

USO MEDICINAL DO CANABIDIOL

AUTORES

GIMENEZ VALENTIM, Emily

ROMAGNOLI BENVENHO, Isabela

MAGALHÃES DE OLIVEIRA, Ana Paula

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

EL HASSAN, Soraia

DA SILVA FERREIRA, Elis Regina

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

A *Cannabis sativa*, planta do cânhamo ou popularmente conhecida como maconha, é uma planta da família das Moraceae, frequentemente encontrada nas regiões temperadas e tropicais, porém, cultivada no mundo todo. Os primeiros registros do uso medicinal dessa planta foram por volta de 2737 a.C na China. Apesar de sua origem natural, mais de 400 substâncias químicas já foram identificadas em sua composição e farmacologicamente, os dois principais canabinóides constituintes da *Cannabis Sativa* são o Tetrahydrocannabinol (THC) e Canabidiol (CBD).Dentre os canabinóides, o CBD parece ser o mais promissor em relação a possíveis efeitos terapêuticos. Com o objetivo de apresentar sobre o uso e possíveis benefícios do uso do CDB em problemas de saúde, foi realizada uma busca na literatura nas principais bases de dados e assim foi possível apresentar os atuais estudos e suas principais indicações. Sendo que a maioria dos estudos evidenciam que a Cannabis pode ser promissora no tratamento de diversas desordens, Os dados revelam que o uso do CBD é benéfico em diversas áreas, no entanto carecem de mais estudos para melhor indicação e tratamento.

PALAVRAS -CHAVE

Cannabidiol, Safety, Efficacy, Cannabis, Therapy, Endocannabinoid

1 INTRODUÇÃO

1.1 A *Cannabis* e seu contexto histórico

A *Cannabis* sp. é um arbusto da família botânica Cannabaceae que faz referência à pelo menos três diferentes espécies: *Cannabis sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*, essas se diferenciam por seus hábitos de crescimento, aspectos morfológicos e pela quantidade de princípios ativos. A *Cannabis sativa*, planta do cânhamo ou popularmente conhecida como maconha, é uma planta da família das Moraceae, frequentemente encontrada nas regiões temperadas e tropicais, porém, cultivada no mundo todo (CONRAD,2001 ; HONÓRIO *et al.*, 2010).

Seu consumo é descrito há mais de 12000 anos atrás, como fonte de fibras para a fabricação de tecidos e cordoaria a partir do seu caule, visto que possuem grande resistência (NAHAS,1985).

Os primeiros registros de seu uso são por volta de 2737 a.C na China, atribuídos ao imperador Shen Nieng que prescrevia o uso de *Cannabis* no tratamento de dores reumáticas, problemas, insônia , apatia entre outros. Sua utilização na medicina chinesa é descrita na mais antiga farmacopéia do mundo chamada de *Pen-ts'Chin* (ZUARDI, 2005).

O uso terapêutico se estendeu pela Ásia, Oriente Médio e costa oriental da África. Na Índia era usada pelos Hindus espiritualmente, como estimulador para meditação, fins religiosos e para fins medicinais(GRAEFF, 1989).

No século XXI a *Cannabis* chega a Europa, após a invasão de Bonaparte ao Egito, este que era acompanhado por Médicos Franceses recolheram amostras da planta e posteriormente a estudaram na Europa. Alguns estudiosos tornaram-se mentores na introdução da *cannabis* na Medicina Ocidental (ZUARDI, 1993).

Na América do Norte, especialmente nos Estados Unidos, a *Cannabis* era cultivada desde o ano de 1970 para utilização de suas fibras, e semelhante a medicina inglesa fazia seu uso medicinal através de pasta para várias doenças(NAHAS, 1985).

Na América do Sul ela chega através da colonização européia por volta de 1500, portugueses utilizavam a fibra do cânhamo em suas caravelas para fabricação do cordame e velas(CARLINI, 2005). Contudo é associado a sua chegada no Brasil através de escravos africanos durante o período colonial, que a utilizavam como fumo (GRAEFF,1989).

No século XVII, com fins comerciais por causa da demanda de produtos a base de fibras a coroa portuguesa incentivava o cultivo, assim teve seu uso disseminado entre os negros para fins não médicos e índios também tinham sua própria plantação (CARLINI, 1980).

Assim por milhares de anos a planta teve seu uso liberado e até recomendado, no entanto na segunda metade do século XIX chegava ao Brasil as notícias dos diversos e discutíveis efeitos da maconha com a divulgação dos trabalhos do Prof. Jean Jacques Moreau, da Faculdade de Medicina da Tour, na França, e de vários escritores e poetas do mesmo país, que apontaram efeitos medicinais e psicoativos da maconha, até então no Brasil era tida como lícita, sendo o uso para fins medicinais o mais aceito pela classe médica brasileira (OBID, 2011).

Em 1925 defendida pelo Brasil e pelo Egito a tese de que “a maconha é mais perigosa do que o ópio” impactou todos os continentes (CARLINI, 2005)

A proibição mundial aconteceu em 1961, onde a ONU através de um acordo exigia a proibição do cultivo e consumo de cannabis para qualquer fim, desde médico a científico, insistindo que a posse era um delito passível de punição, houve adoção da medida por todos os membros das Nações Unidas, tornando a cannabis ilegal na maior parte do mundo (CASADO, 2012).

Atualmente há países onde é considerada uma droga ilícita, é proibida e criminalizada, outros autorizam seu uso terapêutico e em certos países é permitido até coffee-shops para o seu consumo legal.

1.2. A Cannabis: farmacologia e o sistema endocanabinóide.

Apesar de sua origem natural, mais de 400 substâncias químicas já foram identificadas em sua composição e farmacologicamente, os dois principais canabinóides constituintes da *Cannabis Sativa* são o Tetrahydrocannabinol (THC) e Canabidiol (CBD) (COSTA, 2017)

Os canabinóides são divididos em três tipos: os fitocanabinóides, os canabinóides sintéticos e os canabinóides endógenos ou endocanabinóides. Os endocanabinóides são substâncias químicas naturais, representadas principalmente pela anandamida (N-araquidonoil etanolamina) e pelo 2-araquidonoil glicerol, que são compostos encontrados em diversos animais (MARZO, 2000).

Dentre os fitocanabinóides, o CBD parece ser o mais promissor em relação a possíveis efeitos terapêuticos ele está presente em altas concentrações no extrato bruto da CS que parece agir como um modulador do sistema endocanabinoide (SEC), atenuando os efeitos do THC, pois o CBD além de não produzir os efeitos psicotomiméticos e ansiogênicos produzidos por doses elevadas de THC, é capaz de antagonizá-los (SCHIER r et al., 2012).

