

## Potencial uso terapêutico dos compostos canabinoides – canabidiol e delta-9-tetrahydrocannabinol

Potential therapeutic use of cannabinoid compounds - cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol

Uso terapéutico potencial de compuestos cannabinoides: cannabidiol y delta-9-tetrahydrocannabinol

Recebido: 12/03/2021 | Revisado: 21/03/2021 | Aceito: 31/03/2021 | Publicado: 10/04/2021

### **Gabriela Ramos Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7036-6743>  
Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, Brasil  
E-mail: [gabi28rr@hotmail.com](mailto:gabi28rr@hotmail.com)

### **Lara Gomes Nery**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7568-8987>  
Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, Brasil  
E-mail: [laragnery@gmail.com](mailto:laragnery@gmail.com)

### **Ana Cláudia Maia Mendonça da Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2719-9446>  
Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, Brasil  
E-mail: [anacmmendonca@gmail.com](mailto:anacmmendonca@gmail.com)

### **Gustavo Silva Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6486-2759>  
Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, Brasil  
E-mail: [gustavosilvaoliveiram@gmail.com](mailto:gustavosilvaoliveiram@gmail.com)

### **Rodolfo Lopes Vaz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1453-8835>  
Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, Brasil  
E-mail: [rodolfo236vaz@gmail.com](mailto:rodolfo236vaz@gmail.com)

### **Humberto de Sousa Fontoura**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4858-1265>  
Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, Brasil  
E-mail: [humberto.fontoura@docente.unievangelica.edu.br](mailto:humberto.fontoura@docente.unievangelica.edu.br)

### **Jalsi Tacon Arruda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-4850>  
Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA, Brasil  
E-mail: [jalsitacon@gmail.com](mailto:jalsitacon@gmail.com)

### **Resumo**

Os derivados da *Cannabis sativa* estão sendo utilizados para tratar comorbidades que ainda não apresentam terapêutica eficiente sobre os danos e sintomas. Os compostos canabinoides – canabidiol e delta-9-tetrahydrocannabinol vem sendo testados para uso terapêutico e diversos estudos buscam elucidar os efeitos farmacológicos dessas substâncias. Assim, o presente estudo reúne informações sobre os derivados canabinoides e os efeitos farmacológicos já descritos para os compostos canabidiol e delta-9-tetrahydrocannabinol. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura a partir de dados colhidos de artigos originais obtidos nas bases de dados: MEDLINE, SciELO, BVS e LILACS, utilizando os termos: canabinoides, canabidiol, tetrahydrocannabinol (dronabinol), maconha medicinal. O conhecimento sobre os ligantes endocanabinoides demonstram que os compostos canabinoides podem apresentar função significativa na mediação de diversos processos neurofisiológicos. Pesquisas evidenciam que esses derivados são uma importante alternativa para o tratamento de várias patologias, principalmente sobre doenças que ainda não possuem resposta ou que a resposta não seja tão eficaz. Dados reforçam que os canabinoides podem ser uma opção terapêutica para pacientes em quimioterapia auxiliando nas crises decorrentes do tratamento, além de auxiliar no tratamento de trauma raquimedular, AIDS, esclerose múltipla, neuropatia periférica, síndrome de Tourette, no pós-operatório, em fase pós-infarto cerebral ou outras condições clínicas que tenha uma forte associação com quadros de dores crônicas. Ainda que os avanços científicos demonstrem benefícios no uso dos compostos canabinoides ainda carece de estudos para comprovação da ação. Pesquisas com *Cannabis sativa* abrem espaço para a possibilidade de tratamento de doenças que ainda não possuem resposta terapêutica tornando estas substâncias uma esperança farmacêutica.

**Palavras-chave:** Canabidiol; Dronabinol; Tetrahydrocannabinol; Maconha medicinal.

### Abstract

Derivatives of *Cannabis sativa* are being used to treat comorbidities that do not yet have an efficient treatment for damage and symptoms. The cannabinoid compounds - cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol have been tested for therapeutic use and several studies seek to elucidate the pharmacological effects of these substances. Thus, the present study gathers information on cannabinoid derivatives and the pharmacological effects already described for the cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol compounds. An integrative literature review was performed based on data collected from original articles obtained from the databases: MEDLINE, SciELO, BVS and LILACS, using the terms: cannabinoids, cannabidiol, tetrahydrocannabinol (dronabinol), medical marijuana. Knowledge about endocannabinoid ligands demonstrates that cannabinoid compounds can play a significant role in mediating several neurophysiological processes. Research shows that these derivatives are an important alternative for the treatment of various pathologies, mainly on diseases that still do not have a response or that the response is not as effective. Data reinforce that cannabinoids can be a therapeutic option for patients undergoing chemotherapy assisting in crises resulting from treatment, in addition to assisting in the treatment of spinal trauma, AIDS, multiple sclerosis, peripheral neuropathy, Tourette's syndrome, in the postoperative period - cerebral infarction or other clinical conditions that have a strong association with chronic pain. Although scientific advances demonstrate benefits in the use of cannabinoid compounds, there is still a need for studies to prove the action. Research with *Cannabis sativa* opens space for the possibility of treating diseases that do not yet have a therapeutic response, making these substances a pharmaceutical hope.

**Keywords:** Cannabidiol; Dronabinol; Tetrahydrocannabinol; Medical marijuana.

### Resumen

Se están utilizando derivados de *Cannabis sativa* para tratar comorbilidades que aún no tienen un tratamiento eficaz para daños y síntomas. Los compuestos cannabinoides, cannabidiol y delta-9-tetrahydrocannabinol, han sido probados para uso terapéutico y varios estudios buscan dilucidar los efectos farmacológicos de estas sustancias. Así, el presente estudio recopila información sobre los derivados cannabinoides y los efectos farmacológicos ya descritos para los compuestos cannabidiol y delta-9-tetrahydrocannabinol. Se realizó una revisión integradora de la literatura a partir de datos recolectados de artículos originales obtenidos de las bases de datos: MEDLINE, SciELO, BVS y LILACS, utilizando los términos: cannabinoides, cannabidiol, tetrahydrocannabinol (dronabinol), marihuana medicinal. El conocimiento sobre los ligandos endocannabinoides demuestra que los compuestos cannabinoides pueden desempeñar un papel importante en la mediación de varios procesos neurofisiológicos. Las investigaciones demuestran que estos derivados son una alternativa importante para el tratamiento de diversas patologías, principalmente en enfermedades que aún no tienen respuesta o que la respuesta no es tan efectiva. Los datos refuerzan que los cannabinoides pueden ser una opción terapéutica para pacientes sometidos a quimioterapia asistiendo en crisis derivadas del tratamiento, además de ayudar en el tratamiento de traumatismos medulares, sida, esclerosis múltiple, neuropatía periférica, síndrome de Tourette, en el postoperatorio, en el Fase postoperatoria: infarto cerebral u otras afecciones clínicas que tienen una fuerte asociación con el dolor crónico. Aunque los avances científicos demuestran beneficios en el uso de compuestos cannabinoides, todavía se necesitan estudios para probar la acción. La investigación con *Cannabis sativa* abre un espacio a la posibilidad de tratar enfermedades que aún no tienen respuesta terapéutica, haciendo de estas sustancias una esperanza farmacéutica.

