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

and other cannabinoids isolated from Cannabis sativa L. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 95, n. 4, p. 434-442, 2010.

FATTORE, L.; FADDA, P.; SPANO, M. S.; PISTIS, M.; FRATTA, W. Neurobiological mechanisms of cannabinoid addiction. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 286, n. 1-2, p. 97-107, 2008.

FLINT, G. Cientistas israelenses desenvolvem maconha medicinal sem 'barato'. Disponível em: <http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2012/06/120601_maconha_israel_gf.shtml>. Acesso em: 20 nov. 2012, 21:01.

GROISMAN, A. **Santo Daime in the Netherlands: An Antrhopological Study of a New World Religion in an European Setting**. Dissertação de Doutorado, Universidade de Londres, Londres, 2000.

HAZEKAMP, A. Medicinal use of Cannabis: a review. Leiden, The Netherlands: Leiden University**, Department of Plant Metabolomics**, 2008.
HENMAN, A.; PESSOA J. R., O (Org.). **Diamba Sarabamba: coletânea de textos brasileiros sobre maconha.** Ground, 1986, p. 91-111.

HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA, A. B. F. Therapeutical aspects of compounds of the plant Cannabis sativa. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 318-325, 2006.

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

ILAN, A. B.; GEVINS, A.; COLEMAN, M.; ELSOHLY, M. A.; DE WIT, H. Neurophysiological and subjective profile of marihuana with varying concentrations of cannabinoids. **Behavioural Pharmacology,** v. 16, n. 5-6, p.487-496, 2005.

KALANT, H. Adverse effects os cannabis on health: na update of the literature since 1996. **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry,** v. 28, n. 5, p. 849-863, 2004.

KLEBER, J. D.; DUPONT, R. L. Physicians and medical marijuana. **The American Journal of Psychiatry**, v. 169, n. 6, p. 564-568, 2012.

LEVIN, F.R; KLEBER, H.D. Use of dronabinol for cannabis dependence: two case reports and review. **The American Journal on Addictions/ American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions**, v. 17, n. 2, p. 161-164, 2008.

Temas em Saúde
Volume 14, Número 4
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

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

LEWEKE, F. M.; SCHNEIDER, U.; RADWAN, M.; SCHMIDT, E.; EMRICH, M. Different effects of nabilone and cannabidiol on binocular depth inversion in man. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 66, n. 1, p.175-181, 2000.

LI, H. L.; LIN H. An archaeological and historical account of cannabis in China. **Economic Botany,** v. 28, n. 4, p. 437-447, 1974.

MACKIE, K. Signaling via CNS cannabinoid receptors. **Molecular and Cellular Endocrinoly**, v. 286, n. 1-2, p. 60-65, 2008.

MACRAE, E. Redução de danos para o uso da Cannabis. In: Programa de Orientação e Apoio a Dependentes de Drogas (PROAD) – **Escola Paulista de Medicina/ Unifesp**, 2004.

MARCU, J. P.; CHRISTIAN, R. T.; LAU D.; ZIELINSKI, A. J.; HOROWITZ, M. P.; LEE, J.; PARKDEL, A.; ALLISON, J.; LIMBAD, C.; MOORE, D. H.; YOUNT, G. L.; DESPREZ, P. Y.; MCALLISTER, S. D. Cannabidiol enhances the inhibitory effects of delta9-tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 9, n. 1; p. 180–189, 2010.

MECHOULAM, R. Endocannabinoids and psychiatric disorders – the road ahead. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. 1, p. 5-6, 2010.

MECHOULAM, R.; PETERSA, M.; MURILLO-RODRIGUEZ, E.; HANUS, L. O. Cannabidiol – recent advances. **Chemistry & Biodiversity**, v.4, n. 8, p. 1678-1692, 2007.

MECHOULAM, R.; SHANI, A.; EDERY, H.; GRUNFELD, Y. Chemical basis of hashish activity. **Science**, v. 169, n. 3945, p. 611-612, 1970.

MELAMEDE, R. Cannabis and tobacco smoke are not equally carcinogenic. **Harm Reduction Journal**, v. 1186, n. 10, p. 1477-7517, 2005.

MOREIRA, F. A.; GRIEB, M.; LUTZ, B. Central side-effects of therapies based on CB1 cannabinoid receptor agonists and antagonists: focus on anxiety and depression. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 23, n. 1, p. 133-144, 2009.

PLANGE, N.; AREND, K. O.; KAUP, M . Dronabinol and retinal hemodynamics in humans. **American Journal of Ophthalmology**, v. 143, n. 1, p. 173-174, 2007.

PACHER, P.; BATKAI, S.; KUNOS, G. The endocannabioid system as an emerging target of pharmacotherapy. **Pharmacological Reviews**, v. 58, n. 3, p. 389–462, 2006.

Temas em Saúde
Volume 14, Número 4
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

PERTWEE, R. G. Pharmacology of cannabinoids CB1 and CB2 receptors. **Pharmacology & Therapeutics.**, v. 74, n.2, p. 129-180, 1997.

PINHO, A. R. Social and medical aspects of the use of cannabis in Brazil. In: Rubin V, eds. Cannabis and culture. **Mounton Publishers**, p. 293-302, 1975.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Farmacologia**. Elsevier, 2007, 634-637 p.

RHEE, S. H.; HEWITT, J. K.; YOUNG, S. E.; CORLEY, R. P.; CROWLEY, T. J.; STALLINGS, M. C. Genetic and environmental influences on substance initiation, use, and problem use in adolescents. **Archives of general psiquiatry**, v. 60, n. 12, p. 1256-1264, 2003.

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

SVENDSON, K. B.; TROELS, S. J.; FLEMING, W. B. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double blind placebo controlled crossover trial. **British Medical Journal (Clinical research ed.)**, v. 329, n. 7460, p. 253-257, 2004.

SVIZENSKA, I.; DUBOVY, P.; SULCOVA, A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures: a short review. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 90, n. 4, p. 501-511, 2008.

WANG, J.; UEDA, N. Biology of endocannabinoid synthesis system**. Prostaglandins and Other Lipid Mediators**, v. 89, n. 3-4, p.112-119, 2009.

ZUARDI, A. W; CRIPPA, J. A.; Hallak J. E., PINTO, J. P.; CHAGAS, M. H.; RODRIGUES, G. G.; DURSUN, S. M.; TUMAS, V. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. **Journal of Psychopharmacology**, v. 23, n. 8, p. 979-983, 2009.

ZUARDI, A. W.; GUIMARÃES, F. S.; MOREIRA, A. C. Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 26, n. 2, p. 213-217, 1993.

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



Temas em Saúde
Volume 14, Número 4
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

ZUARDI, A. W.; SHIRAKAWA, I.; FINKELFARB, E.; KARNIOL, I. G. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 76, n. 3, p. 245-250, 1982.