

José António Curral Ribeiro

A Cannabis e suas aplicações terapêuticas



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

José António Curral Ribeiro

A Cannabis e suas aplicações terapêuticas



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

José António Curral Ribeiro

A Cannabis e suas aplicações terapêuticas

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Assinatura do aluno

Projeto de Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Professora Doutora Joana Queiroz-Machado

Porto, 2014

RESUMO

Um dos grandes desafios da Química Farmacêutica prende-se com a obtenção de estruturas químicas novas que servirão como base para novos agentes terapêuticos. Durante muito tempo, as plantas foram quase exclusivas na terapia disponível para o Homem.

A utilização terapêutica da Cannabis sativa ou dos seus derivados é conhecida há muitos anos, no entanto, o estudo das suas propriedades, dos seus análogos e dos recetores canabinóides (CB1 e CB2) e as enzimas envolvidas no seu metabolismo é muito recente. Após a descoberta dos canabinóides endógenos os estudos científicos focaram-se na investigação do seu potencial clínico.

Em alguns países, os derivados da cannabis constituem uma opção farmacológica na estimulação do apetite e no tratamento da dor. O primeiro medicamento baseado nos canabinóides endógenos um antagonista do recetor CB1, o rimonabant foi aprovado para o tratamento da obesidade, contudo este foi retirado por questões de segurança. Atualmente existem várias evidências que demonstram haver interesse clínico dos canabinóides e da sua aplicação terapêutica, contudo, os seus efeitos secundários limitam a sua aplicação e autorização.

ABSTRACT

One of the great challenges of Pharmaceutical Chemistry has to do with the discovery of new chemical structures that serve as the basis for new therapeutic agents. For a long time, plants were almost exclusively available for the Man in therapy.

The therapeutic use of cannabis sativa or its derivatives has been known for many years however, the study of its properties, its analogs and cannabinoid receptors (CB1 and CB2) and the enzymes involved in their metabolism is very recent. After the discovery of endogenous cannabinoids, scientific studies have focused on the investigation of its clinical potential.

In some countries, derivatives of cannabis constitute a pharmacological option in the stimulation of appetite and in the treatment of pain. The first drug based on endogenous cannabinoid CB1 receptor antagonist, rimonabant has been approved for the treatment of obesity however, it was withdrawn for safety reasons. Currently there are several evidences that show that there is clinical interest of cannabinoids and their therapeutic application, however, their side effects limit its application and its permit.

AGRADECIMENTOS

Este espaço é dedicado a todos aqueles que, de forma direta e indireta, me ajudaram a completar esta fase do meu percurso acadêmico.

Gostaria de agradecer à minha orientadora, a Prof. Dr.^a Joana Queiroz-Machado pela sugestão do tema que, desde logo suscitou o meu interesse. Gostaria de lhe agradecer por toda a ajuda e paciência que teve para comigo.

Quero agradecer aos meus pais, que sempre me apoiaram ao longo da minha vida e cujos esforços me possibilitaram obter a melhor educação possível.

Quero agradecer com especial carinho à minha mãe por ter estado ao meu lado nos maus momentos, por todo o alento e força que me deu para continuar em frente. O seu exemplo de vida deu-me incentivo para nunca desistir e para olhar sempre em frente de forma a alcançar os meus objetivos. A ela, um Muito Obrigado!

Aos meus amigos que estiveram sempre ao meu lado quando precisei do seu apoio.

A todas estas pessoas o meu mais sincero obrigado!

ÍNDICE GERAL

RESUMO	I
ABSTRACT	II
AGRADECIMENTOS	III
ÍNDICE DE FIGURAS	VI
ÍNDICE DE TABELAS	VIII
ÍNDICE DE QUADROS	IX
ABREVIATURAS	X
I A CANNABIS	1
1.1 História da cannabis	1
1.2 Botânica	5
1.3 Química dos canabinóides	7
1.4 Epidemiologia do consumo de substâncias psicoativas	9
II MECANISMOS DE AÇÃO DOS CANABINÓIDES	12
2.1 Canabinóides endógenos	13
2.1.1 Anandamida	15
2.2 Recetores canabinóides	18
2.3 Relação estrutura-atividade (REA) dos canabinóides	25
III USO MEDICINAL DA CANNABIS	28
3.1 Aplicações terapêuticas	29
3.1.1 Tratamento da dor	31
3.1.2 Náuseas e vômitos	33
3.1.3 A esclerose múltipla e outras patologias neurológicas	36
3.1.4 Perda de apetite e distúrbios alimentares	37
3.1.5 A insónia, ansiedade e depressão	38
3.1.6 Ação neuroprotetora	38

