

## O mecanismo de ação da *Cannabis sativa L.* enquanto indutora do sono e suas consequências neuropsicológicas - uma revisão integrativa

The mechanism of action of *Cannabis sativa L.* as a sleep inducer and its neuropsychological consequences - an integrative review

El mecanismo de acción del *Cannabis sativa L.* como inductora del sueño y sus consecuencias neuropsicológicas - una revisión integradora

Recebido: 18/01/2022 | Revisado: 22/01/2022 | Aceito: 28/01/2022 | Publicado: 29/01/2022

**Laura Moreira Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4740-7935>

Faculdade Cesumar de Ponta Grossa, Brasil

E-mail: [laurasilva@alunos.unicesumar.edu.br](mailto:laurasilva@alunos.unicesumar.edu.br)

**Isadora de Jesus Mariano Lacerda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9898-9915>

Faculdade Cesumar de Ponta Grossa, Brasil

E-mail: [isadora.lacerda@alunos.unicesumar.edu.br](mailto:isadora.lacerda@alunos.unicesumar.edu.br)

**Juliane Nadal Dias Swiech**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5106-9767>

Faculdade Cesumar de Ponta Grossa, Brasil

E-mail: [juliane.swiech@unicesumar.edu.br](mailto:juliane.swiech@unicesumar.edu.br)

### Resumo

Alterações nos padrões normais de sono, quando comprometem o desempenho do indivíduo, em esfera comportamental e/ou social, recebem a nomenclatura de “distúrbios” ou “transtornos” do sono e mostram-se, muitas vezes, preditoras da procura por substâncias paliativas, capazes de atenuar, a curto prazo, os sintomas da condição. A *Cannabis sativa L.* apresenta alto consumo mundial no tratamento de diversas patologias, sendo utilizada, com ou sem supervisão médica, inclusive, com o intuito de minimizar a manifestação dos sintomas da insônia. Esta revisão bibliográfica buscou delimitar o mecanismo de ação da *C. sativa* no sono e expor as vantagens e desvantagens – principalmente, neuropsicológicas – de seu uso enquanto substância indutora do sono. Por meio de pesquisa bibliográfica realizada através de buscas pelos descritores “*Cannabis* e fisiologia do sono (sleep physiology/ fisiología del sueño)/ fitoterapia (phytotherapy/ fitoterapia)/ insônia (insomnia/ insomnio)/ mecanismo de ação (mechanism of action/ mecanismo de acción)/ transtornos psicológicos (psychological disorders/ desórdenes psicológicos)”, nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed, ResearchGate e Science Direct, foram selecionados 49 artigos científicos, que fundamentaram o presente trabalho. Constatou-se que os efeitos benéficos da *C. sativa* no sono limitam-se a usuários em seu primeiro episódio de uso, visto que há o desenvolvimento de tolerância ao THC ( $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol). Além disso, há a possibilidade de agravamento ou desencadeamento de novas patologias, sobretudo, quando a *C. sativa* é administrada através do fumo, que, pela combustão, libera toxinas prejudiciais à saúde. Desta forma, a vaporização surge como via de administração a ser explorada, por apresentar menores riscos e maiores benefícios aos sujeitos.

**Palavras-chave:** Fisiologia do sono; Fitoterapia; Insônia; Maconha; Transtornos psicológicos.

### Abstract

Variations in normal sleep patterns, when affecting the individual's healthy performance, are characterized as “sleep disorders” and tend to be a predictor to the search for palliative substances capable of alleviating the symptoms of the condition. *Cannabis sativa L.* has a high consumption worldwide in the treatment of a lot of pathologies, being used, with or without medical supervision, to minimize the symptoms of insomnia. This literature review aimed to delimit the mechanism of action of *C. sativa* in sleep and expose the advantages and disadvantages – mainly neuropsychological – of its use as a sleep-inducing substance. Through bibliographical research, the descriptors “*Cannabis* and sleep physiology (fisiologia do sono/ fisiología del sueño)/ phytotherapy (fitoterapia/fitoterapia)/ insomnia (insônia/ insomnio)/ mechanism of action (mecanismo de ação/ mecanismo de acción)/ psychological disorders (transtornos psicológicos/ desórdenes psicológicas)” were searched in the SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed, ResearchGate and Science Direct databases. In total, 52 scientific articles were selected and used to support the present work. It was found that the beneficial effects of *C. sativa* on sleep are limited to naive users, such tolerance to THC ( $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol) it's undeveloped. Besides that, there is the possibility of aggravation or triggering of new pathologies, especially when *C. sativa* is administered through tobacco, which, because of the combustion, releases

harmful toxins to health. Vaporization, therefore, appears as an administration route to be explored, as it presents lesser risks and greater benefits to the users.

**Keywords:** Insomnia; Marijuana; Phytotherapy; Psychological disorders; Sleep physiology.

### Resumen

Las variaciones en los patrones normales de sueño, cuando afectan el desempeño saludable del individuo, se caracterizan como “trastornos del sueño” y tienden a ser un predictor de la búsqueda de sustancias paliativas capaces de aliviar los síntomas de la condición. El Cannabis sativa L. tiene un alto consumo a nivel mundial en el tratamiento de muchas patologías, utilizándose, con o sin supervisión médica, para minimizar los síntomas del insomnio. Esta revisión bibliográfica tuvo como objetivo delimitar el mecanismo de acción de C. sativa en el sueño y exponer las ventajas y desventajas, principalmente neuropsicológicas, de su uso como sustancia inductora del sueño. Mediante de la búsqueda bibliográfica, los descriptores “Cannabis y e fisiología del sueño (fisiologia do sono/ sleep physiology)/ fitoterapia (fitoterapia/ phytotherapy)/ insomnio (insônia/ insomnia)/ mecanismo de acción (mecanismo de ação/ mechanism of action)/ desórdenes psicológicos (transtornos psicológicos/ psychological disorders)”, se realizaron búsquedas en las bases de datos SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed, ResearchGate y Science Direct. En total, 49 artículos científicos fueron seleccionados y utilizados para sustentar el presente trabajo. Se descubrió que los efectos beneficiosos de C. sativa sobre el sueño se limitan a usuarios en su primer episodio de uso, por lo que la tolerancia al THC ( $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol) no está aún desarrollada. Además, existe la posibilidad de agravamiento o desencadenamiento de nuevas patologías, especialmente cuando se administra C. sativa a través del tabaco, el cual, por la combustión, libera toxinas nocivas para la salud. De esta forma, la vaporización aparece como una vía de administración a explorar, ya que presenta menores riesgos y mayores beneficios para los usuarios.

**Palabras clave:** Desórdenes psicológicos; Fisiología del sueño; Fitoterapia; Insomnio; Marijuana.

## 1. Introdução

O sono consiste em um estado naturalmente reversível, caracterizado pela redução da mobilidade e da consciência sensorial, constituindo, além de um processo neurofisiológico, uma necessidade humana, associada às propriedades restaurativas fundamentais à homeostase do corpo, tais como a otimização de funções metabólicas, a consolidação de memórias, a regulação do humor, da imunidade e da temperatura corporal (Carskadon & Dement, 2005; Silva, 2014; Tubbs, Dollish et al., 2019).