Já os endocanabinóides são sintetizados pelas células-alvo ou células de suporte vizinhas e são liberados como neuromoduladores para inibir atividade pré-sináptica, ou seja, liberados em demanda e de forma retrograda. São ofertados após atividade sináptica excitatória e ativam receptores canabinóides pré-sinápticos. A transmissão ocorre por um mecanismo de feedback negativo, de forma que evitem excesso de excitação e inibição (MOREIRA E SOUZA , 2021)

Os endocanabinóides são lipossolúveis e se acumulam nos tecidos adiposos, sendo liberados lentamente para outras regiões do corpo, como o cérebro. Neste, o THC e outros canabinóides são distribuídos diferencialmente. Notam-se altas concentrações em regiões do sistema límbico, sistema sensorial, motor e neocórtex. São metabolizados no fígado e são parcialmente excretados na urina, mas o principal local é no intestino, onde serão reabsorvidos tendo sua ação prolongada(LUCENA,2021).

Sua atuação se dá através da ligação a receptores e de acordo com a localização destes atuam propiciando os efeitos diversos. Muitos desses efeitos vêm sendo estudados visando alcançar a melhor indicação e aplicação dessas substâncias e melhor caracterização do SEC.

Assim o SEC engloba os endocanabinóides, suas enzimas de síntese e de catabolismo e seus receptores correspondentes, o sistema endocanabinóide é formado por dois membros da família de receptores acoplados à proteína G, receptores canabinóides 1 (CB1R) e 2 (CB2). Apesar de apenas CB1R e CB2R serem amplamente reconhecidos como CBRs, vários outros receptores, variando de outros receptores acoplados à proteína G (GPCRs) a canais iônicos e receptores nucleares, foram relatados para interagir com canabinóides (SEAN, 2002; DE VRIES, 2001).

Os receptores canabinóides CB1 e CB2 são, particularmente, abundantes em algumas áreas do cérebro e acredita-se que os dois receptores canabinóides, CB1 e CB2, são os responsáveis por muitos efeitos bioquímicos e farmacológicos produzidos pela maioria dos compostos canabinóides (HOWLETT, 2002).

Os receptores CB₁ estão preferencialmente no sistema nervoso central, como hipocampo, cerebelo, corpo estriado, córtex frontal e substância negra. Localizados, em sua maioria, na pré-sinapse, vão regular os efeitos dos endocanabinóides e influenciar em neurotransmissores como GABA, serotonina, dopamina, noradrenalina e glutamato, interferindo na liberação hormonal, funções como sono, vigília, apetite, percepção, emoção, neuroproteção e desenvolvimento motor. Além disso, receptores CB₁ agem na manutenção da homeostase do corpo humano, visto que, mesmo expressos em baixa densidade, estão presentes em órgãos e tecidos periféricos (COSTA, 2017).

Por apresentar localização pré-sináptica, receptores CB₁ modulam diretamente outros neurotransmissores, como peptídeos opióides, acetilcolina e 5-hidroxitriptamina (5-HT). Quando ativados, geram hiperpolarização neuronal e diminuição da liberação de neurotransmissores, visto que inibem a adenilato ciclase, com diminuição da conversão de ATP em AMPc, que gera menor ativação da PKA (proteína quinase A) e, conseqüentemente, mais canais de K⁺ sejam ativados e maior saída de K⁺ dos terminais pré-sinápticos (COSTA, 2017).

Os receptores CB₂ são expostos em algumas células do sistema imunológico e possuem um papel na função das células imunológicas, assim, explicando as propriedades imunomoduladoras do Δ^9 -THC. Quando ativado, torna a proteína Gi ativa, inibindo adenilciclase e ativando a cascata MAPK. Além disso, são envolvidos no processo de neuroinflamação, aterosclerose e remodelação óssea. Há, também, relatos de uma expressão aumentada de CB₂ em estados de dor crônica (HOWLETT, 2002).

As diferenças entre os receptores canabinóides CB1 e CB2 são pequenas, permitindo que a maioria dos compostos canabinóides interajam com ambos os receptores (HOWLETT, 2002).

Essas diferenças entre CB1 e CB2 indicam que deveriam existir substâncias terapêuticas seletivas que atuariam somente sobre um ou outro receptor e, assim, teriam efeitos agonistas ou antagonistas em um receptor canabinóide específico (DEVANE, 1992).

Os principais agonistas endógenos de CB1 e CB2 são os derivados do ácido araquidônico, a etanolamina araquidonoil foi o primeiro endocanabinoide caracterizado e apelidado de anandamida, do sânscrito ananda, que

significa “felicidade” (DEVANE,1992) . Posteriormente, o glicerol 2-araquidonoil (2-AG) foi também identificado (MECHOULAM et al, 1995) , seguido pela dopamina N-araquidonoil (NADA), o éter glicerol 2-araquidonoil (noladina) e a etanolamina O-araquidonoil,também denominada virodamina (PETROCELLIS,2009)

OS dois compostos, AEA e 2-AG, são os primeiros a serem identificados, possuem propriedades distintas farmacologicamente e continuam sendo os endocanabinóides mais bem estudados.Embora AEA e 2-AG tenham diferenças significativas na seletividade do receptor, ambos os endocanabinóides são produzidos sob demanda, com controvérsia no caso do 2-AG, em resposta ao aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} . No entanto, AEA e 2-AG são sintetizados, transportados e inativados nos respectivos tecidos-alvo de maneira diferente(MARZO ,2004) .

Após a liberação no espaço intracelular, devido à sua natureza hidrofóbica não carregada, os endocanabinóides não conseguem se difundir livremente como outros neurotransmissores. Vários modelos foram propostos para elucidar o transporte de AEA, o 2-AG pode compartilhar o mesmo sistema de transporte que o AEA, mas ainda não está bem esclarecido e uma vez que os endocanabinóides são absorvidos pelas células, eles podem ser degradados por hidrólise e ou oxidação(MARZO ,2004) .

A anandamida comparada com o Δ^9 -THC, apresenta uma afinidade quatro a vinte vezes menor pelo receptor canabinóide CB1 que o Δ^9 -THC e é mais rapidamente metabolizada por hidrólise pelas amidases. (Hilliard, 2001). Apesar destas diferenças, a anandamida apresenta quase todos os efeitos farmacológicos do Δ^9 -THC (DEVANE, 1992).

Relativamente aos estudos da presença de anandamida no corpo humano, esta foi encontrada em várias regiões do cérebro humano (hipocampo, estriado e cerebelo) onde os receptores CB1 são abundantes. Fatos estes que explicam o papel fisiológico dos canabinóides endógenos nas funções cerebrais controladas por essas zonas do cérebro, nomeadamente, a memória, os padrões do sono, o alívio da dor e da fome. Também é possível encontrar a anandamida no tálamo mas em concentrações mais baixas (MARZO, 2000; COSTA , 2017) .

A molécula de anandamida apresenta ação sobre o sistema nervoso central e periférico (MARZO, 2000 ; ZOU,2018), que poderá regular as funções específicas do cérebro, tais como humor, memória e cognição, um outro aspeto interessante relativamente à localização da anandamida é a sua presença noutras regiões do corpo, tais como, o baço, onde existem altas concentrações de receptores CB2 e no coração, onde a quantidade de anandamida é muito menor (FOWLER, 2005).