3.1.7 Outras aplicações terapêuticas	40
3.2 Efeitos secundários, tolerância e dependência	40
IV CONCLUSÃO	44
V BIBLIOGRAFIA	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 <i>Cannabis sativa</i> e fibras de cannabis para têxteis	1
Figura 1.2 Festival de Holi “guerra de cores” na Índia	2
Figura 1.3 Hotel de Lauzun, local de reunião do Le Club des Hachichins em Paris	4
Figura 1.4 Planta de cannabis macho e fêmea	5
Figura 1.5 Distribuição da produção de cannabis pelos maiores produtores mundiais	6
Figura 1.6 Estrutura do canabinóide com dois sistemas de numeração	7
Figura 1.7 Estrutura dos quatro canabinóides mais representativos da <i>cannabis sativa</i>	8
Figura 1.8 Prevalência anual de diferentes drogas ilícitas entre 2008-2010	10
Figura 1.9 Contraordenações por consumo de drogas	11
Figura 2.1 Origem dos canabinóides	12
Figura 2.2 Estrutura do Δ^9 -THC, e respectivos sistemas de numeração	13
Figura 2.3 Estrutura química da anandamida e do glicerol araquidonil (2-AG)	14
Figura 2.4 Biossíntese da anandamida	16
Figura 2.5 Proteína G e as respectivas subunidades	19
Figura 2.6 Mecanismo de ação da proteína G	20
Figura 2.7 Sistema canabinóide endógeno como sistema neuromodulador	21
Figura 2.8 Forma prevista do modo de ligação do ligando 1, no sítio de ligação da proteína CB1. Forma prevista do modo de ligação do ligando 2, no sítio de ligação da proteína CB2	22
Figura 2.9 Regiões do cérebro onde os canabinóides atuam	23
Figura 2.10 Estruturas contendo os sistemas benzopirano e do THC	25
Figura 3.1 Número de publicações relativas à aplicação terapêutica	29

dos canabinóides entre os anos de 1970 a 2012 indexadas ao Pubmed

Figura 3.2 Dronabinol ou THC sintético usado na medicina 33

Figura 3.3 Nabilona e THC sintético usado na medicina 34

Figura 3.4 Plano terapêutico para o uso de Nabilona no tratamento das náuseas e vômito em pacientes em quimioterapia 35

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 2.1 Agonistas dos recetores canabinóides	17
Tabela 2.2 Antagonistas dos recetores canabinóides	18
Tabela 2.3 Regiões do cérebro onde os recetores canabinóides se encontram	24
Tabela 3.1 Fármacos análogos dos canabinóide e respetivo uso terapêutico	30

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 3.1 Espectro de ação dos canabinóides	31
Quadro 3.2 Efeitos fisiológicos dos canabinóides associados à nutrição	38
Quadro 3.3 Critérios de diagnósticos para a dependência segundo a Associação Americana de Psiquiatria	42
Quadro 3.4 Sintomas de abstinência da cannabis	43

ABREVIATURAS

CBRs - Recetores canabinóides específicos

CB1 - Recetores canabinóides do tipo 1

CB2 - Recetores canabinóides do tipo 2

Δ^9 -THC – Δ -9-tetrahidrocanabinol

Δ^8 -THC - Δ -8-tetra-hidrocanabinol

CBN - Canabinol

CBD - Canabidiol

2-AG - Glicerol araquidonil

NAPE - N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina

GDP - guanosina difosfato

GTP - guanosina trifosfato

AC - adenilato ciclase

AMPC - adenosina monofosfato cíclica

SIDA - síndrome de imunodeficiência adquirida

EM - esclerose múltipla

REM - movimento rápido dos olhos

DP - doença de Parkinson

AD - doença de Alzheimer

I A CANNABIS

1.1 História da cannabis

A cannabis foi uma das primeiras plantas cultivadas pelo Homem. A planta do cânhamo, *cannabis sativa*, das regiões temperadas e tropicais, foi utilizada à 12000 atrás como fonte de fibras para o fabrico de tecidos e cordoaria a partir do seu caule, dada a grande resistência das mesmas, figura 1.1 (Kalant, 2001).