A interação entre fatores ambientais, genéticos e sociais acabam por determinar a qualidade e a quantidade de sono experienciada por cada indivíduo, o que resulta, portanto, na existência de variações nos padrões normais de sono. Às alterações o parágrafo como modelo cognitivas, motoras e/ou comportamentais que afetam ou alteram o desempenho do sujeito por motivo de falhas nas funções de sono, atribui-se a nomenclatura de transtorno ou distúrbio do sono. O transtorno de insônia apresenta maior prevalência entre todos os distúrbios de sono, atingindo cerca de um terço e meio da população adulta e consiste na dificuldade em iniciar, manter e/ou consolidar o sono fisiologicamente saudável, impossibilitando, assim, o repouso adequado do organismo (Almondes & Pinto Junior, 2016; Bhagavan, et al., 2020).

A insônia, ao comprometer o desempenho saudável dos sujeitos, tende a predispor a procura por substâncias paliativas, sobretudo, psicoativas, que, a curto prazo, são capazes de atenuar os sintomas do distúrbio (Almondes & Pinto Junior, 2016; Angarita, Emadi, Hodges & Morgan, 2016; Bhagavan et al., 2016). A *Cannabis sativa L.*, sendo uma das substâncias mais utilizadas para a indução do sono (Alves et al., 2020; Maccallum & Russo, 2018; Mondino et al., 2019), apresenta alto consumo mundial, através, principalmente, de folhas e flores secas, seja de modo recreativo ou medicinal, e tem seu efeito sedativo observado desde o século XIX (Alves et al., 2020; Rong et al., 2017). Por isso, destaca-se como possível alternativa ao uso de medicamentos industrializados.

O uso da maconha, como é popularmente conhecida a *C. sativa*, segue em expansão e, entre os jovens, é o maior em 30 anos, ultrapassando, até mesmo, a utilização do tabaco (Hunt et al., 2020). Apesar de seu uso recreativo – ilícito no Brasil – inúmeras pessoas ao redor do mundo utilizam a planta para tratar convulsões, esclerose múltipla, dores crônicas, transtorno de estresse pós-traumático e insônia, com ou sem supervisão médica (Hunt et al., 2020; Levinsohn & Hill, 2020), fato que tem reduzido significativamente a polifarmácia (Maccallum & Russo, 2018). Entretanto, o uso indevido e/ou indiscriminado de substâncias psicoativas pode resultar em distúrbios e/ou disfunções ou, até mesmo, agravar condições patológicas pré-existentes.

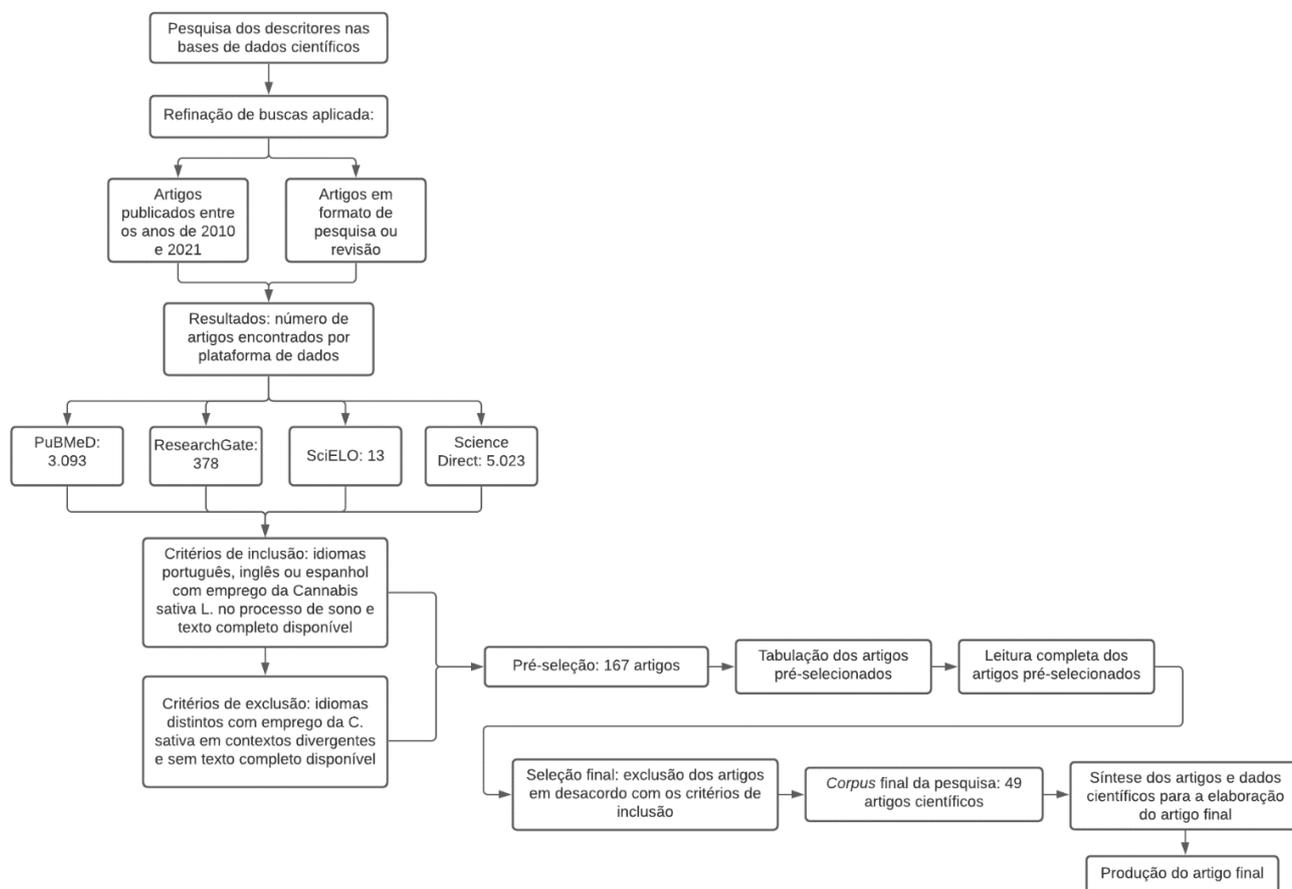
## 2. Metodologia

O presente artigo consiste em uma revisão bibliográfica da literatura, do tipo integrativa com caráter descritivo. Para a elaboração desta pesquisa foram utilizados artigos científicos publicados entre os anos de 2010 e 2021 que demonstraram relevância para o desenvolvimento do trabalho, com critérios de inclusão pautados em estudos descritivos acerca do mecanismo de ação da *C. sativa*, relacionados ao processo de sono e transtornos psicológicos, nos idiomas inglês, português ou espanhol, com texto completo disponível. Foram desconsiderados os estudos encontrados referentes ao emprego terapêutico da *C. sativa* em contextos patológicos divergentes.

Os artigos utilizados foram obtidos através das bases de dados SciELO (Scientific Eletronic Library Online), PubMed, ResearchGate e Science Direct, através da realização de buscas pelos descritores “*Cannabis* e fisiologia do sono (sleep physiology/ fisiología del sueño)/ fitoterapia (phytotherapy/ fitoterapia)/ insônia (insomnia/ insomnio)/ mecanismo de ação (mechanism of action/ mecanismo de acción)/ transtornos psicológicos (psychological disorders/ desórdenes psicológicos)”. O período de buscas foi realizado entre maio e agosto de 2021 e a seleção dos artigos foi baseada no título e resumo do trabalho, sendo realizada por dois revisores que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão.