**Palabras clave:** Cannabidiol; Dronabinol; Tetrahydrocannabinol; Marihuana medicinal.

## 1. Introdução

Canabinoides são compostos extraídos da *Cannabis sativa* – mais conhecida como maconha ou marijuana. Estudos reúnem informações relevantes sobre o uso terapêutico dos derivados canabidiol (CBD) e delta-9-tetrahydrocannabinol (THC Δ9-tetrahydrocannabinol). O CBD é uma das mais de 400 substâncias encontradas na planta, representando mais de 40% do extrato (Garcia et al., 2020). Difere do THC – principal canabinoide psicoativo da maconha, já que o CBD não produz euforia nem intoxicação. O THC é extraído do composto ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) forma inativada, não apresentando efeitos psicoativos, embora tenha propriedades neuroprotetoras. O THC é a forma mais ativa de canabinoide produzindo alterações características de humor e de percepção (Murkar et al., 2019; Villas Bôas & Rezende, 2020).

Os derivados canabinoides apresentam efeito por interagir com receptores específicos nas células: o receptor canabinoide 1 (CB1), encontrado principalmente nos neurônios e células gliais em várias partes do cérebro; e o receptor canabinoide 2 (CB2), encontrado principalmente em células que participam do sistema imune. Os efeitos eufóricos do THC são causados pela ativação dos receptores CB1. O CBD tem afinidade muito baixa por esses receptores (100 vezes menos que o THC) e quando se liga produz pouco ou nenhum efeito (Medeiros et al., 2020).

Há evidências que o canabidiol age em outros sistemas de sinalização cerebral com efeitos terapêuticos importantes. Além dos benefícios promovidos por esses compostos outros estudos evidenciam riscos e prejuízos relacionados aos efeitos sobre a saúde humana (Rodrigues et al., 2021). Sabe-se que o uso frequente e prolongado da maconha (fumo) está associado a efeitos deletérios sobre a função psicológica, incluindo o risco aumentado de desenvolvimento de psicose em indivíduos predispostos; alterações estruturais e funcionais do cérebro; e comprometimento cognitivo (Solowij et al., 2018; Simmerman et al., 2019). Contudo, a farmacocinética dos derivados canabinoides pode ser influenciada por fatores como: idade; tempo de esvaziamento gástrico; diminuição do fluxo sanguíneo esplâncnico; diminuição da motilidade gastrointestinal e diminuição da superfície de absorção (Ahmed et al., 2015).

Ainda que estudos apontem vantagens no uso da maconha para fins medicinais, no tratamento de determinadas enfermidades, outros estudos debatem os efeitos deletérios dos derivados canabinoides para o uso recreativo (Silva et al., 2020; Medeiros et al., 2021; Melo & Miranda Júnior, 2020). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) remanejou o CBD para a Lista C1 do Controle Especial (RDC nº 03, de 26/01/2015). O CBD pode ser prescrito por médicos psiquiatras, neurologistas e neurocirurgiões em receita especial de duas vias (Brucki et al., 2015).

Compreender os efeitos já descritos na literatura científica para cada composto derivado da *C. sativa* é fundamental para um debate confiável e embasado na ciência (Grosso, 2020). Assim, o presente estudo reúne informações sobre os derivados canabinoides e os efeitos farmacológicos já descritos para os compostos canabidiol e delta-9-tetra-hidrocanabinol.

## 2. Metodologia

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura que reúne informações relevantes sobre uma temática definida e discute os resultados observados com fundamento científico. Uma revisão integrativa sintetiza resultados obtidos em pesquisas, de maneira ordenada e abrangente, integrando o conhecimento sobre um determinado tema. Os estudos incluídos na presente revisão permitiram uma avaliação crítica do tema discutido, sendo possível identificar lacunas do conhecimento que poderão direcionar futuras pesquisas.

As buscas por estudos originais foram feitas utilizando as bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde, que constam na plataforma DeCS da BVS: canabinoides, canabidiol, tetrahydrocannabinol (dronabinol), maconha medicinal; que foram utilizados em combinação, com auxílio de operadores Booleanos (and/or), em português, inglês e espanhol. A coleta de dados foi realizada entre agosto de 2020 a fevereiro de 2021.

Os critérios de inclusão foram: artigos originais ou de revisão, completos que investigaram o tema, publicados no período de 2015 a 2020; sem restrição de idioma de publicação. Foram excluídos os artigos de opinião, carta ao editor, e que não atendessem aos critérios de inclusão descritos. A primeira etapa foi identificar os estudos e se preenchiam os critérios estabelecidos, passando por uma seleção inicial das publicações realizada com leitura do título e resumo disponível. Após essa etapa, os estudos previamente selecionados foram lidos na íntegra, empregando os critérios de inclusão e exclusão, para análise e obtenção das informações necessárias para a construção do presente estudo. Caso houvesse discordância entre os avaliadores sobre os critérios analisados, foi realizada discussão específica sobre o artigo em questão, confrontando ideias com base nos critérios adotados para a revisão.

## 3. Resultados e Discussão

A ação dos derivados canabinoides (CBD e THC) no organismo decorre mediante a presença de um sistema endocanabinoide endógeno, que inclui os receptores canabinoides (CB1 e CB2), endocanabinoides como a anandamida (AEA -

N-araquidonoyletanolamina) e 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), enzimas envolvidas em sua síntese e metabolismo como a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) para anandamida, e a lipase monoacilglicerol (MAGL – monoacylglycerol lipase) para 2-AG; e um transportador endocanabinoide. Esses endocanabinoides são sintetizados sob demanda modo pós-sináptico por meio de precursores lipídicos, e são capazes de atuar como mensageiros retrógrados. Os níveis de anandamida e 2-AG na sinapse são regulados por suas enzimas (FAAH e MAGL) e pelo transportador endocanabinoide. Anandamida, 2-AG, FAAH e o receptor CB1 são expressos em áreas cerebrais, que compõem o sistema límbico como a amígdala, núcleo accumbens, hipocampo e córtex pré-frontal, responsáveis pela expressão do estresse, medo, emoções e recompensas (Korem et al., 2016; Van der Flier et al., 2019). Diferentemente, os receptores CB2 são expressos principalmente nos tecidos imunes periféricos, como baço, linfonodos e medula óssea, nas células B, macrófagos e micróglia, onde a ativação pode levar a respostas imunossupressoras. Sua expressão nos neurônios do Sistema Nervoso Central é limitada e inclui o tronco cerebral e hipocampo, onde a ativação pode afetar a excitabilidade neuronal (Gaston & Friedman, 2017; Van Rensburg et al., 2020).