Figura 1.1 Folhas de *Cannabis sativa* e fibras de cannabis para têxteis.

Fonte: <http://www.medvet.com.au/our-services/drug-and-alcohol-policy-programs-and-testing/drugs-and-their-effects>, <http://pt.wikipedia.org/wiki/C%C3%A2nhamo>

Foi na China onde se descobriram os primeiros restos desta fibra, datados de 4000 anos a.C.. A fibra terá sido utilizada com fins medicinais e espirituais (Escohotado, 2004). A utilização da *cannabis* na medicina Chinesa é descrita na mais antiga farmacopeia do mundo chamada de Pen-ts'Chin na qual se refere o uso da cannabis no tratamento de diversos problemas, nomeadamente, dores reumáticas, problemas intestinais, malária e problemas no sistema reprodutor feminino (Zuardi, 2005).

Na ancestral Índia a cannabis era utilizada pelos Hindus com funções espirituais, como promotor à meditação e para usos médicos no tratamento das insónias, febres, tosse seca, oftalmologia e disenteria (Escohotado, 2004). Atualmente na Índia a cannabis é usada pelos devotos do Deus Shiva, o Deus responsável pela destruição e renovação do universo. A planta é considerada um presente do Deus para o homem. Todos os anos na Índia acontecem festividades no país, como o Mahâshivarâtri “Grande noite de Shiva” e o festival de Holi “guerra de cores”, figura 1.2, onde os devotos consomem uma grande quantidade de uma bebida feita à base de leite e maconha chamada Bhang e de bolinhos que são ingeridos em oferenda a Shiva (Kalant, 2001).



Figura 1.2 *Festival de Holi “guerra de cores” na Índia.*

Fonte: <http://mochilerostv.com/seis-lugares-para-celebrar-holi/>

A introdução da cannabis na Europa ocorre no séc. XXI, após a invasão pelo General Bonaparte ao Egito. Nesta invasão Bonaparte era acompanhado por dois médicos Franceses, De Sacy e Rouyer, que recolheram amostras da planta para posteriormente a estudarem na Europa.

O médico psiquiátrico Francês Moreau de Tours foi o pai da psiquiatria experimental ao estudar em si mesmo os efeitos da cannabis, avançando com a hipótese da cannabis alterar o sistema nervoso central (SNC) originando estados de insanidade mental e

intoxicação como descreve no polémico livro “O haxixe e a alienação mental” (Pérez-Rincón, 2013), onde poderemos ler o seguinte trecho:

“J’avais vu dans le hachisch, ou plutôt dans son action sur les facultés morales, un moyen puissant, unique, d’exploration en matière de pathogénie mentale; je m’étais persuadé que par elle on devait pouvoir être initié aux mystères de l’aliénation, remonter à la source cachée de ces désordres si nombreux, si variés, si étranges qu’on a l’habitude de désigner sous le nom collectif de folie”

Moreau de Tours, Jacques-Joseph. Du Hachisch et de l’Aliénation Mentale (1845)

Moreau de Tours e o cientista e médico Irlandês Schaughnessy foram os mentores da introdução da cannabis na Medicina Ocidental, sobretudo no tratamento de doenças infecciosas como o tétano, a raiva e a cólera (Kalant, 2001).

Assim, na primeira metade do século XIX, a cannabis começou a ser popular na Europa criando-se clubes para a sua utilização recreativa, tais como “Le Club des Hachichins” constituído por escritores da época, figura 1.3. Deste modo, a literatura francesa ligou-se intimamente ao imaginário do haxixe escrevendo-se textos onde se relatam os efeitos do haxixe no comportamento do ser humano. (Bollotta, 2005). Nas palavras de Cahagnet,

“J’ai la conviction que le haschich développe chez nous l’état spirituel dans lequel chacun peut trouver des solutions répondant à ses affections. Je sais que beaucoup d’étudiants à Paris en prennent des doses raisonnables pour développer chez eux des solutions nécessaires à leurs études, et qu’on retire toujours quelque chose d’instructif de l’état dans lequel il nous met”.