Além disso, para facilitar a organização e tabulação, os dados foram divididos em duas etapas de análise: na primeira, foi feita uma tabela com o título e resumo. A realização da pesquisa bibliográfica resultou na pré-seleção de 167 artigos científicos, em que na segunda etapa, foi realizada a leitura na íntegra e a síntese dos artigos para a produção dos resultados e discussão, sendo que destes, 49 foram criteriosamente selecionados para a fundamentação do trabalho, atendendo aos requisitos de inclusão previamente propostos (Figura 1).

**Figura 1** – Método da pesquisa bibliográfica.



Fonte: Autores (2022).

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 O Processo de Sono

O sono pode ser considerado um biocomportamento (Tubbs et al., 2019), caracterizado por modificações neurovegetativas e endócrinas (Rivera & Revuelta, 2015), que se diferencia, portanto, dos estados de coma e anestesia, definidos pela ausência ou supressão da atividade neural. O processo de sono envolve uma progressão de mudanças neurofisiológicas no cérebro, que são agrupadas em estágios, constituintes de um ciclo. A cada noite, dois estágios de sono – NREM (*non-rapid eyes movement*) e REM (*rapid eyes movement*) – alternam-se entre si (Fatma & Anjum, 2020).

O estágio NREM constitui a primeira fase do ciclo de sono, apresentando ondas lentas, diminuídas em frequência e aumentadas em amplitude, que representam cerca de 75% do tempo de sono de um adulto saudável (Fatma & Anjum, 2020) e subdivide-se em três fases de sono: N1, N2 e N3. A fase N1, caracterizada pela presença de movimentos oculares lentos e espasmos, representa 5% do período total de sono e a transição para a fase N2, que compreende cerca de 55% do tempo de sono e funções, sobretudo, desconhecidas, que indicam, entretanto, papel importante na consolidação de memórias (Tubbs et al., 2019). A fase N3 corresponde ao período em que o sono é o mais profundo de todo o ciclo e a atividade cerebral é mínima (Saper et al., 2010). et al., 2010).

Em condições de sono saudável, ao final da fase N3, tem início o estágio de sono REM, que representa mudança significativa na atividade cerebral, com queda da maior parte de neurotransmissores e, em contrapartida, aumento nos níveis de acetilcolina. Este estado assemelha-se, portanto, ao estado de alerta, marcado, porém, pela perda do movimento muscular, com

exceção dos músculos oculares, que apresentam movimento rápido e espasmódico. Associado aos sonhos vívidos, este estágio não possui como principal função o repouso do corpo, ocorrendo, em média, cerca de cinco vezes por noite (Fatma & Anjum, 2020). Contudo, nem sempre a progressão entre os estágios do sono é linear; embora todos comecem pela fase N1 (Tubbs et al., 2019).

### 3.1.1 Fisiologia do sono

O sono é comum a todo ser humano que, independentemente de sua cultura e/ou local de inserção, tende a dormir à noite e acordar pela manhã (Fatma & Anjum, 2020; Tubbs et al., 2019). Além da propensão ao sono dada à fadiga acumulada durante o período diurno, há outro fator responsável pelo sono ocorrer, em maior parte, no período noturno: o ciclo circadiano. De acordo com Monteiro et al. (2020), o ciclo circadiano corresponde ao “conjunto de mecanismos intrínsecos ao organismo que conferem ritmicidade aos processos fisiológicos”, gerando, então, um ritmo sazonal, adaptativo às mudanças fotoperiódicas ocorridas ao longo do dia (Coomans et al., 2015).

O sistema sono-vigília, regido pelo ritmo circadiano, sob controle do núcleo supraquiasmático do hipotálamo, não possui, entretanto, áreas cerebrais específicas e exclusivamente responsáveis pela manutenção de seus estados neurobiológicos, que ocorrem, então, por meio de interações entre processos químicos e fisiológicos coordenados em diversas regiões do sistema nervoso central (Neves et al., 2017; Tubbs et al., 2019).

O estado de vigília é dado por uma rede extensa de estruturas e vias subcorticais ascendentes do tronco cerebral, hipotálamo, tálamo e prosencéfalo basal e envolve uma série de neurotransmissores, como a acetilcolina, dopamina, serotonina e noradrenalina. No estágio de sono NREM atuam em seu controle e estímulo os neurônios gabaérgicos, localizados no hipotálamo anterior, que inibem o funcionamento do sistema de ativação reticular ascendente (SARA) e do prosencéfalo basal. Estas duas regiões, entretanto, quando em conjunto ao hipotálamo posterior, atuam na manutenção do sono, enquanto os núcleos pontinos são responsáveis pela promoção do sono REM (Neves et al., 2017).

Além disso, o ciclo de sono-vigília pode distinguir-se, também, pela atuação de neuromoduladores; onde a vigília consiste em um estado colinérgico e monoaminérgico; o sono REM predominantemente colinérgico e o sono NREM constitui a posição intermediária (Gomes, Quinbones & Engelhardt, 2010).

### 3.1.2 Transtorno de Insônia

De acordo com Pelayo e Dement (2017), a insônia tem sido descrita desde o início do registro da história, sendo atribuída à diversas causas e não tendo, portanto, fisiopatologia específica. O Transtorno de Insônia define-se, então, pela presença de sintomatologia recorrente, descrita pela dificuldade em iniciar e/ou manter o sono, pelo despertar precoce ou pela ausência da capacidade restauradora do sono. Tais sintomas, além de observáveis por meio da qualidade e quantidade de sono experienciada pelo indivíduo, podem ser percebidas, também, através das condições clínicas e do desempenho do sujeito em esfera social e comportamental.

A duração dos sintomas classifica a insônia em três tipos: ocasional, episódica e crônica (Hassan & Aloe, 2013). Enquanto a primeira costuma durar dias ou semanas e estar relacionada a um evento específico – que quando resolvido incide na remissão dos sintomas –, a segunda citada associa-se a um fator estressor, que tende a ter curta duração, configurando, portanto, um episódio. A insônia crônica, por sua vez, refere-se ao quadro persistente e, muitas vezes, insidioso, que não possui fator estressor ou perpetuador como justificativa, estendendo-se ao longo de, no mínimo, três meses.

Ao impossibilitar a consolidação do sono saudável, a insônia mostra-se preditora da procura por substâncias paliativas e/ou psicoativas, que, a curto prazo, são capazes de minimizar os sintomas do distúrbio. Entretanto, o uso, sobretudo, indiscriminado destas drogas – sejam lícitas ou ilícitas – ao afetar e modificar o ritmo circadiano, conseqüentemente, é capaz de

prejudicar todo o sistema sono-vigília do indivíduo, o que tende a intensificar, portanto, os sintomas do Transtorno de Insônia, como ocorre, por exemplo, a longo prazo na administração desregrada de THC ( $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol), um dos principais fitocanabinoides encontrados na *C. sativa* (Almondes & Pinto Junior, 2016; Angarita et al., 2016; Bhagavan et al., 2020).

### 3.2 *Cannabis sativa* L.

A *C. sativa* caracteriza-se como uma planta anual, na maioria das vezes dioica, pertencente à família *Cannabinaceae*. As flores masculinas não possuem pétalas, panículas axilares ou terminais, porém, apresentam cinco tépalas amareladas e cinco anteras, enquanto as flores femininas originam-se nas axilas e cessam em um perianto de ovulação (Figura 2) (Bonini et al., 2018).