Assim, o resultado final da interação com o receptor canabinóide depende do tipo de célula, ligante e a potência de interação com o receptor canabinóide que determina a dose efetiva do fármaco, e a eficácia (FOWLER,2005).

Logo, as células do organismo podem responder de diversas formas quando um ligante interage com o receptor canabinóides, com base nos mecanismos de ação mencionados, assim como nas interações farmacológicas descritas para as substâncias canabinóides e para o SEC, é possível sugerir que uma alteração funcional do SEC pode contribuir de maneira significativa para o surgimento ou agravamento de estados e doenças , tornando assim importante buscar reconhecer suas propriedades , indicações para os diversos tratamentos já propostos hoje na literatura. Objetivo deste estudo que buscou explanar sobre a farmacologia e o

sistema endocanabinóide bem como possíveis tratamentos através dos componentes da CS medicinal e a interação com esse sistema.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo trata de uma revisão de literatura sobre as aplicações terapêuticas do CBD. Para levantamento da literatura as seguintes bases de dados foram acessadas: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), PubMed Central (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com.br/>). Foram utilizadas as palavras-chave: Cannabidiol, Safety, Efficacy, Cannabis, Therapy, Endocannabinoid. O período de busca considerado foi de 2015 a 2021. Como critério de seleção foram determinados os seguintes parâmetros: foram incluídos artigos dos últimos 5 anos disponíveis no banco de dados para acesso full integralmente na literatura portuguesa e inglesa. A partir do levantamento desses artigos, os mesmos foram tabulados, organizados de acordo com os temas e então foi elaborada uma tabela de organização e parâmetros dos mesmos para análise de resultado. Seguindo os critérios de busca, 30 artigos foram disponibilizados, com temas variados relacionados a aplicação do CDB, destes 23 foram incluídos e se encontram na tabela abaixo.

3. RESULTADO

TÍTULO	A2A	A3A	A4A
Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze	F S Guimarães, T M Chiaretti, F G Graeff, A W Zuardi	Anxiety	Estudo pré-clínico (ratos) mostra que causa um efeito ansiolítico seletivo de uma faixa limitada de doses.
Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety	A W Zuardi, R A Cosme, F G Graeff, F S Guimarães	Anxiety	CBD possui propriedades ansiolíticas em voluntários humanos submetidos a um teste estressante (teste simulado de falar em público).
Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report.	Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, et al.	Anxiety	Resultados sugerem que o CBD reduz a ansiedade no transtorno de ansiedade social generalizada e que isso está relacionado aos seus efeitos sobre a atividade nas áreas límbica e paralímbica do cérebro.
Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients.	Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, et al.	Anxiety	O aumento da ansiedade induzida pelo teste de simulação de falar em público em indivíduos com Transtorno de Ansiedade Social Generalizada foi reduzido com o uso de CBD.
Cannabidiol interferes with the effects of Δ^9-tetrahydrocannabinol in man	Isac G. Karniol, Itiro Shirakawa, Nelson Kasinski, Abraham Pfeferman, Elisaldo A. Carlini	Anxiety	CBD diminui o componente de ansiedade dos efeitos do Δ^9 -THC.
5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats	Leonardo BM Resstel, Rodrigo F Tavares, Sabrina FS Lisboa, Sâmia RL Joca, Fernando MA Corrêa, and Francisco S Guimarães	Depression	Os resultados sugerem que o CBD pode atenuar as respostas autonômicas agudas ao estresse e suas consequências emocionais retardadas, facilitando a neurotransmissão mediada pelo receptor 5-HT _{1A} .

Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT _{1A} receptors	TV Zanelati, C Biojone, FA Moreira, FS Guimarães, and SRL Joca	Depression	O CBD induz efeitos do tipo antidepressivo comparáveis aos da imipramina. Esses efeitos do CBD foram provavelmente mediados pela ativação dos receptores 5-HT 1A .
Cannabinoid-based drugs targeting CB1 and TRPV1, the sympathetic nervous system, and arthritis	Torsten Lowin, Rainer H Straub	AR	Os antagonistas CB1 podem reverter as alterações metabólicas associadas à AR. A inibição de FAAH, por outro lado, pode neutralizar o componente neuroinflamatório da AR, ativando CB ₁ e TRPV1 neuronal.
Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis	Shin Fukuda, Hitoshi Kohsaka, Aiko Takayasu, Waka Yokoyama, Chie Miyabe, Yoshishige Miyabe, Masayoshi Harigai, Nobuyuki Miyasaka, Toshihiro Nanki	AR	A administração de JWH 133 a camundongos CIA reduziu a pontuação de artrite, infiltração de células inflamatórias, destruição óssea e produção de IgG1 anti-CII.
Cannabis finds its way into treatment of Crohn's disease	Rudolf Schicho, Martin Storr	Crohn's disease	Diminuição no índice de atividade da doença de Crohn em 90% dos pacientes sem produzir significantes efeitos colaterais. Reduz a hipermotilidade associada à inflamação do intestino.
Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial	Timna Naftali, Raphael Mechulam, Amir Marii, Gila Gabay, Asaf Stein, Miriam Bronshtain, Ido Laish, Fabiana Benjaminov, Fred M Konikoff	Inflammatory bowel disease	Neste estudo da doença de Crohn moderadamente ativa, o CBD foi seguro, mas não teve efeitos benéficos. Isso pode ser devido à falta de efeito do CBD na doença de Crohn, mas também pode ser devido à pequena dose de CBD, ao pequeno número de pacientes no estudo ou à falta do sinergismo necessário com outros canabinóides.
Endocannabinoids limit excessive mast cell maturation and activation in human skin	Lin-Lin Wang, Rui Zhao, Jiao-Yong Li, Shan-Shan Li, Min Liu, Meng Wang, Meng-Zhou Zhang, Wen-Wen Dong, Shu-Kun Jiang, Miao Zhang, Zhi-Ling Tian, Chang-Sheng Liu, Da-Wei Guan	Skin wound healing	Após a ativação do receptor CB2, as infiltrações de neutrófilos e macrófagos foram reduzidas. A proliferação e migração de queratinócitos foram aumentadas. A reepitelização da ferida foi acelerada. O acúmulo de fibroblastos e a transformação de fibroblastos em miofibroblastos foram atenuados e a expressão de pró-colágeno I diminuiu.
Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain	Jeremy R Johnson, Mary Burnell-Nugent, Dominique Lossignol, Elena Doina Ganae-Motan, Richard Potts, Marie T Fallon	Cancer-related pain	CBD é eficaz para o alívio da dor em pacientes com dor oncológica avançada, não totalmente aliviada por opioides fortes. No entanto, mostrou uma piora nas náuseas e vômitos.
Efficacy of Cannabis-Based Medicines for pain management.	J. Aviram; G. Samuelly-Leichtag	Chronic pain.	Os resultados do medicamento à base de cannabis mostraram-se favoráveis em relação ao placebo. Entretanto, na dor aguda pós-operatório não teve efeito benéfico
The effects of cannabis, cannabinoids, and theirs	K. Rabgay; N. Waranuch; N.	Neuropathic pain; Nociceptive pain;	Para dor nociceptiva, apenas o extrato de cannabis padronizado