Cahagnet, Louis Alphonse. Sanctuaire du Spiritualisme; Etude de l’âme humaine d’après le somnambulisme et l’extase. Paris



Figura 1.3 Hotel de Lauzun, local de reunião do Le Club des Hachichins em Paris.

Fonte: <http://loveisspeed.blogspot.pt/2013/03/the-hotel-de-lauzun-on-quai-danjou-ile.html>

Já nos Estados Unidos da América (EUA) a prática de fumar cannabis teve início no Sul do país. A cannabis chegava aos EUA através da importação clandestina pelos emigrantes Mexicanos. Nessa altura, a imprensa começou a descrever os efeitos adversos da cannabis dizendo que os seus consumidores se tornavam “fortes e agressivos”. Com esta descrição começaram a emergir as primeiras campanhas antidroga, alertando os consumidores para o perigo da mesma. Em 1937, é aprovado o “Marijuana Tax Act”, que regulamentou a utilização da cannabis para fins medicinais. Com esta lei federal apenas os médicos podiam prescrever a cannabis e ao efetuar a prescrição eram obrigados a comunicar ao Federal Bureau of Narcotics (Ballotta, 2005).

É já nos anos 60 que o consumo recreativo de cannabis se torna numa forma de rebeldia e de insatisfação social por parte dos chamados hippies, e dos jovens ativistas e ecologistas da classe média de esquerda, com um estilo de vida vanguardista aos quais se chamaram de freaks (Zuardi, 2006, Mesquita, 2006).

Na Convenção sobre substâncias psicotrópicas das Nações Unidas de 1971 a cannabis converteu-se na primeira droga ilícita em termos de repreensão (Nações Unidas, 1971).

Apesar da Convenção, as medidas adotadas na Europa são controversas e antagônicas, se por um lado há países que consideram a cannabis uma droga e consequentemente a proíbem e criminalizam, outros caracterizam-na como uma droga leve autorizando o seu uso. Por exemplo a Alemanha permite a utilização da cannabis com fins terapêuticos e na Holanda existem coffee-shops para o seu consumo legal.

1.2 Botânica

A *cannabis sativa* pertence à família *Moraceae*, vulgarmente conhecida como “cânhamo da Índia” pertencente à ordem das *urticales* e da família das canabináceas (Honório & Silva, 2006). É uma planta dióica cujos seus pés apresentam pés masculinos e pés femininos, sendo estes últimos de maior tamanho e maior diâmetro, figura 1.4 (Richard, 2005). A planta fêmea contém maior quantidade de canabinóides que a planta macho, sendo que esta última apresenta um tempo de vida mais curto morrendo logo a seguir à libertação do pólen, enquanto que a planta fêmea só morre após o amadurecimento das sementes (Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.*, 2009).

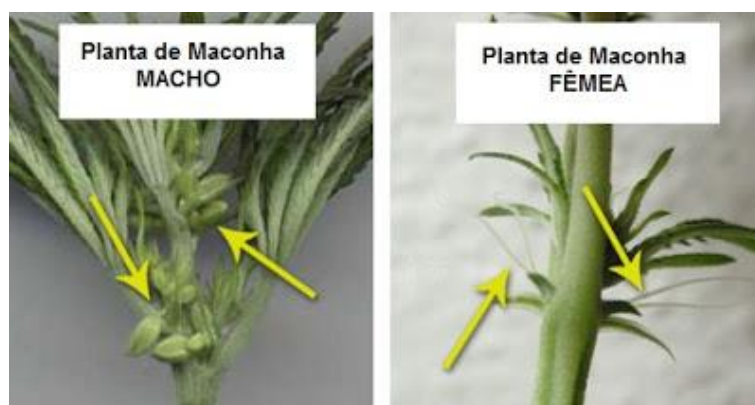


Figura 1.4 Planta de cannabis macho e fêmea. Na figura representada à esquerda, as setas apontam para os estames que libertam pólen. Na figura à direita as setas apontam para os pistilos, apenas presentes em plantas fêmeas.

Fonte: <http://www.semente-de-maconha.com/2012/08/floracao-das-plantas-de-maconha.html>

A planta da cannabis é cultivada um pouco por todo o mundo, sobretudo em zonas de clima quente e temperado como na faixa sul da Ásia, costa oriental de Mediterrâneo, norte de Marrocos, África Central, América do Sul e do Norte, sendo que atualmente é maioritariamente produzida na América, no continente Africano e no continente Asiático, ver figura 1.5 (Ferreira-Borges, 2004).