**Figura 2** – Diferença entre as flores masculinas (A) e femininas (B) de *Cannabis sativa* L.



Fonte: Bonini et al. (2018).

A *C. sativa* é uma planta originada na Ásia e expandiu-se mundialmente, sendo que seu surgimento no Brasil se dá juntamente à colonização portuguesa, através de embarcações que possuíam seu cordame constituído por fibras de cânhamo. Com o decorrer dos anos, os índios atestaram o uso da erva contra a insônia, pela utilização das cigarrilhas Grimault e, na década de 30, Araújo e Lucas relataram as propriedades do extrato fluído da droga, tais como hipnóticas e sedativas (Bonfá et al., 2008; Carlini, 2006).

A planta rende 538 produtos químicos, onde os mais importantes destes são os fitocanabinoides, os terpenos e os compostos fenólicos (Mondino et al., 2019). Atualmente, os fitocanabinoides protagonistas em estudos e pesquisas são o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), sendo que seus efeitos no organismo humano, sejam eles fisiológicos ou comportamentais, são possibilitados pela existência e modulação do sistema endocanabinoide (Babson, Sottile & Morabito, 2017; Lu & Anderson, 2017; Mondino et al., 2019) que, em interação com variáveis individuais – como diferenças genéticas em receptores de canabinoides, metabolismo do indivíduo, gordura corporal, exposição anterior à planta e preparação e administração das propriedades (Hunt et al., 2020) – geram efeitos e consequências distintas no sono.

#### 3.2.1 Síntese de metabólitos secundários

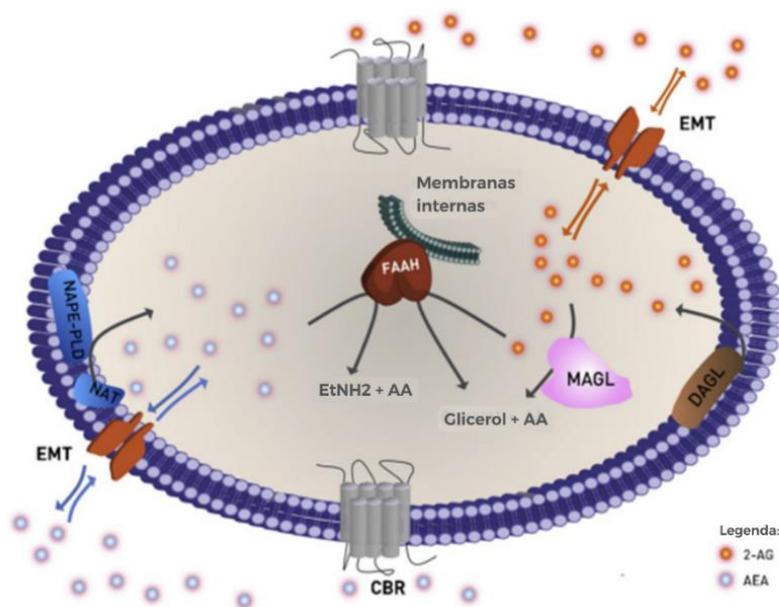
Através da alquilação do ácido olivetólico com geranyl-pirofosfato, pelo auxílio de uma pré-niltransferase, há a produção do ácido canabigerólico (CBGA), que, em seguida, sofre ação das canabinoides sintases, originando, então, ácido canabidiólico (CBDA), ácido canabicromênico (CBCA) e ácido  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinólico (THCA) (Bonini et al., 2018). O THC e CBD derivam, respectivamente, do THCA e CBDA, após a descarboxilação destes (Alves et al., 2020; Foster et al., 2019; Russo, 2011; Souza et al., 2021), que atingem a forma neutra (Bonini et al., 2018). As folhas e flores são ricas em canabinoides, enquanto

os tricomas glandulares produzem o haxixe. A *C. sativa* pode ser dividida em três fenótipos, onde, o I possui maior proporção de THC, o II, maior proporção de CBD e, por fim, o III possui o CBD como principal fitocanabinoide (Alves et al., 2020).

### 3.2.2 Sistema endocanabinoide

A constituição do sistema endocanabinoide se dá por duas proteínas G acopladas a dois receptores canabinoides (CB1 e CB2), por dois canabinoides endógenos (anandamida e 2-araquidonilglicerol) e enzimas que biossintetizam e inativam tais ligantes (Babson et al., 2017; Lu & Anderson, 2017; Mondino et al., 2019; Murillo-Rodríguez, Pastrana-Trejo, Salas-Crisóstomo & De-La-Cruz, 2017; Rong et al., 2017; Souza et al., 2021; Suraev et al., 2020). O CB1, um receptor metabotrópico (Aizpurua-Olaizola et al., 2017), foi descoberto em 1990 através de cérebros de ratos, isso porque está presente, de forma dominante, no sistema nervoso central. O CB2R foi evidenciado três anos depois, e se situa, principalmente, nas células imunes, como por exemplo, linfócitos B, linfócitos T e macrófagos. Através do cérebro de porco, em 1992, a N-araquidonoiletanolamina (anandamida/AEA), foi o primeiro canabinoide endógeno a ser isolado. Já o 2-araquidonilglicerol (2-AG) foi localizado no intestino canino, em 1995. Ambos os endocanabinoides são sintetizados pelas moléculas anfipáticas presentes nas membranas celulares e por enzimas como: N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) e diacilglicerol (DAGL) (Alves et al., 2020; Lu & Anderson, 2017). A AEA age parcialmente nos receptores CB1 e fracamente nos CB2R (Prospéro-García, Contreras, Gómez, Herrera-Solís & Méndez-Díaz, 2019), sendo degradada pela FAAH (amida hidrolase de ácidos graxos), em ácido araquidônico e etanolamina. Já o 2-AG, liga-se fortemente ao CB1R e CB2R (Prospéro-García et al., 2019), com degradação enzimática pela MAGL (monoacilglicerol lipase), em ácido graxo e glicerol (Figura 3). Finalmente, a metabolização de ambos canabinoides endógenos ocorre pela ciclooxygenase-2 (COX-2) e lipoxigenases (LOXs) (Alves et al., 2020; Lu & Anderson, 2017).

**Figura 3** – Esquemática do sistema endocanabinoide.



Receptor canabinoide (CBR); transportador de membrana endocanabinoide (EMT); amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH); etanolamina (EtNH<sub>2</sub>); ácido araquidônico (AA); monoacilglicerol lipase (MAGL); diacilglicerol (DAGL); 2-araquidonilglicerol (2-AG); N-araquidonoiletanolamina (AEA). Fonte: Fonseca et al. (2013) (adaptado).

O sistema contempla, ainda, os canabinoides exógenos, como o THC, CBD e os terpenos (Hunt et al., 2020), que apesar de possuírem alta lipofilia, têm atividade altamente estereoseletiva (Alves et al., 2020; Lu & Anderson, 2017). Ele é

fundamental à regulação do apetite, dos processos imunológicos, da sensação de dor, percepção, humor, memória, inflamação e, inclusive, do sono (Babson et al., 2017; Mondino et al., 2019; Prospéro-García et al., 2019).