administration routes on pain control efficacy and safety.	Chaiyakupapruk; R. Sawanjit; K. Ingkaninan; P. Dilokthornsakul.	Cancer pain.	(com THC, SCET) por via oral pode reduzir a dor. Na dor do câncer, THC / CBD por via oromucosa e THC por via oral ou oromucosa pode reduzir a dor. Nenhum estudo foi observado para THC / CBD por via oral ou inalação ou THC via inalação para câncer e dor nociceptiva, SCET por via oromucosa ou inalação para dor neuropática e cancerosa, THC por via oromucosa para dor nociceptiva e SCT por via oromucosa ou oral para dor neuropática, cancerosa e nociceptiva. Riscos aumentados estatisticamente significativos de euforia foram observados em THC / CBD (oromucosal), THC (oromucosal) e SCT (inalação).
A Survey on the Effect That Medical Cannabis Has on Prescription Opioid Medication Usage for the Treatment of Chronic Pain at Three Medical Cannabis Practice Sites.	K. M. Takakuwa; D. Sulak.	Chronic pain.	O estudo relatou que a cannabis era um complemento útil e substituto para os opioides prescritos no tratamento de sua dor crônica e tinha o benefício adicional de melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida
The anti-inflammatory and analgesic effects of formulated full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain associated with multiple sclerosis.	Z. H. Maayah; S. Takahara; M. Ferdaoussi; J. R. B. Dyck.	Neuropathic pain associated with multiple sclerosis.	O conhecimento atual sobre os potenciais efeitos benéficos dos produtos existentes do extrato de cannabis de espectro total em estudos clínicos envolvendo pacientes com esclerose múltipla é extensivamente revisado. Além disso, os possíveis efeitos adversos associados.
A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms.	Derick T Wade Oxford Centre for Enablement, Philip Robson.	Intractable chronic pain.	O estudo mostrou que o tratamento com CBD reduziu significativamente a dor desses pacientes.
Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain.	Jeremy R Johnson, Mary Burnell-Nugent, Dominique Lossignol, Elena Doina Ganae-Motan, Richard Potts, Marie T Fallon.	Cancer pain.	O estudo mostra que o extrato de THC: CBD é eficaz para o alívio da dor em pacientes com dor oncológica avançada, não totalmente aliviada comparada aos opioides fortes.
Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's Been.	Eric P. Baron.	Headache.	O estudo mostrou resultados variados, efeitos incertos e variados. Desta maneira, falha nos estudos, necessitando de estudos mais controlados.
An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia.	Tine van de Donk; Marieke Niesters; Mikael A Kowal; Erik Olofsen; Albert Dahan; Monique van Velzen.	Chronic fibromyalgia.	Este ensaio experimental mostra o comportamento complexo dos canabinóides inalados em pacientes com dor crônica com apenas pequenas respostas analgésicas após uma única inalação. Mais estudos são necessários para determinar os efeitos do tratamento de longo prazo nos escores de dor espontânea, nas interações THC-CBD e no papel dos sintomas

Refractory trigeminal neuralgia responsive to nabiximols in a patient with multiple sclerosis.	Alberto Gajofatto.	Refractory trigeminal neuralgia with multiple sclerosis.	psicotrópicos no alívio da dor. Ao iniciar o tratamento com nabiximóis, o paciente apresentou um benefício significativo na neuralgia do trigêmeo, que se resolveu completamente, enquanto a espasticidade respondeu apenas parcialmente ao tratamento.
--	--------------------	--	--

A2A: AUTORES; A3A INDICAÇÃO DO CBD; A4A: DESFECHO.

4. DISCUSSÃO

4.1. CBD NA ANSIEDADE

De todas as doenças psiquiátricas, os transtornos de ansiedade são as mais comuns e resultam em considerável prejuízo funcional e sofrimento. Dentro dos transtornos de ansiedade temos transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de pânico (TP), transtorno de ansiedade social (TAS), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), entre outros (SHANSIS,2012) .

Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e os benzodiazepínicos são os principais tratamentos farmacológicos; no entanto, 40 a 60% dos pacientes não obtêm alívio total de seus sintomas prejudiciais (BANDELOW et al., 2008).

Sendo assim, é evidente a necessidade de aperfeiçoamento da terapêutica, buscando novas formas de tratamento. À vista disso, apresento a seguir um compilado de informações sobre o uso do CBD para tratamento dos transtornos de ansiedade, já que muitos estudos hoje mostram o sistema endocanabinóide como componente importante dos circuitos envolvidos no controle das respostas à ansiedade.

Analisando os estudos realizados, está definido que a Cannabis influencia de forma dose-dependente na ansiedade. Baixas doses atuam de forma ansiolítica enquanto altas doses podem levar ao aumento da ansiedade e do pânico, Guimarães et al., já em 1990 fez explicações em seu estudo pré-clínico, a fim de avaliar a presença de propriedades ansiolíticas no CBD, a droga foi testada em ratos, num modelo de labirinto em cruz elevado de ansiedade, concluindo que o CBD promove efeitos do tipo ansiolítico com uma curva de dose-resposta em forma de U invertido, mostrando doses mais altas são ineficazes.

A posteriori, os estudos clínicos confirmaram os resultados dos estudos em animais, Zuardi et al. em 1993, demonstrou que o CBD pode reduzir a ansiedade em voluntários saudáveis após um procedimento simulado de falar em público. Um ensaio conduzido por Crippa et al. em 2011, demonstrou que uma única dose de CBD (400 mg) reduziu de forma confiável a ansiedade na tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) em pacientes com transtorno de ansiedade social. Um ensaio clínico duplo-cego de Bergamaschi et al. também em 2011, mostrou que uma dose aguda de CBD (600 mg) foi capaz de reduzir a ansiedade subjetiva induzida por falar em público.

Crippa et al., 2004, sugerem que o CBD tem efeitos ansiolíticos que são mediados por uma ação nas áreas límbica e paralímbica do cérebro, e afirmam que o CBD modulou significativamente a atividade de repouso

predominantemente nas áreas corticais límbica e paralímbica, que geralmente estão implicadas na fisiopatologia da ansiedade. \

4.2. CBD NA DEPRESSÃO

Segundo a OPAS, a depressão é um transtorno comum em todo o mundo: estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram com ele. Especialmente quando de longa duração e com intensidade moderada ou grave, a depressão pode se tornar uma crítica à condição de saúde. Ela pode causar à pessoa afetada um grande sofrimento e disfunção no trabalho, na escola ou no meio familiar. Na pior das hipóteses, a depressão pode levar ao suicídio. Cerca de 800 mil pessoas morrem por suicídio a cada ano - sendo essa a segunda principal causa de morte entre pessoas com idade entre 15 e 29 anos (OPAS, 2018).