Com base nas análises dos estudos incluídos neste estudo, o material obtido foi dividido seis categorias para discussão: 1) efeitos neuropsíquicos; 2) efeitos antiepilépticos; 3) efeitos analgésico e anti-inflamatório; 4) efeitos sobre a Doença de Parkinson, distúrbios do movimento e doença desmielinizante; 5) efeitos sobre o trato gastrointestinal; 6) cuidados paliativos e de suporte no tratamento do câncer. Ainda dentro dos efeitos neuropsíquicos os dados foram subdivididos em quatro argumentos principais: 1) tratamento do medo patológico; 2) tratamento da ansiedade e efeito antipsicótico; 3) efeito no desempenho cognitivo; 4) efeito sobre o sistema de estresse e recompensa.

### **3.1 Efeitos Neuropsíquicos**

#### **3.1.1 Tratamento do medo patológico**

Pesquisas pré-clínicas evidenciam que o tratamento do medo e das fobias refratárias pode envolver de forma crucial a modulação do sistema canabinoide (Van der Flier et al., 2019). Outros estudos apontam resultados promissores envolvendo o bloqueio (genético ou farmacológico) da transmissão no receptor canabinoide 1 (CB1), com papel de inibir a extinção do medo. Esses receptores são expressos abundantemente em áreas do cérebro associadas a memória, como hipocampo e córtex pré-frontal e podem modular o medo (Ahmed et al., 2015).

A administração de derivados canabinoides em humanos demonstrou a extinção e proteção contra a reintegração do medo. Contudo, outros estudos investigaram principalmente os efeitos do THC que diminuiu as medidas fisiológicas do medo durante a extinção e recordação, embora o uso do THC não seja adequado para pacientes fóbicos, em função da diversidade de efeitos psicoativos causados (De Vries et al., 2016).

Em contrapartida, o CBD interage com receptores cerebrais incluindo os receptores canabinoides 1 e 2 (CB1 e CB2), o receptor transitório vaniloide tipo 1 (TRVP1 *transient vanilloid receptor subtype-1*) e o receptor de serotonina 1A (5-HT<sub>1A</sub>, um subtipo de receptor 5-HT receptor 5-hidroxitriptamina) que inibe ou afeta de outras formas a função da enzima que degrada endogenamente neurotransmissores canabinoides liberados (amida hidrolase de ácido graxo – FAAH – *fatty acid amide hydrolase*). Pesquisas pré-clínicas indicam que o CBD aumenta a extinção e a reconsolidação do medo, e os antagonistas do CB1 bloqueiam tais efeitos (Murkar et al., 2019). Estudos sugerem o potencial uso do CBD para aumentar especificamente a extinção de medos patológicos, com a vantagem de poder ser administrado ocasionalmente. Exemplo disso, foi que em situações de medo de falar em público pessoas que fizeram uso do canabidiol demonstraram considerável efeito (Van der Flier et al., 2019).

O canabidiol pode ter efeito modulador na reconsolidação do medo aprendido. Todavia, o THC não se mostrou eficaz quando usado de forma isolada, apenas quando associado ao CBD (Van der Flier et al., 2019). Os efeitos comportamentais do THC são alterados pela coadministração de outros compostos, atenuando seus efeitos psicoativos (sedativo e ansiogênico) e

potencializando os efeitos potencialmente terapêuticos, como por exemplo, a diminuição da ativação da amígdala em resposta a imagens de rostos associados a ameaças. Contudo, os estudos indicam que não é preciso o uso a longo prazo para alívio do medo aprendido, e que o CBD ao ser administrado de forma isolada é potencialmente eficaz (Murkar et al., 2019).

Esses achados representam uma alternativa de tratamento para pacientes com Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), cuja característica fundamental é uma falha na extinção das memórias de medo que contribuem para o desenvolvimento e a persistência do trauma, acarretando uma resposta patológica condicionada ao medo de forma prolongada (Solowij et al., 2018). Nesse sentido, a ação dos derivados canabinoides sobre os receptores CB1 pode ser uma opção. Reduz de forma seletiva o disparo dos neurônios de medo, e leva a uma melhora das memórias de extinção (Beaulieu et al., 2016).

Os canabinoides podem assumir um papel de adjuvante em terapias para transtornos de ansiedade, uma vez que indivíduos saudáveis ao receber THC mostraram significativo aprimoramento da memória de extinção devido a ativação do córtex pré-frontal e hipocampo ventromedial. Essas estruturas modulam os chamados circuitos pré-frontal-límbicos importantes para a extinção do medo. O THC também demonstrou efeitos sobre a conectividade funcional entre o núcleo basolateral da amígdala e o córtex pré-frontal em situações de ameaça socioemocional, reduzindo a percepção dessas (Korem et al., 2016).

### **3.1.2 Tratamento da ansiedade e efeito antipsicótico**

O efeito ansiolítico do CBD deriva da redução da expressão das respostas de defesa, como diminuição das respostas pressoras e taquicárdicas. Isso ocorre devido a potente ação de ativador dos receptores serotoninérgicos, em especial o 5-HT1A pelo qual tem maior afinidade se comparado ao 5-HT2A. Estudos já demonstraram que a ativação do receptor 5-HT2A pode acarretar sintomas de psicose, ao invés de ansiolíticos (Medeiros et al., 2021). Por outro lado, o CBD pode ter efeito inibitório sobre a enzima FAAH, podendo provocar alívio dos sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia (Ibeas Bih et al., 2015).

### **3.1.3 Efeito no desempenho cognitivo**

Pesquisa relatam que o CBD desempenha efeito neuroprotetor por desempenhar importante papel na neurogênese e na plasticidade sináptica. Resultado disso é uma melhora no desempenho cognitivo, principalmente relacionado a memória, menos sintomas psicóticos e aumento da substância cinzenta no hipocampo. Estudos em animais observaram que o CBD foi capaz de aumentar a neurogênese e a sobrevivência das células do hipocampo. Além disso, tratamento para dependentes de maconha usando o canabidiol como um adjuvante aos tratamentos psicológicos mostrou benefícios como menor sensação de euforia ao fumar. Com isso, fica evidente que o canabidiol tem potencial de conferir efeitos terapêuticos consideráveis sobre doenças neurológicas (Solowij et al., 2018).