O THC é um agonista parcial dos receptores CB1 e, acredita-se que seu efeito sobre o sono se dá através da ligação fitocanabinoide-receptor, demonstrado pela diminuição da concentração do monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) em células neuronais (Aizpurua-Olaizola et al., 2017; Levinson & Hill, 2020; Mondino et al., 2019). Este componente é o principal composto responsável pelos efeitos psicoativos da *C. sativa* (Alves et al., 2020; Levinsohn & Hill, 2020). De modo contrário, o CBD não possui tais efeitos, bloqueando, inclusive, os efeitos psicoativos do THC (Babson et al., 2017; Hunt et al., 2020) e sendo utilizado no tratamento de diversas condições médicas.

Portanto, pode-se dizer que o canabidiol é um modulador alostérico negativo de CB1R e CB2R (Levinsohn & Hill, 2020), mais especificamente um antagonista não-competitivo do CB1R e agonista inverso do CB2R (Rong et al., 2017), reduzindo a potência de ligação do THC e 2-AG (Alves et al., 2020) e, um agonista do receptor da serotonina (5-HT1aR), o que pode explicar suas propriedades ansiolíticas, visto que, ao se acoplar no receptor, serão produzidos os mesmos efeitos causados pelo neurotransmissor (Aizpurua-Olaizola et al., 2017; Levinsohn & Hill, 2020; Rong et al., 2017). Após exercer seu efeito, o CBD é metabolizado por enzimas hepáticas, como a CYP450. Na fase I ocorre hidroxilação, oxidação e descarboxilação. Na segunda fase, há a glicuronidação pela UDP-glucuronosil-transferase (Alves et al., 2020).

### 3.2.3 Via de administração e dosagem

A via de administração mais utilizada de *C. sativa* se dá pelo fumo (forma ilícita) (Mondino et al., 2019). O fumo, por conta de metabólitos tóxicos (alcatrão, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, monóxido de carbono e amônia) devido à combustão (Maccallum & Russo, 2018; Mondino et al., 2019), pode ser potencialmente prejudicial ao consumidor, não sendo aceitável para fins terapêuticos. A vaporização, em contrapartida, possui uma proposta semelhante ao fumo, porém, sem as características tóxicas. Portanto, torna-se uma via a ser explorada, que se mostra eficaz tanto na administração dos canabinoides quanto na obtenção do efeito promotor do sono (Mondino et al., 2019).

A vaporização, assim como o fumo, possui rápida absorção (25% do THC e 31% do CBD), com efeitos psicoativos imediatos, com detecção no plasma em até 10 minutos, sendo, de certa forma, mais eficaz que a via oral, que é imprevisível e errática (Amin & Ali, 2019; Foster et al., 2019; Mondino et al., 2019), com absorção de apenas 6% dos componentes (Alves et al., 2020). Por conta da alta lipofilicidade dos metabólitos secundários da *C. sativa*, além de fatores como concentração, estado físico da formulação, velocidade de desintegração/dissolução, vascularização e fluxo sanguíneo, e ainda motilidade gástrica, a taxa de absorção pela via oral é bem menor quando comparada às outras vias citadas (Foster et al., 2019).

Quando pelo fumo, os efeitos duram cerca de 2 a 3 horas, enquanto que, via oral, prolongam-se por 4 a 12 horas (Maccallum & Russo, 2018). A dosagem ideal, na inalação, varia conforme o indivíduo, sendo que efeitos terapêuticos podem ser obtidos com baixa dosagem, de 2,5 a 3 mg de THC, e os efeitos psicoativos, com maior dosagem, de 3 a 6 mg; enquanto as baixas doses reduzem a latência do início do sono e aumentam o sono de onda lenta, doses mais altas têm efeito contrário (Garcia & Salloum, 2015; Hunt et al., 2020). Ainda, uma dose de 600 mg de canabidiol por dia, é capaz de induzir efeitos sedativos em indivíduos saudáveis (Prospéro-García et al., 2019).

### 3.2.4 Interações medicamentosas e contraindicações

O uso da planta tem sido, cada vez mais, considerado inofensivo, e os principais efeitos adversos produzidos pela sua administração são resultantes do THC. Como efeitos de curto prazo podem ser citados: taquicardia, hipotensão, xerostomia, xeroftalmia, euforia e alterações comportamentais (Levinsohn & Hill, 2020). Porém, mesmo assim, dificilmente a administração da planta resultará em uma overdose; na verdade, o risco de morte está mais associado a acidentes com veículos motorizados

(Levinsohn & Hill, 2020). Desta forma, o THC, a princípio, infere vantagem sobre os medicamentos hipnóticos (Suraev et al., 2020), entretanto, em doses mais altas, são observáveis quadros de paranoia e psicose (Levinsohn & Hill, 2020).

O CBD, por sua vez, possui notável segurança, sendo que seus efeitos colaterais a curto prazo consistem em fadiga, diarreia, anorexia e sonolência (Levinsohn & Hill, 2020).

Além disso, os metabólitos da *C. sativa*, como o THC e CBD, são capazes de interagir com outros depressores do SNC, tais como o álcool, anticolinérgicos e/ou simpaticomiméticos. Sabe-se, ainda, que estes dois principais compostos presentes na planta inibem vias da CYP450, como a CYP3A4, CYP3A5 e CYP2C (Hunt et al., 2020), responsáveis pela metabolização das substâncias presentes na planta. Como consequência desta inibição enzimática, a concentração das substâncias da *C. sativa*, bem como, de medicamentos que são metabolizados por este grupo enzimático, se elevam, podendo atingir níveis tóxicos.

Por fim, a utilização da *C. sativa*, medicinal ou recreativa, é proibida para gestantes e lactentes (Maccallum & Russo, 2018), visto que, o CBD atravessa a placenta e pode ser detectado no leite materno (Alves et al., 2020).

### **3.3 O mecanismo de ação da *Cannabis sativa* no sono**

O efeito sedativo da planta tem sido observado desde o século XIX (Alves et al., 2020; Rong et al., 2017) e se dá, principalmente, pela administração de baixas doses de THC (Mondini et al., 2019), seja pelo fumo, pela vaporização ou pela ingestão oral dos extratos (Maccallum & Russo, 2018).

Diversas regiões do SNC como o cerebelo, o hipotálamo e o prosencéfalo basal, além de desempenharem funções relevantes à memória e cognição, atuam, também, ativamente na regulação do sistema sono-vigília e apresentam alta densidade de receptores CB1, sendo responsáveis, portanto, pela ligação entre fitocanabinoide-receptor e seus efeitos sobre o sono (Choi, Huang & Gamaldo, 2020; Levinson & Hill, 2020).

Os fitocanabinoides, entretanto, possuem diferentes mecanismos de ação, tendo seus efeitos variáveis e mediados por alterações na liberação de neurotransmissores como a dopamina, noradrenalina e acetilcolina (Choi et al., 2020).

#### **3.3.1. *Cannabis sativa* no tratamento de insônia**

Em 1973, foi realizado um dos primeiros estudos acerca da relação entre a *C. sativa* e o sono, que demonstrou que doses mais altas de THC (20 mg), reduziram a latência do sono (Cousens & Dimascio, 1973; Conroy & Arnedt, 2014). Em 2004, um estudo duplo-cego controlado por placebo, determinou que 15 mg de THC são sedativos, visto que os indivíduos relataram aumento da sonolência e mudança no humor. Desta forma, baixas dosagens de THC são responsáveis pela produção do efeito ansiolítico, enquanto altas dosagens, além de ação alucinatória, induzem ao pânico e reduzem o sono REM e NREM (Furer, Nayak & Shatkin, 2018; Garcia & Salloum, 2015).