O tratamento medicamentoso de primeira linha para depressão são os antidepressivos. Porém, sabe-se que muitos não respondem a esse tratamento ou não melhoram completamente. Somado a isso, nos últimos anos, evidências pré-clínicas e clínicas levaram à possibilidade de que há uma disfunção no sistema endocanabinoide durante a depressão(HILL et al. 2008).

O CBD tem a capacidade de controlar parte da neurotransmissão cerebral de serotonina e norepinefrina e sua ligação ativa aos receptores 5 HT-1A, dessa forma, acredita-se que o CBD também tenha um efeito na depressão. Ademais, o CBD estimula a plasticidade sináptica e a neurogênese, que também desempenha função no desenvolvimento e no tratamento da depressão (RUSSO et al., 2005). Especificamente, em condições basais, os níveis séricos dos dois endocanabinoides primários, AEA e 2-AG, foram encontrados reduzidos em mulheres sem medicação com diagnóstico de depressão maior, indicando um déficit na atividade endocanabinóide periférica (HILL et al. 2008).

Visto isso, fizemos um compilado de informações sobre os benefícios do uso do CBD na depressão,começando pelos estudos feitos em animais onde Resstel et al., 2009, submeteram ratos a estresse de contenção durante 60 minutos, o que aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial e causou respostas do tipo ansiogênica em ratos expostos ao labirinto em cruz elevado 24 horas depois. O CBD foi injetado 30 minutos antes do estresse nas doses de 1, 10 ou 20 mg kg⁻¹ . As doses de 10 e 20 mg kg⁻¹ atenuaram as mudanças nos parâmetros autonômicos, enquanto que em 10 mg kg⁻¹ o CBD também evitou o efeito tardio do estresse, semelhante ao ansiogênico. Não houve alterações na atividade motora ou nos parâmetros cardiovasculares basais, descartando qualquer possível fator de confusão.

Em um outro estudo de Zanelati Et al em 2010, foi realizado o teste da natação forçada em camundongos. Quando expostos à natação inevitável assumem uma postura de imobilidade, que é revertida por antidepressivos. Nesse estudo, testaram em camundongos os efeitos do CBD e este reduziu a imobilidade semelhante ao antidepressivo tricíclico imipramina.Esses achados sugeriram que o CBD deve ser considerado como uma abordagem possível para o tratamento de transtornos de humor.

Diferentemente do transtorno de ansiedade, em que os ensaios clínicos confirmam os pré-clínicos, na depressão, apesar desta forte evidência de um envolvimento do sistema endocanabinoide na fisiopatologia da depressão, nenhum estudo clínico foi registrado para avaliar a eficácia dos canabinóides medicinais na terapêutica da depressão. Grande parte dos indicativos de um efeito antidepressivo da cannabis medicinal vem de relatos de casos e estudos observacionais.

Walsh et al., 2017, identificaram várias investigações nas quais havia evidências claras de uma melhora do humor por meio da cannabis medicinal, em outra revisão, 35% dos integrantes revelaram automedicação com cannabis para amenizar os sintomas depressivos. (KOSIBA et al. 2019).

De pesquisas recentes, no entanto, parece que o uso agudo de cannabis induz um efeito positivo imediato seguido de piora dos sintomas depressivos após o uso repetido (CUTTLE et al. 2018).

Deste modo, fica evidente que a eficácia e segurança da cannabis medicinal na depressão ainda é fraca. Porém, os estudos pré-clínicos realizados até o momento fornecem indícios de que este composto pode induzir efeitos similares aos dos antidepressivos e, sendo assim, é perceptível a necessidade de estudos clínicos para confirmar tal possibilidade.

4.3. CBD NA DOR

De acordo com as meta-análises estudadas, Aviram et al, 2017, de todos ensaios clínicos randomizados incluídos e os sem ensaios controlados com ativos, foram considerados favoráveis medicamentos à base de cannabis sobre placebo. Entretanto, houve heterogeneidade na estatística e dispersão de resultados. Muitos desses estudos foram bem desenhados, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. No entanto, foram frequentemente limitados por pequenas coortes, e os diferentes estados de doença indicaram que os efeitos benéficos do CBD dependem do contexto. Na meta-análise sobre os efeitos na dor aguda pós-operatória apresentou uma direção contrária de resultados, onde o placebo teve efeitos mais favoráveis do que os medicamentos à base de cannabis.

Analisando a revisão sistemática publicada por Rabgay et al. em 2020, foram selecionados 25 estudos com mais de 2.200 pacientes utilizando Cannabis por diferentes vias de administração, posologias e para dores de origens diversas. Os resultados mostraram que algumas vias de administração específicas reduzem o limiar de dor com características específicas como mostra na tabela. Os autores evidenciam ainda uma falta de estudos com diferentes combinações de tratamentos e vias para dores neuropáticas, oncológicas e nociceptivas.

Um estudo de coorte retrospectivo de Takakuwa et al. em 2002, avaliou a Cannabis medicinal como alternativa para pacientes com dores nas costas que usavam opioides de maneira crônica ou intermitente, observou-se como uma alternativa aos opioides prescritos em mais da metade dos pacientes com dor lombar muscular e como coadjuvante para diminuir o uso em alguns usuários crônicos de opioides.

Outro artigo de revisão foi publicado em 2020 e mostrou a redução da dor em diversas situações, mas os autores relatam eficácia especialmente na dor relacionada a esclerose múltipla, com a administração da planta Cannabis ou seus componentes como terapia adjuvante (MAAYAH et al., 2020). Este artigo aborda o efeito anti-inflamatório e analgésico de formulações full spectrum (que apresentam todos os compostos da planta), o efeito

entourage, na dor neuropática associada a Esclerose Múltipla. Em 2003, uma coorte mista de pacientes que sofrem de dor intratável devido a esclerose múltipla, lesão medular, lesão do plexo braquial e amputação de membro, mostrou que o tratamento com CBD reduziu significativamente a dor desses pacientes (WADE et al., 2003).

O CBD também foi eficaz no tratamento da dor crônica associada ao transplante renal e quando administrado topicamente a pacientes com neuropatia periférica em suas extremidades inferiores (CUNETTI et al., 2018).

Mesmo não demonstrando redução estatisticamente significativa em estudos de dor crônica generalizada, o tratamento com CBD melhorou a qualidade de vida e do sono, de acordo com os pacientes (CAPANO et al., 2020)

Nos ensaios clínicos relacionados a dor crônica refratária foi utilizado formulação em combinação com o THC (JOHNSON et al., 2009). E as formulações de CBD e THC se mostraram eficazes na redução dos escores de dor em pacientes com dor crônica e esclerose múltipla, além de melhorar a dor crônica intratável em pacientes com câncer avançado (JOHNSON et al., 2009).