### **3.1.4 Efeito sobre o sistema de estresse e recompensa**

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, relacionado a resposta ao estresse, pode ser alterado pelo sistema endocanabinoide, e de forma contrária, o estresse pode induzir a sinalização de endocanabinoides (eCBs) nas regiões do cérebro que estão relacionadas com respostas do comportamento, como hipotálamo e amígdala (Korem et al., 2016; Ilyasov et al., 2018). Os canabinoides alteram a quantidade de eCBs nos locais do cérebro que estão relacionados a recompensa, uma vez que modulam a transmissão sináptica no sistema límbico, incluindo a amígdala, hipocampo e córtex orbitofrontal, controlando os efeitos de vários estímulos recompensadores ambientais (Stampanoni Bassi et al., 2018).

### 3.2 Efeitos antiepilépticos

Os dados sobre o uso antiepiléptico do CBD indicam um importante papel terapêutico para pacientes com síndromes epilépticas heterogêneas, intratáveis ou de difícil controle, que não responderam a qualquer outro fármaco, ou que tiveram sérios efeitos colaterais (Brucki et al., 2015; Rosenberg et al., 2017). O canabidiol pode ser uma alternativa favorável para pacientes portadores de epilepsia que não apresentam resposta aos tratamentos disponíveis, levando em consideração que o composto pode impedir a ocorrência de danos cerebrais nos pacientes (Klotz et al., 2018; Garcia et al., 2020).

Entretanto, pesquisas ainda estudam a segurança no uso a longo prazo, propriedades farmacocinéticas, possível interação com outros fármacos e o mecanismo de ação, que ainda não estão totalmente elucidados (Brucki et al., 2015). Estudos nessa área não ressaltaram ainda um mecanismo de ação específico responsável pelo efeito antiepiléptico do CBD. Acredita-se que pode estar associado a ação sobre vias como os canais aniônicos dependentes de tensão (VDAC1 - *Voltage Dependent Anion Channel Protein 1*); receptores serotoninérgicos (5-hidroxitriptamina ou 5-HT); receptores de glicina (GlyR - glycine receptor); receptores 55 acoplados a proteína G (GPR55 – *G protein-coupled receptor 55*); outras vias (Medeiros et al., 2020).

O canabidiol exibe afinidade para os receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>. O receptor 5-HT<sub>1A</sub> é um subtipo de receptor 5-HT que se une aos neurotransmissores de serotonina endógenos. Porém, tem sido destacado que o receptor 5-HT<sub>2A</sub> atua como alvo para a fenfluramina, que na prática clínica demonstrou ser eficaz para suporte no tratamento de epilepsias resistentes a outras drogas (Gaston & Friedman, 2017). Entretanto, ainda não está bem definido como os receptores serotoninérgicos representam um alvo terapêutico válido na epilepsia tratada com canabidiol (Huntsman et al., 2019). Em alternativa aos receptores de serotonina a inibição da enzima FAAH (*fatty acid amide hydrolase enzyme*) pelo canabidiol representa um provável alvo terapêutico visto que estados convulsivos em modelos animais foram afetados por essa inibição (Ibeas Bih et al., 2015; Rosenberg et al., 2017).

O CBD, diferente do THC, possui uma afinidade muito baixa pelos receptores endocanabinoides, pelos quais o THC exerce efeitos anticonvulsivantes mais significativos (Korem et al., 2016). As propriedades anticonvulsivantes do THC podem ser moduladas por suas ações no receptor CB<sub>1</sub> e o mecanismo pelo qual o CBD tem propriedades anticonvulsivantes diferentes, concentrando principalmente nos mecanismos de ação dependentes dos receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. O CBD atua ainda como agonista dos canais TRP (Transiente Potencial Receptor) humano, em especial o canal TRPV1 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*), responsável em parte pela modulação do canal de cálcio, embora não tenha evidências contundentes que essa ação agonista seja responsável por seu efeito anticonvulsivante (Gaston & Friedman, 2017).

O óleo de *Cannabis sativa* (CBD – THC 1:1) se mostrou eficaz na redução da frequência de crises em crianças com epilepsia infantil grave, como a síndrome de Dravet, uma epilepsia farmacorresistente conhecida por estar associada a altas taxas de mortalidade (Devinsky et al., 2017). Essa síndrome é uma forma de epilepsia grave com muitos tipos de convulsões que começa no primeiro ano de vida. A maioria dos indivíduos afetados têm mutações de perda de função no gene SCN1A (*Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 1*). Além das convulsões os indivíduos afetados exibem atraso no desenvolvimento, anormalidades de movimento e equilíbrio, atraso no desenvolvimento da linguagem, distúrbios do sono e perturbações do sistema nervoso autônomo (Rosenberg et al., 2017; Klotz et al., 2018).

O CBD desempenha efeito anticonvulsivante significativo no tratamento das síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet, em parte por direcionar correntes de sódio ressurgentes em vez de correntes transitórias de pico geradas pelos canais para sódio dependente de voltagem (Nav1.6), bem como a corrente ressurgente e persistente aberrante geradas pelos canais mutantes de Nav1.6 (Devinsky et al., 2017). A terapia adjuvante de canabinoides pode reduzir a frequência de convulsões para a síndrome de Dravet em 22,8% e para a síndrome de Lennox-Gastaut em 18,8%, (Van Rensburg et al., 2020). Outros achados importantes foram a diminuição significativa da frequência de convulsões, melhora no padrão de sono, e melhora cognitiva.

Outros estudos mostram que o uso do CBD com a finalidade de reduzir a frequência de crises em crianças com epilepsia intratável, vem reforçando a necessidade de cautela por parte de médicos e pesquisadores (Garcia et al., 2020). Observa-se uma farmacocinética não linear entre os pacientes da faixa etária pediátrica, suscitando preocupação com relação à segurança, principalmente quanto a interação medicamentosa (Ahmed et al., 2015). O CBD e o THC são capazes de exercer efeito inibitório sobre as enzimas envolvidas na metabolização de muitos anticonvulsivantes, e isso inclui as isoenzimas CYP2C e CYP3A; somado a dificuldade de fornecer uma dose terapêutica baseada em evidências (Gaston & Friedman, 2017).

A potencial intoxicação é outro fator conflitante, em função de que a administração oral resulta em níveis sistêmicos baixos de THC, associado a um alto efeito de primeira passagem, a uma lenta absorção no trato gastrointestinal, e a maior distribuição no sistema nervoso central (Hasenoehrl et al., 2016). Porém, esse potencial tóxico atribuído principalmente ao THC e seus derivados metabólitos, pode ser atenuado se usado de forma concomitante com o CBD. Alguns estudos têm sugerido que o CBD pode ter efeito sinérgico com os benzodiazepínicos de ação prolongada (clobazam ou clonazepam) no controle de convulsões em crianças (Huntsman et al., 2019).