Quanto à administração do CBD, constatou-se que 15 mg foram capazes de neutralizar a atividade sedativa residual do THC (Conroy & Arnedt, 2014; Nicholson, Turner, Stone & Robson, 2004). Entretanto, apesar do CBD em baixas doses possuir efeito estimulante, em altas doses (160 mg/dia), seu efeito é sedativo (Babson et al., 2017).

Em contrapartida, evidências demonstram a eficácia da *C. sativa* no tratamento de distúrbios do sono, além da redução de pesadelos ocasionados por eventos traumáticos (Bonini et al., 2018; Suraev et al., 2020). Uma meta-análise realizada por Gates et al. (2014), teve como resultado a eficácia da *C. sativa* em reestabelecer a qualidade do sono em indivíduos, que por condições pré-existent, possuíam seus períodos de sono constantemente interrompidos.

Todavia, os efeitos positivos da *C. sativa* se dão a usuários ingênuos, visto que o uso crônico da planta está associado a consequências negativas no sono, devido ao desenvolvimento da tolerância ao THC, que adapta o corpo a um estado de sono NREM reduzido (Furer et al., 2018; Maple et al., 2016).

### 3.3.2 Atuação da *Cannabis sativa* nos sonhos

Mondino e colegas (2019), realizaram um experimento que se baseava na hipótese de que a vaporização aguda de *C. sativa* modificava o sono e a atividade eletrocortical. Baixas doses, com alto teor de THC (11,5%) e quantidades insignificantes de CBD, foram administradas por vaporização em doze ratos, que foram submetidos à polissonografia (PSG). Quando a primeira hora de gravação foi analisada, doses de 40 e 80 mg não afetaram o tempo de sono-vigília, porém, na dose de 200 mg, houve um aumento significativo no sono NREM durante a fase de luz.

Foram observadas, inclusive, oscilações no eletroencefalograma durante o REM, sugerindo que a *C. sativa* é capaz de afetar os sonhos. Este fato se dá porque evidências indicam que monoaminas e a acetilcolina estão relacionadas na geração do sono; ou seja, presume-se que os endocanabinoides possam estar vinculados ao conteúdo dos sonhos.

Esta teoria baseia-se no fato de que o conteúdo dos sonhos ocorre por conta de uma programação neurobiológica, que trabalha para preservar diversas informações de aprendizagem do indivíduo ligada às emoções. Portanto, se os endocanabinoides modulam tal aprendizado, pode-se dizer que eles influenciam o conteúdo dos sonhos. Assim, cabe lembrar que o sistema endocanabinoide foi identificado, inclusive, em áreas de aprendizagem, memória, emoções e sono, ou seja, hipocampo, amígdala, e ponte, respectivamente (Murillo-Rodríguez et al., 2017).

O sistema endocanabinoide também foi relacionado com o início da esquizofrenia; vale ressaltar que pacientes com este transtorno possuem, tipicamente, sonhos bizarros com emoções agressivas e desagradáveis. Ainda, se medicamentos antidepressivos influenciam o conteúdo dos sonhos, é plausível considerar que o sistema endocanabinoide também.

Todo este impacto, hipoteticamente, ocorre pela ativação neuronal da ponte, que acaba enviando projeções para a amígdala e hipocampo, recuperando assim, experiências emocionais. Por fim, através da via eferente, projeções são enviadas até o córtex cerebral, como parte da geração dos sonhos (Mondino et al., 2019).

### 3.3.3 *Cannabis sativa*, neurotransmissores e consequências neuropsicológicas

O CB1, principal receptor da *C. sativa*, localizado próximo às membranas pré-sinápticas, torna-se, de certa forma, um modulador da liberação sináptica (Amin & Ali 2019). Por conta dos canabinoides presentes nesta região, diversos neurotransmissores – como o ácido gama-aminobutírico (GABA), a dopamina e a serotonina – acabam sendo afetados (Hunt et al., 2020), visto que tais metabólitos também interagem com outros receptores, como o 5-HT1A, por exemplo.

O GABA é fundamental na sincronização da neurotransmissão entre as redes neurais, reduzindo a excitabilidade neuronal em todo o SNC. A desregulação deste neurotransmissor está associada a quadros de epilepsia, ansiedade e insônia. O THC e o CBD, junto aos terpenos (mirceno, alfa-pineno e fitol), agem no organismo humano e possuem como alvo os neurônios gabaérgicos reduzindo a recaptção do GABA – o limoneno atua de modo diferente, agindo no receptor de adenosina, que, todavia, também está relacionado à regulação do sono (Russo, 2011). Ainda, sabe-se que o mirceno é um sedativo usado na formulação do lúpulo, empregado para a indução do sono na Alemanha. Também atuou como relaxante muscular em camundongos e potencializou o sono. Desta forma, tais terpenoides, agem complementando a atividade dos fitocanabinoides presentes na *C. sativa* (Russo, 2011). Dependendo de onde tal transmissão sináptica mediada por sinalização retrógrada ocorre, estes metabólitos secundários são capazes de tratar diversos sintomas causados pela desregulação do GABA, contudo, o uso desenfreado pode produzir sonolência e paranoia (Hunt et al., 2020).

Os neurônios dopaminérgicos, capazes de serem modulados pelo THC, são encontrados no mesencéfalo e hipotálamo e, função motora, memória, motivação e excitação são consideradas respostas químicas destas regiões. Seus níveis são diretamente proporcionais à intensidade destas respostas. Baixas a moderadas concentrações de THC, por conta do efeito agonista parcial, podem aumentar ou diminuir a recaptção de dopamina; concentrações maiores agem negativamente na

dopamina, devido aos efeitos psicoativos do THC. O mecanismo de ação entre serotonina e THC é semelhante, e os níveis deste neurotransmissor influenciam diretamente na percepção da dor, depressão e ansiedade (Hunt et al., 2020).

Substâncias que agem no GABA e na dopamina, como os canabinoides, possuem maior capacidade de levar o indivíduo à tolerância e à abstinência, sendo que, assim que estabelecida a tolerância, maior serão as dosagens e o número de utilizações necessárias para atingir efeitos observáveis e anteriormente tidos através de baixas dosagens. Desta forma, devido ao fato destes neurotransmissores estarem ligados ao sistema sono-vigília, o uso crônico da planta pode resultar ou piorar quadros de distúrbios do sono, devido, sobretudo, à desregulação do ciclo circadiano (Angarita et al., 2016; Conroy & Arnedt, 2014; Furer et al., 2018).

Além disso, dado ao fato de que tais neurotransmissores desempenham papel ativo em outras funções do organismo, a cronicidade da utilização da planta pode levar ao desenvolvimento de Transtornos por Uso de *Cannabis*, categoria incluída na quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), à Síndrome de Abstinência, à desordens cognitivas, neuropsicológicas e psiquiátricas, bem como, à consequências somáticas, que podem aparecer em aparelho respiratório, digestório, endócrino, cardiovascular e/ou reprodutor (Karila, et al., 2014; Mashhoon et al., 2019).

Para além das consequências a longo prazo, que tangem ao uso crônico da planta, são notáveis, também, efeitos a curto prazo, que podem ocorrer desde o primeiro uso e consistem em sintomas subjetivos, como euforia, riso contínuo, sedação, letargia, intensificação de experiências sensoriais comuns, distorção perceptual e retraimento social; sintomas físicos, como aumento do apetite, boca seca, aumento da pressão arterial e taquicardia e sintomas psiquiátricos, que acentuam traços de personalidade e vulnerabilidade pré-existent e podem culminar em quadros de desorientação, despersonalização, delírium, capacidade de atenção e memória reduzida. (Hunt et al., 2020; Karila, et al., 2014; Mashhoon et al., 2019).