Em um estudo experimental, foi explorado o efeito da cannabis de grau farmacêutico em pacientes com dor crônica causada pela síndrome da fibromialgia (FM). As preparações contendo uma proporção mais equilibrada de THC e CBD também demonstraram resultados melhores no manejo da dor. Mesmo assim, o tratamento com CBD diminuiu a dor em mais de 30% em um número significativamente maior de pacientes do que o placebo. O respondente foi definido como tendo uma redução no escore de dor espontânea de pelo menos 30% a 50% em uma ou mais medidas. Além disso, o efeito dos canabinóides no alívio da dor crônica parece diminuir ao longo do tempo (VAN DE DONK et al., 2019).

Em um relato de caso de Gajofatto, 2016, este descreve paciente com esclerose múltipla progressiva e espasticidades decorrentes da doença e neuralgia do trigêmeo, com o uso de Nabiximols, que é um composto canabinoide sintético, após o uso o paciente observou efeitos benéficos na neuralgia do trigêmeo, porém, a espasticidade respondeu parcialmente ao tratamento com o canabinóide.

4.4. CBD NA ARTRITE REUMATOIDE

A melhor opção de tratamento para modular sistema endocanabinoide para o tratamento de artrite reumatoide pode ser uma combinação de um antagonista CB1 restrito periféricamente e um inibidor FAAH aumentando os níveis sistêmicos de N-acil etanolaminas. A inibição de FAAH, por outro lado, pode neutralizar o componente neuro inflamatório da AR ativando CB 1 e TRPV1 neuronal (TURCOTTE et al, 2016).

Inicialmente, acreditava-se que não era expresso em células não imunes do sistema nervoso central, pois Munro, 1993. não detectaram mRNA do receptor CB2 em nenhuma parte do cérebro quando clonaram o receptor. Portanto, a falta de confiabilidade dos anticorpos que foram usados em experimentos de imun química reforça a necessidade de mais pesquisas para expandir nosso conhecimento sobre o envolvimento do receptor CB2 no sistema nervoso central e na neuroinflamação. Já foram apresentados estudos in vitro e in vivo que sugeriram um papel para o receptor CB2 em várias condições inflamatórias (TURCOTTE et al, 2016).

Essas observações indicam que a ativação do receptor nas articulações AR pode melhorar vários aspectos da doença, incluindo inflamação, hiperplasia FLS e perda óssea. In vivo, os agonistas CB2 provaram ser benéficos em um modelo murino de artrite reumatoide, artrite induzida por colágeno. Um estudo mostrou o tratamento com o agonista do receptor CB2 JWH 133 para melhorar a gravidade da artrite e reduzir a destruição óssea e a infiltração de leucócitos nas articulações (TURCOTTE et al, 2016).

Desse modo, pode-se concluir que diversos canabinóides podem ser considerados candidatos ao desenvolvimento como agentes anti-inflamatórios. Em última análise, esse processo resulta em um aumento na taxa de resolução da inflamação crônica.

4.5. CBD NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS(DII)

O estudo de Naftali et al, 2014, revelou que o sistema endocanabinóide está envolvido em quase todos os principais eventos imunológicos. Canabinóides podem, portanto, ser benéficos em distúrbios inflamatórios os canabinóides diminuem a inflamação histológica e microscópica.

Os autores Naftali et al, 2014, também avaliaram a expressão de receptores canabinóides em tecido humano com DII por imunoquímica. Eles descobriram que o receptor CB1 foi expresso no cólon humano normal, mas que o CB_A expressão foi maior em tecidos IBD e que sua presença estava concentrada em células plasmáticas e macrófagos. Esses achados levantam a hipótese de que o receptor CB2 também estava envolvido no componente inflamatório da DII.

Na doença de Crohn foi realizado um estudo prospectivo por Naftali et al, 2017, para determinar se a cannabis pode induzir a remissão em pacientes com doença de Crohn. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em grupos que receberam cannabis, duas vezes ao dia, na forma de cigarros contendo 115 mg de THC ou placebo contendo flores de cannabis das quais o THC foi extraído. A remissão completa foi observada em 10 de 11 indivíduos no grupo de cannabis e 4 de 10 no grupo de placebo. Os indivíduos que receberam cannabis relataram melhora do apetite e do sono, sem efeitos colaterais significativos.

Desse modo, ficou evidente a diminuição no índice de atividade da doença de Crohn em 90% dos pacientes sem produzir significativos efeitos colaterais. Reduz a hipermotilidade associada à inflamação do intestino. A redução da hiper mobilidade pode conseqüentemente aliviar a diarreia, produzindo efeitos benéficos para o paciente.

4.6. CBD NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS DE PELE

Estudo de Wang et al, 2016, mostrou que o receptor do canabinóide 2 é expresso em várias células efectoras durante a cicatrização de feridas na pele. Enquanto isso, seu envolvimento funcional na inflamação, fibrose e proliferação de células em outros órgãos e doenças de pele implicava que o receptor CB2 também pode regular a cicatrização de feridas na pele.

Após a ativação do receptor CB2, as infiltrações de neutrófilos e macrófagos foram reduzidas e as expressões de proteína quimiotática de monócitos -1, fator derivado de células do estroma -1, Interleucina -6, IL-1 β , fator de necrose tumoral, fator de crescimento transformador - β 1 e fator de crescimento endotelial vascular -A

foram diminuídos. Além disso, células HaCaT in vitro foram tratadas com GP1a ou AM630, o que revelou que a ativação do receptor CB2 promoveu a migração de queratinócitos induzindo transição epitelial para mesenquimal (WANG et al, 2016; ZURIER, 2016) .

4.7. CBD NA DOR ONCOLÓGICA

A dor oncológica é um problema comum e 70% a 90% dos pacientes com câncer avançado apresentam dor significativa. Embora os opióides continuem a ser a referência no tratamento da dor oncológica moderada a grave, os principais canabinóides que incluem o THC e o CBD se mostram promissores no alívio da dor relacionada ao câncer. Os CBs atuam principalmente por meio de receptores CB específicos: os receptores CB₁ e os receptores CB₂. Os principais efeitos farmacológicos do THC incluem analgesia, relaxamento muscular, anti-êmetese, estimulação do apetite e psicoatividade (KLECKNER, 2019).

Johnson et al, 2010 publicou uma revisão da literatura de nove ensaios clínicos randomizados realizados usando CBs em pacientes com dor aguda, crônica não maligna ou oncológica. Cinco estudos que foram descritos em quatro relatórios incluíram 128 pacientes com dor oncológica. Todos os estudos conduzidos em pacientes com dor oncológica foram estudos controlados por placebo. Quatro dos estudos mostraram que o CB é tão eficaz quanto a codeína, mas com efeitos colaterais que limitam a dose. Assim, os CBs demonstraram eficácia comparável aos opióides selecionados.