Durante uma situação de crise convulsiva o estado hiperexcitável sustentado dos neurônios pode resultar em perda de função e/ou morte celular, além de acarretar lesão cerebral isquêmica devido ao estado de despolarização neuronal sustentada. Contudo, tem sido cada vez mais demonstrado que o sistema canabinoide pode desempenhar um papel substancial de neuroproteção na epilepsia, assim como em uma variedade de doenças neurodegenerativas e lesões cerebrais traumáticas (Gaston & Friedman, 2017). Modelos de convulsões induzido pelo ácido cálcico em camundongos, os endocanabinoides exerceram uma ação neuroprotetora pela ativação do receptor CB1 hipocampal pré-sináptico para inibir a liberação excessiva de glutamato e, assim, dificultar a excitotoxicidade subsequente (Barbosa et al., 2020).

A morte celular excitotóxica também foi limitada após a superexpressão condicional de receptor CB1 em um modelo agudo de convulsões induzido por ácido cálcico nos camundongos. Os canabinoides são candidatos neuroprotetores para lesão cerebral induzida por crises convulsivas. Entretanto, o papel neuroprotetor não se limita a inibição de injúrias excitotóxicas, é apoiado pela inibição de danos oxidativos induzidos por radicais livres, pela regulação da via de sinalização PI3K/Akt/GSK-3, pelo aumento da microcirculação cerebral e pelo efeito protetor da função microglial (Rosenberg et al., 2017).

### **3.3 Efeitos analgésico e anti-inflamatório**

Estudos trazem cada vez mais dados de que os derivados canabinoides podem ser uma opção de tratamento viável para casos de dor refratária, com falhas terapêuticas ou com eficácia insuficiente. Nos casos de dor neuropática ou central associadas a esclerose múltipla pode ser uma opção de tratamento para pacientes que não responderam aos tratamentos convencionais (Brucki et al., 2015). Embora não exista estudos que indiquem esse tratamento, é sabido que algumas patologias relacionadas a dor respondem razoavelmente ao uso dos canabinoides, principalmente as do segmento cefálico, como na dor neuropática orofacial. Contudo, para uso sistemático ainda precisa de mais estudos (Beaulieu et al., 2016).

Em relação a dor crônica os tratamentos atuais não são totalmente eficazes e acompanham efeitos colaterais mais ou menos graves (Ibeas Bih et al., 2015). O THC pode ser uma possibilidade de tratamento para dor abdominal crônica causada por pancreatite crônica, à qual é considerada dentro da prática clínica como sendo de tratamento complicado. Foi evidenciado que pacientes que fizeram uso de uma única dose de THC apresentaram redução da intensidade da dor quando comparados àqueles que faziam uso de opioides, propondo que o THC pode ter um efeito aditivo no tratamento da dor, e infere-se que esse composto pode atuar sinergicamente com opioides (De Vries et al., 2016). Os canabinoides mostraram-se também eficazes na redução da dor em pacientes com distúrbios musculoesqueléticos, fibromialgia, dor associada a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras condições de dor crônica (Beaulieu et al., 2016).

O canabidiol pode ser uma opção de aplicação terapêutica anti-inflamatória para o sistema nervoso central. Um estudo

com camundongos submetidos a tratamento experimental com canabidiol mostrou redução da apoptose mediada por caspase-3 resultante de lipopolissacarídeos (LPS) e inflamação mediada por interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ); redução da morte celular induzida por estresse do retículo endoplasmático instigado pela tunicamicina; e redução do descolamento de células e produção de espécies reativas de oxigênio em resposta ao peróxido de hidrogênio (Ilyasov et al., 2018). A inflamação nesses casos está associada a uma série de patologias incluindo neurodegeneração, acidente vascular cerebral e desmielinização.

### 3.4 Efeitos sobre a Doença de Parkinson, distúrbios do movimento e doença desmielinizante

A doença de Parkinson (DP) é o segundo distúrbio neurodegenerativo mais comum após a doença de Alzheimer, e leva a prejuízos na função e na qualidade de vida causando sintomas motores e não motores (Finseth et al., 2015). Derivados canabinoides são utilizados no tratamento de pacientes com DP severamente afetados, em que a terapia padrão mostra-se ineficaz para controlar de forma adequada os sintomas da doença. Administração crônica de THC após a lesão unilateral dos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais promoveu uma recuperação importante no comprometimento da transmissão dopaminérgica causada pela toxina diminuindo a morte celular dopaminérgica. Há também ativação do receptor CB2R (*cannabinoid receptor type 2*), o qual possui efeito anti-inflamatório, gerando possível potencial neuroprotetor na DP (Stampanoni Bassi et al., 2017).

Apesar de pouca ou nenhuma eficácia nos sintomas motores da DP, há melhora dos sintomas não motores, como acinesia, tremor em repouso, discinesia, bradicinesia, rigidez muscular. Contudo, poucos ensaios clínicos foram realizados para avaliar tal eficácia, e os realizados são heterogêneos em relação a aspectos do estudo, como o subtipo de canabinoide utilizado, concentração, tempo de avaliação, via e curso de administração, necessitando de padronização nos ensaios clínicos (Buhmann et al., 2019).

A complicada interação entre dopamina e endocanabinoides elucida a organização desses sistemas na doença de Parkinson (Finseth et al., 2015). Estudos evidenciaram atividade aprimorada de eCB nos gânglios da base, envolvendo níveis aumentados de mRNA de CB1, atividade de CB1, níveis de N-araquidonoyletanolamina (AEA) e diminuição da depuração de canabinoide. Uma quantidade aumentada de AEA foi encontrada no líquido cefalorraquidiano de pacientes com DP não tratados. Além disso, houve expressão maior de receptores CB1 nos gânglios da base. Tais alterações estão relacionadas a abolição de movimento nesta patologia (Stampanoni Bassi et al., 2017).

Dentre várias funções do CBD a alteração da condutância da porina mitocondrial (VDAC – *voltage-dependent anion selective channel*) vem sendo bastante estudada. O VDAC1 exerce função importante na DP, sendo essencial para a degradação das mitocôndrias. Esse processo gera a diminuição dos neurônios dopaminérgicos responsáveis pelas alterações de movimento características da DP. Desta forma, o VDAC1 pode relacionar-se a ação do CBD nos distúrbios do movimento (Barbosa et al., 2020).

O CBD também age como inibidor dos canais de cálcio dependentes de tensão (VGCCs - *Voltage-Gated Calcium Channels*) do tipo T. A expressão desse canal é bastante acentuada nas células de Purkinje em roedores com ataxia, levando a regulação prejudicada da função motora. Diversos estudos em roedores evidenciaram que os tremores palatinos, parkinsonianos e essenciais dependem da condutância VGCC tipo T. Esses tremores desaparecem com o bloqueio do canal pela zonisamida, antagonista seletivo do VGCC tipo T. Como os VGCCs do tipo T são bloqueados pelo CBD, esse canabinoide pode ser usado no tratamento destas patologias (Ibeas Bih et al., 2015).