### **3.3.4 *Cannabis sativa*, dependência e abstinência**

O uso crônico de substâncias paliativas, tais como a *C. sativa*, sobretudo, em contextos de utilização indiscriminada e sem orientação médica, pode ter como intenção o alívio da ansiedade, depressão, dor física ou, até mesmo, da insônia. Entretanto, a partir do momento em que a dependência esteja estabelecida, a retirada da substância pode resultar em inúmeras consequências, demonstradas principalmente, pela perturbação do sono, que se dá por conta da sensibilização neurobiológica e comportamental responsável pela diminuição do impacto da substância no circuito de dependência do SNC (Conroy & Arnedt, 2014).

Devido à dependência física e psíquica causada pela *C. sativa*, estudos mostram que a dificuldade para dormir impede adultos (67-73%) e adolescentes (33-43%) de restringir o uso da planta (Babson et al., 2017; Vandrey et al., 2011). Assim, os indivíduos podem encontrar-se em um ciclo vicioso, visando usar a planta para melhorar o sono, habituando-se aos efeitos, e, desta forma, passando a aumentar a dosagem e a quantidade de uso, o que resulta em padrões problemáticos de consumo, visto que ao final do circuito, há o aparecimento de distúrbios do sono e outros transtornos frente à retirada da substância do cotidiano dos indivíduos (Babson et al., 2017).

A interrupção abrupta de seu uso cotidiano, portanto, resulta em insônia, e, relatos indicam que tal problema ocorre, pelo menos, 25 dias por mês (Suraev et al., 2020). Ainda, de acordo com estudos laboratoriais prospectivos, este é um dos sintomas mais graves da retirada da *C. sativa* (Vandrey et al., 2011). Por meio de um estudo, Vandrey et al. (2011), observaram a síndrome de abstinência de *C. sativa* em usuários, de modo que, pudessem relacionar o sono e a administração de zolpidem para alívio da insônia. Os participantes, em certos dias, utilizavam a *C. sativa* e, antes de dormir, administravam placebo ou 12,5 mg de zolpidem de liberação prolongada. Concluíram que, apesar da interrupção abrupta do uso diário de *C. sativa* alterar a arquitetura do sono REM, a medicação hipnótica atenuou tais efeitos, porém, não reduziu a latência do sono como esperado.

#### 4. Considerações Finais

Devido às características dos receptores do sistema endocanabinoide, principalmente do CB1R, o THC e determinados terpenos, como o mircenol, alfa-pineno e fitol, quando ingeridos, independente da via, desempenham papel importante na consolidação do sono. Entretanto, os efeitos benéficos se limitam à usuários da *C. sativa* em seu primeiro episódio de uso, visto que a crônica administração da substância compromete o desempenho e o desenvolvimento saudáveis do indivíduo, sobretudo, quando administradas através do fumo, que pela combustão, possui potencial prejudicial ao consumidor e aos diferentes sistemas do organismo. Desta forma, para desfrutar dos benefícios da planta sem características tóxicas e com a menor taxa de efeitos adversos, a planta não deve ser usada recreativamente. Terapeuticamente, entretanto, a vaporização torna-se uma via a ser explorada, pois se mostra eficaz tanto na administração dos canabinoides quanto na obtenção do efeito promotor do sono, com rota de maior e mais rápida absorção quando comparada à administração oral dos extratos.

Por fim, os efeitos terapêuticos dos fitocanabinoides especialmente o THC e o CBD, apresentam dualidade de resultados nos estudos observados, visto que agem de maneira diferente de acordo com o indivíduo, a forma de administração, a dosagem e o objetivo esperado, demandando, portanto, maior investigação acerca de suas vantagens ou desvantagens frente às reações adversas promovidas pela planta. Ademais, embora a maior parte dos estudos analisem apenas um único canabinoide, sabe-se que os metabólitos secundários da planta promovem efeito sinérgico, benéfico não somente ao tratamento da insônia, mas, também, de outras doenças e distúrbios. No entanto, por estes compostos serem pouco explorados, a interação entre os efeitos dos fitocanabinoides nos mais diversos receptores segue, ainda, incompreendida, fato que aponta a necessidade de pesquisas futuras sobre a temática exposta.

#### Referências

- Abd-Elsalam, W. H., Alsherbiny, M. A., Kung, J. Y., Pate, D. W. & Löbenberg, R. (2019). LC-MS/MS quantitation of phytocannabinoids and their metabolites in biological matrices. *Talanta*, (204), 846-867.
- Aizpurua-Olaizola, O., Elezgarai, I., Rico-Barrio, I., Zarandona, I., Etxebarria, N. & Usobiaga, A. (2017). Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discovery Today*, 22(1), 105-110.
- Almondes, K. M. & Pinto Junior, L. R. (2016). *Terapia cognitivo-comportamental para os transtornos de sono*. CRV.
- Alves, P., Amaral, C., Teixeira, N. & Correia-da-Silva, G. (2020). *Cannabis sativa*: much more beyond  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Pharmacological Research*, (157), 104-822.
- Amin, M. R. & Ali, D. W. (2019). Pharmacology of Medical Cannabis. *Advances In Experimental Medicine and Biology*, 151-165.
- Angarita, G. A., Emadi, N., Hodges, S & Morgan, P. T. (2016). Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. *Addiction Science & Clinical Practice*, 11(9), 1-17.
- Babson, K. A., Sottile, J. & Morabito, D. (2017). Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a review of the literature. *Current Psychiatry Reports*, 19(4), 1-12.
- Bhagavan, C, Kung, S, Doppen, M, John, M, Vakalalabure, I, Oldfield, K, Braithwaite, I., & Newton-Howes, G. (2020). Cannabinoids in the treatment of Insomnia Disorder: a systematic review and meta-analysis. *Cns Drugs*, 34(12), 1217-1228.
- Bonfá, L., Vinagre, R. C. O & Figueiredo, N. V. (2008). Uso de Canabinoides na dor crônica e em cuidados paliativos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 58(3), 267-279.
- Bonini, S. A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M. & Mastinu, A. (2018). Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal Of Ethnopharmacology*, 227, 300-315.
- Carlini, E. A. (2006). A História da Maconha no Brasil. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 55(4), 314-317.
- Carskadon, M. A. & Dement, D. C. Os Principais Transtornos do Sono. In: Almondes, K. M. & Pinto Junior, L. R. (2016). *Terapia cognitivo-comportamental para os transtornos de sono*. CRV.
- Choi, S, Huang, B. C. & Gamaldo, C. E. (2014). Therapeutic uses of Cannabis on Sleep Disorders and related conditions. *Journal Of Clinical Neurophysiology*, 37(1), 39-49.
- Conroy, D. A. & Arnedt, J. T. (2014). Sleep and Substance Use Disorders: an update. *Current Psychiatry Reports*, 16(10), 1-9.
- Coomans, C. P., Ramkisoensing, A. & Meijer, J. H. (2015). The suprachiasmatic nuclei as a seasonal clock. *Frontier Neuroendocrinology*, 37, 29-42.