5. CONCLUSÃO

Através desta revisão, observamos o efeito benéfico dos medicamentos à base da Cannabis, sendo usados no tratamento, principalmente, nas dores crônicas como a dor neuropática, a dor na Fibromialgia e na Esclerose Múltipla, dor oncológica, na enxaqueca e outros tipos de cefaleia e as diversas outras dores crônicas.

Também é possível destacar seu uso como tratamento alternativo ou coadjuvante em várias doenças, como distúrbios psiquiátricos como a ansiedade e depressão, dor crônica e oncológica, na artrite reumatóide, doenças inflamatórias intestinais e também na cicatrização de feridas. Assim buscando alternativas aos tratamentos clássicos pode se destacar o CBD como uma solução em diversas patologias e como a planta Cannabis apresenta um potencial terapêutico alvo.

No entanto nota-se também a escassez de padronização nas formulações dos compostos e das dosagens nos estudos, as vias de administração e a segurança de cada via, o grau da dor nas doenças estudadas, os efeitos adversos de cada via e cada formulação. Desta maneira, sendo necessário mais estudos sobre eficácia e melhor segurança do uso medicinal do CBD.

.Assim a Cannabis e a indicação dos seus compostos ainda dependem de estudos mais abrangentes e há necessidade de investigação futura para padronização de doses e formulações de acordo com cada entidade patológica .

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVIRAM J, Samuely-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2017 Sep;20(6):E755-E796. PMID: 28934780.

BANDELOW et al, TASK FORCE ON TREATMENT GUIDELINES FOR ANXIETY OBSESSIVE-COMPULSIVE POST-TRAUMATIC STRESS DISORDERS (2008) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders – First Revision, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 9:4, 248-312, DOI: 10.1080/15622970802465807

BARON, E.P. (2015), Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's Been *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 55: 885-916.

BERGAMASCHI MM, QUEIROZ RH, CHAGAS MH, DE OLIVEIRA DC, DE MARTINIS BS, KAPCZINSKI F, e et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011 May; 36(6):1219-26. doi: 10.1038/npp.2011.6. Epub 2011 Feb 9. PMID: 21307846; PMCID: PMC3079847.

CAPANO A, Weaver R, Burkman E. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgrad Med*. 2020 Jan;132(1):56-61. doi: 10.1080/00325481.2019.1685298. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31711352.

CARLINI, Elisaldo Araújo A história da maconha no Brasil. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* [online]. 2006, v. 55, n. 4 [Acessado 20 Junho 2022] , pp. 314-317. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0047-20852006000400008>>. Epub 13 Jul 2007. ISSN 1982-0208. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852006000400008>.

CASADO, Rogelio. História da maconha, 2012.

CONRAD, C. 2001. Hemp – O uso medicinal e nutricional da maconha. Record, Rio de Janeiro, RJ, tot. p. 384

COSTA, R. D. (2017). Análise das evidências científicas do uso do canabidiol em doenças psiquiátricas e neurológicas.)

CRIPPA JA, DERENUSSON GN, FERRARI TB, WICHERT-ANA L, DURAN FL, MARTIN-SANTOS R, e et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*. 2011 Jan; 25(1):121-30. doi: 10.1177/0269881110379283. Epub 2010 Sep 9. PMID: 20829306.

CRIPPA JA, ZUARDI AW, GARRIDO GE, WICHERT-ANA L, GUARNIERI R, FERRARI L, e et al. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Feb;29(2):417-26. doi: 10.1038/sj.npp.1300340. PMID: 14583744.

CUNETTI L, Manzo L, Peyraube R, Arnaiz J, Curi L, Orihuela S. Chronic Pain Treatment With Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in Uruguay. *Transplant Proc*. 2018 Mar;50(2):461-464. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.12.042. PMID: 29579828.

CUTTLE C, SPRADLIN A, MCLAUGHLIN RJ. A naturalistic examination of the perceived effects of cannabis on negative affect. *J Affect Disord*. 2018 Aug 1;235:198-205. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.054. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29656267.

DEVANE WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258(5090):1946-9.

DE VRIES, Taco J. et al. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. **Nature medicine**, v. 7, n. 10, p. 1151-1154, 2001.

FOWLER, C. J.; HOLT, S.; NILSSON, O.; JONSSON, K. O.; TIGER, G.; JACOBSSON, S. O. P. The endocannabinoid signaling system: Pharmacological and therapeutic aspects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v.81, n. 2, p. 248-262, 2005.

FUKUDA S, Kohsaka H, Takayasu A, Yokoyama W, Miyabe C, Miyabe Y, Harigai M, Miyasaka N, Nanki T. Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Aug 12;15:275. doi: 10.1186/1471-2474-15-275. PMID: 25115332; PMCID: PMC4243420. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25115332/>

GAJOFATTO A. Refractory trigeminal neuralgia responsive to nabiximols in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Jul;8:64-5. doi: 10.1016/j.msard.2016.05.004. Epub 2016 May 2. PMID: 27456876.

GRAEFF, Frederico Guilherme. *Drogas psicotrópicas e seu modo de ação*. ed. São Paulo: E.P.U. 1989.

GUIMARÃES FS, CHIARETTI TM, GRAEFF FG, ZUARDI AW. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;100(4):558-9. doi: 10.1007/BF02244012. PMID: 1969666.

HILL MN, MILLER GE, HO WS, GORZALKA BB, HILLARD CJ. Serum endocannabinoid content is altered in females with depressive disorders: a preliminary report. *Pharmacopsychiatry*. 2008 Mar;41(2):48-53. doi: 10.1055/s-2007-993211. PMID: 18311684; PMCID: PMC3422568.

HONÓRIO, K. M. ; Lima, E. F.; Quiles, M. G.; Romero, R. F.; Molfetta, F. A.; Silva, A. B. F. (2010). Artificial Neural Networks and the Study of the Psychoactivity of Cannabinoid Compounds. *Chemical Biology & Drug Design.*, 75, pp. 632-640.

HOWLETT AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002;54(2):161-202.

JOHNSON JR, BURNELL-NUGENT M, LLOSSIGNOL D, GANAE-MOTAN ED, POTTS R, FALLON MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Feb;39(2):167-79. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19896326.

KARNIOL IG, SHIRAKAWA I, KASINSKI N, PFEFERMAN A, CARLINI EA. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol*. 1974 Sep;28(1):172-7. doi: 10.1016/0014-2999(74)90129-0. PMID: 4609777.

KLECKNER AS, Kleckner IR, Kamen CS, et al. Opportunities for cannabis in supportive care in cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. January 2019. doi:[10.1177/1758835919866362](https://doi.org/10.1177/1758835919866362)

KOSIBA JD, MAISTO SA, DITRE JW. Patient-reported use of medical cannabis for pain, anxiety, and depression symptoms: Systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med.* 2019 Jul;233:181-192. doi: 10.1016/j.socscimed.2019.06.005. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31207470.

LOWIN T, STRAUB RH. Cannabinoid-based drugs targeting CB1 and TRPV1, the sympathetic nervous system, and arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015 Sep 6;17(1):226. doi: 10.1186/s13075-015-0743-x. PMID: 26343051; PMCID: PMC4561168.