A doença de Huntington (DH) é uma patologia cerebral hereditária rara que causa degeneração progressiva dos neurônios, com comprometimento da função motora associada a interferência cognitiva e psíquica, cujos sintomas se desenvolvem na meia-idade (DiFiglia, 2020). Os componentes derivados da Cannabis mostram-se eficazes na melhora dos sintomas de agitação e outras alterações psiquiátricas da doença. Contudo, a presença de receptores endocanabinoides no

estriado, local que modula a transmissão de GABA e a liberação de glutamato, propõe função de controle dos movimentos involuntários excessivos (coreoatetose ou distonia) na DH (Koppel, 2015).

Na investigação sobre os efeitos dos canabinoides em doenças desmielinizantes foi usado um modelo de camundongo com encefalomielite autoimune experimental. A micróglia é parte integrante do complexo neuroimune das doenças desmielinizantes e os receptores CB2 são expressos tornando-se regulados quando a micróglia é ativada. Os endocanabinoides 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e N-araquidonoyletanolamina (AEA) direcionam a micróglia para o estado alternativo de ativação anti-inflamatória de macrófagos M2 e afastam da polarização pró-inflamatória clássica M1, que faz com que a micróglia regule positivamente as próprias enzimas sintetizadoras de 2-AG, e o acúmulo microglial de 2-AG depende primordialmente da sinalização do receptor CB2, encontrado em abundância nessas células (Korem et al., 2016; Ilyasov et al., 2018).

O acúmulo microglial 2-AG promove ainda a diferenciação das células precursoras de oligodendrócitos (OPC - *oligodendrocyte precursor cells*), e o bloqueio de sua degradação pode ser útil para combater a desmielinização, como no caso da encefalomielite autoimune experimental. Portanto, a promoção do sistema endocanabinoide como via de tratamento pode contribuir para a gliogênese maturando os OPC e pode ainda ter efeito neutralizador sobre a desmielinização como observada em pacientes com epilepsia intratável (Ilyasov et al., 2018).

### 3.5 Efeitos sobre o trato gastrointestinal

O trato gastrointestinal (TGI) é composto por diversos receptores canabinoides e seus ligantes endógenos, os quais são responsáveis pelo controle da homeostase intestinal. Em todo o TGI são encontrados receptores CB1, sendo predominantes no sistema nervoso entérico e no revestimento epitelial. Os receptores CB2 são achados principalmente nos imunócitos, nos neurônios do plexo mioentérico e nas células epiteliais durante a colite ulcerosa. Além dos receptores CB, existem outros receptores responsivos a endocanabinoides, receptores 55 acoplados a proteína G (GPR55 – *G protein-coupled receptor 55*); e o canal TRPV1 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*) (Hasenoehrl et al., 2016).

A motilidade intestinal é afetada quando se faz uso de canabinoides devido a ação destas substâncias sobre os receptores CB1 localizados nos neurônios entéricos. Ao promover a ativação desse receptor ocorre a inibição da liberação do neurotransmissor acetilcolina, promovendo redução da contratilidade do músculo liso intestinal e do peristaltismo, além da redução na produção e secreção de ácido gástrico. A diminuição na motilidade intestinal gerada por esse processo pode ser positiva para pacientes com hipermotilidade intestinal, e a inibição da síntese endocanabinoide pode ajudar nos distúrbios intestinais relacionados a constipação. Ao antagonizar o receptor CB1 é possível inibir a acomodação gástrica induzida pelas refeições, mostrando que o processo de acomodação pode ser controlado por endocanabinoides e estas substâncias podem ser efetivas no controle da dispepsia funcional (Hasenoehrl et al., 2016).

Derivados canabinoides podem ser utilizados para tratar vários sintomas intestinais associados a Doença Inflamatória Intestinal (DII), como náuseas, frequência de fezes e dor abdominal. Também influencia positivamente no apetite e o ganho de peso. Estas alterações podem interferir indiretamente na inflamação intestinal e possivelmente na microbiota. O CBD aumenta a concentração de Anandamida (ANA) ou N-araquidonoyletanolamina (AEA), neurotransmissor componente do sistema canabinoide endógeno que interrompe a proliferação e liberação de citocinas pelos linfócitos T, principalmente pelo receptor CB2. O THC age como um agonista fraco do receptor CB1 e, por meio dessa via, também pode interromper a proliferação de células T, as mesmas células Th1 pró-inflamatórias que produzem IFN $\gamma$  e estão fortemente envolvidas na patogênese da DII. O THC eleva as concentrações das citocinas IL-10 e TGF $\beta$ , responsáveis por regular as células T. Assim, o THC ao diminuir a proliferação de células T pode melhorar a regulação dessa função (Hoffenberg et al., 2017).

Além disso, o CBD e o THC apresentam efeitos antioxidantes sobre as células de ilhotas pancreáticas envelhecidas

(De Vries et al., 2016). O tratamento com esses compostos foi eficaz em aumentar a liberação de insulina e a expressão de Pdx1 (*insulin promoter factor 1*), Glut2 (*Glucose transporter 2*) e tiol, que reflete em um envelhecimento saudável dessas células, em razão da diminuição das espécies reativas de oxigênio (Baeri et al., 2020).

### 3.6 Cuidados paliativos e de suporte no tratamento do câncer

Poucas pesquisas e evidências científicas estudam o potencial uso e eficácia dos derivados canabinoides para tratamento paliativo e de suporte entre os pacientes oncológicos. Contudo, os estudos relatam que os canabinoides tendem a ter efeitos anticâncer, em vez de efeitos cancerígenos, além de efeitos colaterais leves e interações medicamentosas mínimas (Hasenoehrl et al., 2016). Há evidências clínicas que apoiam o uso desses compostos no tratamento e modulação de sintomas comuns entre os pacientes com câncer, como náuseas e vômitos, perda de apetite, dor e neuropatia periférica associada à quimioterapia. Porém, a recomendação é limitada para alívio de sintomas como distúrbios gastrointestinais, ansiedade e distúrbios do sono, ao mesmo tempo em que é controverso o uso em relação ao comprometimento cognitivo, a ansiedade, a depressão e a fadiga relacionados ao câncer (Kleckner et al., 2019).