- Cousens, K. & Dimascio, A. (1973). THC as an hypnotic. *Psychopharmacologia*, 33(4), 355-364.
- Fatma, S. & Anjum, R. (2020). Sleep: physiology and its concept in unani medicine. *International Journal of Advance Research and Innovative Ideas in Education*, 6(5), 1321-1327.
- Fonseca, B. M., Costa, M. A., Almada M., Correia-da-Silva G. & Teixeira, N. A. (2013). Endogenous cannabinoids revisited: A biochemistry perspective. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 102-103, 13-30.
- Foster, B. C., Abramovici, H. & Harris, C. S. (2019). *Cannabis* and Cannabinoids: kinetics and interactions. *The American Journal Of Medicine*, 132(11), 1266-1270.
- Furer, T., Nayak, K. & Shatkin, J. (2018). Exploring Interventions for Sleep Disorders in adolescent *Cannabis* users. *Medical Sciences*, 6(1), 11.
- Garcia, A. N. & Salloum, I. M. (2015). Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and *cannabis* use: a focused review. *The American Journal on Addictions*, 24(7), 590-598.
- Gates, P. J., Albertella, L. & Copeland, J. (2014). The effects of cannabinoid administration on sleep: a systematic review of human studies. *Sleep Medicine Reviews*, 18(6), 477-487.
- Gomes, M. da M., Quinbones, M. S. & Engelhardt, E. (2010). Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. *Revista Brasileira de Neurologia*, 46(1), 5-15.
- Hassan, R., Aloe, F. (2013). Fisiologia do sono. In: Almondes, K. M. & Pinto Junior, L. R. (2016). *Terapia cognitivo-comportamental para os transtornos de sono*. CRV.
- Hobson, J. A. (1989). Sleep. In: Almondes, K. M. & Pinto Junior, L. R. (2016). *Terapia cognitivo-comportamental para os transtornos de sono*. CRV.
- Hunt, D. A., Keefe, J., Whitehead, T. & Littlefield, A. (2020). Understanding *Cannabis*. *The Journal for Nurse Practitioners*, 16(9), 645-649.
- Karila, L., Roux, P., Rolland, B., Benyamina, A., Reynaud, M., Aubin, H. J. & Lançon, C. (2014). Acute and long-term effects of *cannabis* use: a review. *Current Pharmaceutical Design*, 20(25), 4112-4118.
- Levinsohn, E. A. & Hill, K. P. (2020). Clinical uses of *cannabis* and cannabinoids in the United States. *Journal Of The Neurological Sciences*, 411, 116-717.
- Lu, Y. & Anderson, H. D. (2017). Cannabinoid signaling in health and disease. *Canadian Journal Of Physiology And Pharmacology*, 95(4), 311-327.
- Maccallum, C A. & Russo, E. B. (2018). Practical considerations in medical *cannabis* administration and dosing. *European Journal Of Internal Medicine*, 49, 12-19.
- Maple, K. E., McDaniel, K. A., Shollenbarger, S. G. & Lisdahl, K. M. (2016). Dose-dependent *cannabis* use, depressive symptoms, and FAAH genotype predict sleep quality in emerging adults: A pilot study. *Am. J. Drug Alcohol. Abuse*, 42, 431-440.
- Mashhoon, Y, Sagar, K. A. & Gruber, S. A. (2019). *Cannabis* use and consequences. *Pediatric Clinics of North America*. 66(6), 1075-1086.
- Mondino, A., Cavelli, M., González, J., Santana, N., Castro-Zaballa, S., Mechoso, B., Bracesco, N., Fernandez, S., Garcia-Carnelli, C. & Castro, M. J. (2019). Acute effect of vaporized *Cannabis* on sleep and electrocortical activity. *Pharmacology Biochemistry And Behavior*, 179, 113-123.
- Monteiro, C., Tavares, E., Câmara, A. & Nobre, J. (2020). Regulação molecular do ritmo circadiano e transtornos psiquiátricos: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 69(1), 57-72.
- Murillo-Rodríguez, E., Pastrana-Trejo, J. C., Salas-Crisóstomo, M. & De-La-Cruz, M. (2017). The Endocannabinoid System modulating levels of consciousness, emotions and likely dream contents. *Cns & Neurological Disorders - Drug Targets*, 16(4), 370-379.
- Neves, G. S. M. L., Macedo, P. & Gomes, M. M. (2017). Transtornos do sono: atualização (1/2). *Rev. Bras. Neurol.*, 53(3), 19-30.
- Nicholson, A. N., Turner, C., Stone, B. M. & Robson, P. J. (2004). Effect of  $\Delta$ -9- Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *Journal Of Clinical Psychopharmacology*, 24(3), 305-313.
- Pelayo, R. & Dement, W. C. (2017). History of sleep physiology and medicine. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. [S.I.], 3-14.
- Prospéro-García, O., Contreras, A. E. R., Gómez, A. O., Herrera-Solís, A. & Méndez-Díaz, M. (2019). Endocannabinoids as therapeutic targets. *Archives Of Medical Research*, 50(8), 518-526.
- Rivera y Revuelta, J. L. G. de. (1993). Psicopatología del sueño. *Focus on Psychiatric*, 76-87.
- Rong, C., Lee, Y., Carmona, N. E., Cha, D. S., Raguett, R-M., Rosenblat, J. D., Mansur, R. B., Ho, R. C. & McIntyre, R. S. (2017). Cannabidiol in medical marijuana: research vistas and potential opportunities. *Pharmacological Research*, 121, 213-218.
- Russo, E. B. (2011). Taming THC: potential *Cannabis* synergy and phytocannabinoidterpenoid entourage effects. *British Journal Of Pharmacology*, 163(7), 1344-1364.
- Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J. & Scammell, T. E. (2010). Sleep state switching. *Neuron*, 68, 1023-1042.
- Silva, F. H. L. Os Principais Transtornos do Sono. In: Almondes, K. M. & Pinto Junior, L. R. (2016). *Terapia cognitivo-comportamental para os transtornos de sono*. CRV.

- Souza, A. A. F. de., Silva, A. F. M. da., Abreu, L. R. de., Silva, T. F. da., Greco, G., Santos, S. da S. & Gonzaga, R. V. (2021). Medicinal uses of Cannabis sp. *Research, Society and Development*, 10(7), 1-16.
- Surav, A. S., Marshall, N. S., Vandrey, R., McCartney, D., Benson, M. J., McGregor, I. S., Grunstein, R. R. & Hoyos, C. M. (2020). Cannabinoid therapies in the management of sleep disorders: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Sleep Medicine Reviews*, 53, 101-339.
- Tubbs, A. S., Dollish, H. K., Fernandez, F. & Grandner, M. A. (2019). The basics of sleep physiology and behavior. *Sleep And Health*, [S.I.], 3-10.
- Vandrey, R., Smith, M. T., McCann, U. D., Budney, A. J. & Curran, E. M. (2011). Sleep disturbance and the effects of extended-release zolpidem during Cannabis withdrawal. *Drug And Alcohol Dependence*, 117(1), 38-44.
- Wyatt, R. M., Fraser, I., Welty, N., Lord, B., Wennerholm, M., Sutton, S., Ameriks, M. K., Dugovic, C., Yun, S. & White, A. (2019). Pharmacologic characterization of JNJ-42226314, [1-(4-Fluorophenyl)indol-5-yl]-[3-[4-(thiazole-2-carbonyl)piperazin-1-yl]azetid-1-yl]methanone, a reversible, selective, and potent monoacylglycerol lipase inhibitor. *Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, 372(3), 339-353.