LUCENA, João Gabriel Almeida de. Canabinóides: do uso abusivo à aplicação terapêutica. Araraquara 77 f , 2021.

MAAYAH ZH, Takahara S, Ferdaoussi M, Dyck JRB. The anti-inflammatory and analgesic effects of formulated full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain associated with multiple sclerosis. *Inflamm Res.* 2020 Jun;69(6):549-558. doi: 10.1007/s00011-020-01341-1. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32239248.

MARZO, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: new targets for drug development. *Curr Pharm Des.* 2000 Sep;6(13):1361-80. doi: 10.2174/1381612003399365. PMID: 10903398.

MARZO, Vincenzo Di; BIFULCO, Maurizio; PETROCELLIS, Luciano De. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. **Nature reviews Drug discovery**, v. 3, n. 9, p. 771-784, 2004.

MECHOULAM R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, e et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995;50(1):83-90

MOREIRA, E. M. F., & de Sousa, M. N. A. (2021). USO TERAPÊUTICO DA CANNABIS SATIVA PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS. *Journal of Medicine and Health Promotion*, 6(1), 292-301.)

NAFTALI T, BAR-LEV SCHLEIDER L, DOTAN I, LANSKY EP, SKLEROVSKY BENJAMINOV F, e et al. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn 's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Oct;11(10):1276-1280.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.034. Epub 2013 May 4. PMID: 23648372.

NAFTALI T, MECHULAN R, LEV LB, KONIKOFF FM. Cannabis for inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2014;32(4):468-74. doi: 10.1159/000358155. Epub 2014 Jun 23. PMID: 24969296.

NAHAS, Gabriel. A MACONHA OU A VIDA VOL 1, ed. Nordica, 1985

OBID, Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas, 2011.

OPAS/OMS .Atenção Primária em Saúde. Disponível em ;<https://www.paho.org/pt/topicos/depressao#:~:text=A%20depress%C3%A3o%20%C3%A9%20um%20transtorno%20mental%20frequente.,a%20carga%20global%20de%20doen%C3%A7as>.

PETROCELLIS L, Di Marzo V. An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(1):1-15

RABGAY K, Waranuch N, Chaiyakunapruk N, Sawangjit R, Ingkaninan K, e et al. The effects of cannabis, cannabinoids, and their administration routes on pain control efficacy and safety: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2020 Jan-Feb;60(1):225-234.e6. doi: 10.1016/j.japh.2019.07.015. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31495691.

RESSTEL LB, TAVARES RF, LISBOA SF, JOCA SR, CORRÊA FM, GUIMARÃES FS. 5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioral and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *Br J Pharmacol*. 2009;156(1):181-188. doi:10.1111/j.1476-5381.2008.00046.x

RUSSO EB, BURNETT A, HALL B, PARKER KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. *Neurochem Res*. 2005 Aug;30(8):1037-43. doi: 10.1007/s11064-005-6978-1. PMID: 16258853.

SCHICHO R, STORR M. Cannabis finds its way into treatment of Crohn's disease. *Pharmacology*. 2014;93(1-2):1-3. doi: 10.1159/000356512. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24356243; PMCID: PMC4076530.

SCHIER , Alexandre Rafael de Mello et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. *Brazilian Journal of Psychiatry* [online]. 2012, v. 34, suppl 1 [Acessado 20 Junho 2022] , pp. 104-110. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-44462012000500008>>. Epub 19 Jun 2012. ISSN 1809-452X. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462012000500008>.

SEAN D. McAllister, Michelle Glass, CB₁ and CB₂ receptor-mediated signaling: a focus on endocannabinoids, Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA), Volume 66, Issues 2–3, 2002, Pages 161-171, ISSN 0952-3278, <https://doi.org/10.1054/plef.2001.0344>.

SHANSIS, Flávio Tratado de Psiquiatria Clínica 5. Ed: Hales, Yudofsky e Gabbard. *Brazilian Journal of Psychiatry* [online]. 2012, v. 34, n. 1 [Acessado 21 Junho 2022] , pp. 122. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-44462012000100024>>. Epub 18 Jun 2012. ISSN 1809-452X. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462012000100024>.

STORR MA, KEENAN CM, EMMERDINGER D, ZHANG H, YUCE B, SIBAEV A, e et al. Targeting endocannabinoid degradation protects against experimental colitis in mice: involvement of CB₁ and CB₂ receptors. *J Mol Med (Berl)*. 2008 Aug;86(8):925-36. doi: 10.1007/s00109-008-0359-6. Epub 2008 May 21. PMID: 18493729.

TAKAKUWA KM, Sulak D. A Survey on the Effect That Medical Cannabis Has on Prescription Opioid Medication Usage for the Treatment of Chronic Pain at Three Medical Cannabis Practice Sites. *Cureus*. 2020 Dec 2;12(12):e11848. doi: 10.7759/cureus.11848. PMID: 33409086; PMCID: PMC7781576.

TURCOTTE C, BLANCHET MR, LAVIOLETTE M, FLAMAND N. The CB₂ receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Dec;73(23):4449-4470. doi: 10.1007/s00018-016-2300-4. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27402121; PMCID: PMC5075023.

VAN DE DONK T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*. 2019 Apr;160(4):860-869. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001464. PMID: 30585986; PMCID: PMC6430597.

WADE DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil*. 2003 Feb;17(1):21-9. doi: 10.1191/0269215503cr581oa. PMID: 12617376.

WALSH Z, GONZALEZ R, CROSBY K, S THIESSEN M, CARROLL C, BONN-MILLER MO. Medical cannabis and mental health: A guided systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2017 Feb;51:15-29. doi: 10.1016/j.cpr.2016.10.002. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27816801.

WANG LL, ZHAO R, LI JY, LI SS, LIU M, WANG M, e et al. Pharmacological activation of cannabinoid 2 receptor attenuates inflammation, fibrogenesis, and promotes re-epithelialization during skin wound healing. *Eur J Pharmacol.* 2016 Sep 5;786:128-136. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.06.006. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27268717.

ZANELATI TV, BIOJONE C, MOREIRA FA, GUIMARÃES FS, JOCA SR. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. *Br J Pharmacol.* 2010;159(1):122-128. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00521.x

ZOU S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 13;19(3):833. doi: 10.3390/ijms19030833. PMID: 29533978; PMCID: PMC5877694.

ZUARDI AW, COSME RA, GRAEFF FG, GUIMARÃES FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol.* 1993 Jan;7(1 Suppl):82-8. doi: 10.1177/026988119300700112. PMID: 22290374.

ZUARDI, Antonio Waldo. History of Cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, vol. 28, São Paulo, 2005.

ZURIER RB, BURSTEIN SH. Cannabinoids, inflammation, and fibrosis. *FASEB J.* 2016 Nov;30(11):3682-3689. doi: 10.1096/fj.201600646R. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27435265.