Os canabinoides diminuem a proliferação das células do câncer de cólon por meio da apoptose ativando receptores CB1/CB2 ou através de mecanismos independentes do receptor. Ao induzir ativação de CB1/CB2 estas substâncias sintetizam ceramida (esfingosina + ácido graxo) esfingolípídica pró-apoptótica, regulam negativamente a survivina (proteína que inibe a apoptose), inibem a sinalização PI3K/Akt e promovem estresse no retículo endoplasmático gerando a morte celular por autofagia (Kleckner et al., 2019). Todavia, estudos sugerem que as enzimas degradantes dos endocanabinoides atuam na progressão do câncer de cólon, pois a adesão e a migração de células cancerígenas do cólon, que possuem alto potencial de metástase, tiveram diminuição após o tratamento com canabidiol ou um inibidor da GPR55 - *G protein-coupled receptor 55* (Hasenoehrl et al., 2016).

Os canabinoides têm sido utilizados como apoio para pacientes que em radioterapia ou quimioterapia, pois os compostos melhoram sintomas gerais e efeitos colaterais associados a estes tratamentos, como nos casos de melanoma. Estudos sugerem que o CBD tem potencial para ser aplicado como complemento dos tratamentos atuais. Retardou de forma significativa a progressão do tumor e embora a cisplatina tenha retardado ainda mais este crescimento, a observação concluiu que o CBD possui melhor tolerabilidade. Estes resultados apontam o uso médico de canabinoides como influenciador negativo do crescimento do melanoma em roedores, prolongando o tempo de sobrevivência e melhorando a qualidade de vida, este pode ser o início para que sejam realizados estudos em modelos humanos, a fim de determinar se existe ou não benefícios do uso do CBD no melanoma humano (Simmerman et al., 2019).

Pesquisas sugerem a utilização médica de canabinoides no campo da oncologia por interferir na qualidade de vida e na saúde geral desses pacientes, diminuindo o período de tratamento e consequentemente seus custos, além de minimizar os efeitos colaterais dos agentes terapêuticos e da quimioterapia. A Cannabis pode ser usada ainda no tratamento de efeitos colaterais do câncer como náusea, vômitos e anorexia (Simmerman et al., 2019).

## 4. Considerações Finais

O isolamento de ligantes endógenos (endocanabinoides, principalmente anandamida e 2-araquidonoilglicerol) demonstram que os canabinoides podem apresentar uma função significativa na mediação de diversos processos neurofisiológicos, inclusive na nocicepção. Estudos buscam descobrir possíveis usos médicos dos canabinoides como analgésicos (Beaulieu et al., 2016). Dados reforçam que os canabinoides podem ser uma opção terapêutica para pacientes em quimioterapia, pois ajuda a superar as crises decorrentes desse tratamento, além de auxiliar no tratamento de trauma raquimedular, AIDS, esclerose múltipla, neuropatia periférica, síndrome de Tourette, no pós-operatório, em fase pós-infarto

cerebral ou qualquer outra condição clínica que tenha uma forte associação com quadros de dores crônicas.

Os derivados da *Cannabis sativa* vêm sendo utilizados a fim de tratar algumas comorbidades que ainda não apresentam terapêutica eficiente sobre os danos e sintomas. No entanto, ainda carece de estudos para comprovação da ação. Muitos estudos desconheciam tais possíveis propriedades e usavam considerando apenas o efeito psicotrópico promovido na administração (Grosso, 2020). Com avanços científicos, foi possível identificar que a *Cannabis sativa* pode ser uma escolha de tratamento para várias patologias. Pesquisas com Cannabis abrem espaço também para a possibilidade de tratamento de doenças que ainda não possuem resposta terapêutica ou que esta não é tão eficaz. Assim, esta substância pode se tornar uma esperança farmacêutica, indicando ser mais satisfatória que muitos fármacos.

## Referências

- Ahmed, A. I., van den Elsen, G. A., Colbers, A., Kramers, C., Burger, D. M., van der Marck, M. A., & Olde Rikkert, M. G. (2015). Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of multiple oral doses of delta-9-tetrahydrocannabinol in older persons with dementia. *Psychopharmacology*, 232(14), 2587–2595. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3889-y>
- Baeri, M., Rahimifard, M., Daghighi, S. M., Khan, F., Salami, S. A., Moini-Nodeh, S., Haghi-Aminjan, H., Bayrami, Z., Rezaee, F., & Abdollahi, M. (2020). Cannabinoids as anti-ROS in aged pancreatic islet cells. *Life sciences*, 256, 117969. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117969>
- Barbosa, M. G. A., Barros, E. F. A., Lima, G. R., Silva, G. F., & Souza, P. G. V. D. (2020). O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura). *Research, Society and Development*, 9(8), e442986073. DOI: 10.33448/rsd-v9i8.6073.
- Beaulieu, P., Boulanger, A., Desroches, J., & Clark, A. J. (2016). Medical cannabis: considerations for the anesthesiologist and pain physician. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*, 63(5), 608–624. <https://doi.org/10.1007/s12630-016-0598-x>
- Brucki, S. M. D., Frota, N. A., Schestatsky, P., Souza, A. H., Carvalho, V. N., Manreza, M. L. G., Mendes, M. F., Comini-Frota, E., Vasconcelos, C., Tumas, V., Ferraz, H. B., Barbosa, E., & Jurno, M. E. (2015). Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(4), 371-374. Epub April 00, 2015. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150041>
- Buhmann, C., Mainka, T., Ebersbach, G., & Gandor, F. (2019). Evidence for the use of cannabinoids in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria: 1996), 126(7), 913–924. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02018-8>
- De Vries, M., Van Rijkevorsel, D. C., Vissers, K. C., Wilder-Smith, O. H., & Van Goor, H. (2016). Single dose delta-9-tetrahydrocannabinol in chronic pancreatitis patients: analgesic efficacy, pharmacokinetics and tolerability. *British journal of clinical pharmacology*, 81(3), 525–537. <https://doi.org/10.1111/bcp.12811>
- Devinsky, O., Cross, J. H., & Wright, S. (2017). Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *The New England journal of medicine*, 377(7), 699–700. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1708349>
- DiFiglia M. (2020). An early start to Huntington's disease. *Science* (New York, N.Y.), 369(6505), 771–772. <https://doi.org/10.1126/science.abd6215>
- Finseth, T. A., Hedeman, J. L., Brown, R. P., 2nd, Johnson, K. I., Binder, M. S., & Kluger, B. M. (2015). Self-reported efficacy of cannabis and other complementary medicine modalities by Parkinson's disease patients in Colorado. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, 2015, 874849. <https://doi.org/10.1155/2015/874849>
- Garcia, T. R., Cruz, M. C. A., Silva, G. O. A., Cardoso, E. F., & Arruda, J. T. (2020). Canabidiol para o tratamento de pacientes com Síndrome de West e epilepsia. *Research, Society and Development*, 9(9), e420997267. DOI: 10.33448/rsd-v9i9.7267.
- Gaston, T. E., & Friedman, D. (2017). Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B*, 70(Pt B), 313–318. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.016>
- Grosso, Adriana F. (2020). Cannabis: de planta condenada pelo preconceito a uma das grandes opções terapêuticas do século. *Journal of Human Growth and Development*, 30(1), 94-97. <https://dx.doi.org/10.7322/jhgd.v30.9977>
- Hasenoehrl, C., Taschler, U., Storr, M., & Schicho, R. (2016). The gastrointestinal tract - a central organ of cannabinoid signaling in health and disease. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 28(12), 1765–1780. <https://doi.org/10.1111/nmo.12931>
- Hoffenberg, E. J., Newman, H., Collins, C., Tarbell, S., & Leinwand, K. (2017). Cannabis and Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Change Blossoms a Mile High. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 64(2), 265–271. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001393>
- Huntsman, R. J., Tang-Wai, R., Alcorn, J., Vuong, S., Acton, B., Corley, S., Laprairie, R., Lyon, A. W., Meier, S., Mousseau, D. D., Newmeyer, D., Prosser-Loose, E., Seifert, B., Tellez-Zenteno, J., Huh, L., Leung, E., & Major, P. (2019). Dosage Related Efficacy and Tolerability of Cannabidiol in Children with Treatment-Resistant Epileptic Encephalopathy: Preliminary Results of the CARE-E Study. *Frontiers in neurology*, 10, 716. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00716>
- Ibeas Bih, C., Chen, T., Nunn, A. V., Bazelot, M., Dallas, M., & Whalley, B. J. (2015). Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12(4), 699–730. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0377-3>

- Ilyasov, A. A., Milligan, C. E., Pharr, E. P., & Howlett, A. C. (2018). The Endocannabinoid System and Oligodendrocytes in Health and Disease. *Frontiers in neuroscience*, 12, 733. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00733>
- Kleckner, A. S., Kleckner, I. R., Kamen, C. S., Tejani, M. A., Janelsins, M. C., Morrow, G. R., & Peppone, L. J. (2019). Opportunities for cannabis in supportive care in cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*, 11, 1758835919866362. <https://doi.org/10.1177/1758835919866362>
- Klotz, K. A., Schulze-Bonhage, A., Antonio-Arce, V. S., & Jacobs, J. (2018). Cannabidiol for Treatment of Childhood Epilepsy-A Cross-Sectional Survey. *Frontiers in neurology*, 9, 731. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00731>
- Koppel B. S. (2015). Cannabis in the Treatment of Dystonia, Dyskinesias, and Tics. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12(4), 788–792. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0376-4>
- Korem, N., Zer-Aviv, T., Ganon-Elazar, E., Abush, H. & Akirav, I. (2016). Targeting the endocannabinoid system to treat anxiety-related disorders. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 27(3), 193-202. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0058>
- Medeiros, D. N., Ribeiro, J. F. S., & Trajano, L. A. S. N. (2021). Psicose induzida por drogas recreativas: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 10(2), e21910212459. DOI: 10.33448/rsd-v10i2.12459.
- Medeiros, F. C., Soares, P. B., Jesus, R. A., Teixeira, D. G., Alexandre, M. M., & Sabec, G. Z. (2020). Medicinal use of *Cannabis sativa* (Cannabaceae) as an alternative in the treatment of epilepsy. *Brazilian Journal of Development*, 6(6), 41510-41523. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n6-623>
- Melo, A. P. M., & Miranda Júnior, R. N. C. (2020). Avaliação do consumo de substâncias psicotrópicas por estudantes da área da saúde: Retrato de uma década. *Research, Society and Development*, 9(12), e6291210983. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i12.10983>
- Murkar, A., Kent, P., Cayer, C., James, J., Durst, T., & Merali, Z. (2019). Cannabidiol and the Remainder of the Plant Extract Modulate the Effects of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol on Fear Memory Reconsolidation. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 13, 174. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00174>
- Rodrigues, A. P. L. S., Lopes, I. S., & Mourão, V. L. A. (2021). “Ninguém está falando em liberação da droga”: ressignificação da maconha nos programas matinais das redes Globo e Record. *Research, Society and Development*, 10(2), e16910212344. DOI: 10.33448/rsd-v10i2.12344.
- Rosenberg, E. C., Patra, P. H., & Whalley, B. J. (2017). Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy & behavior: E&B*, 70(Pt B), 319–327. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.006>
- Silva, G. R. M., Reis, G. K., Lopes, K. A., Rebelo, L. S., Alencar, S. R. F., Serra, V. S., & Lopes, G. S. (2020). Enfermagem: um estudo da fisiopatologia do Alzheimer e os seus tratamentos alternativos com células-tronco e cannabis. *Research, Society and Development*, 9(11), e39891110094. DOI: 10.33448/rsd-v9i11.10094.
- Simmerman, E., Qin, X., Yu, J. C., & Baban, B. (2019). Cannabinoids as a Potential New and Novel Treatment for Melanoma: A Pilot Study in a Murine Model. *The Journal of surgical research*, 235, 210–215. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.08.055>
- Solowij, N., Broyd, S. J., Beale, C., Prick, J. A., Greenwood, L. M., van Hell, H., Suo, C., Galettis, P., Pai, N., Fu, S., Croft, R. J., Martin, J. H., & Yücel, M. (2018). Therapeutic Effects of Prolonged Cannabidiol Treatment on Psychological Symptoms and Cognitive Function in Regular Cannabis Users: A Pragmatic Open-Label Clinical Trial. *Cannabis and cannabinoid research*, 3(1), 21–34. <https://doi.org/10.1089/can.2017.0043>
- Stampanoni Bassi, M., Sancesario, A., Morace, R., Centonze, D., & Iezzi, E. (2017). Cannabinoids in Parkinson's Disease. *Cannabis and cannabinoid research*, 2(1), 21–29. <https://doi.org/10.1089/can.2017.0002>
- Van der Flier, F. E., Kwee, C. M. B., Cath, D. C. et al. (2019). Cannabidiol enhancement of exposure therapy in treatment refractory patients with phobias: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 19, 69. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2022-x>
- Van Rensburg, R., Pillay-Fuentes Lorente, V., Blockman, M., Moodley, K., Wilmshurst, J. M., & Decloedt, E. H. (2020). Medical cannabis: What practitioners need to know. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 110(3), 192–196. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v110i3.14403>
- Villas Bôas, G. K., & Rezende, M. A. (2020). Discussão sobre o acesso aos medicamentos derivados da Cannabis à luz da Inovação em Saúde no Brasil. *Rev Fitos*. 14(2), 259-284. <http://dx.doi.org/10.32712/2446-4775.2020.960>