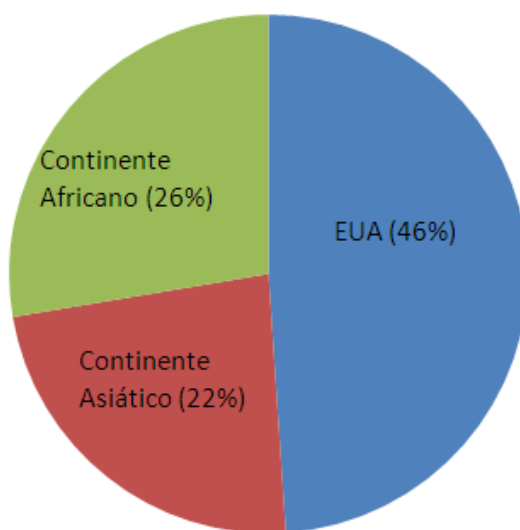


Figura 1.5 Distribuição da produção de cannabis pelos maiores produtores mundiais.

As substâncias psicoativas da cannabis, os canabinóides, estão localizadas por toda a planta, sendo que o principal princípio ativo da cannabis é o Δ -9-tetra-hidrocannabinol (THC). A concentração de THC varia de acordo com a sua localização na planta, ou seja:

- a) as flores, as folhas secas ou os pequenos talos apresentam uma concentração entre 1% a 5% de THC,
- b) a resina ou haxixe, produzida pelas glândulas das vilosidades apresenta uma concentração de THC entre 5% a 10%, e é obtido através da prensagem da resina,
- c) o óleo resultante da extração da resina contém uma alta concentração de THC de 50% ou superior (Morel *et al*, 1998, Velasco, 2003).

A forma habitual de consumo é por inalação, outros métodos usados são: as pipas de água. Também é usada na culinária na preparação de alguns pratos, tais como os bolinhos “motcake”, “funny cake”, pão de haxixe o “hash brownies” ou adicionado á manteiga e doces (Carranza, 2009).

Esta dualidade impulsionou a investigação acerca da cannabis no sentido de compreender a verdadeira função desta no organismo humano, bem como a sua aplicabilidade a nível da química médica.

1.3 Química dos canabinóides

A composição química da *cannabis sativa* é bastante complexa, esta é constituída por 400 compostos químicos, nomeadamente, açucars, hidrocarbonetos, aminoácidos, esteroides, flavonoides, monosesquiterpenos e sesquiterpenos, entre outros.

A estrutura química dos canabinóides é constituída por uma base carbonada de 21 átomos de carbono, formada por três anéis, um cicloexano, anel A, um tetrahidropirano, anel B, e um benzeno, anel C. Na figura 1.6 representa-se a estrutura básica dos canabinóides e respetiva numeração.

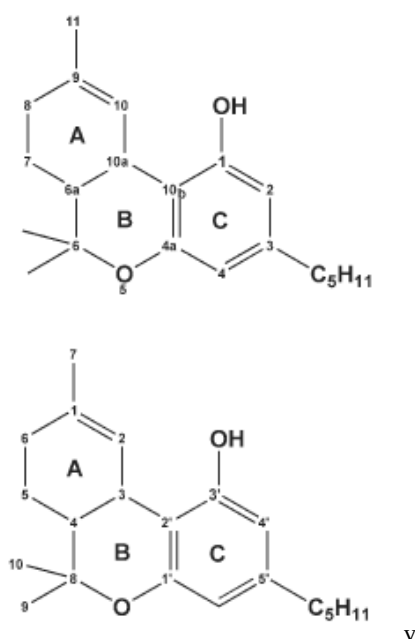


Figura 1.6 Estrutura do canabinoide com dois sistemas de numeração.

Os quatro canabinóides mais abundantes são: o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC), o canabinol (CBN) o canabidiol (CBD) e o Δ^8 -tetra-hidrocanabinol (Δ^8 -THC), figura 1.7, cujas percentagens são: entre 0,0014-2,106% para o Δ^9 -THC, 0,00002-0,035% para o CBN e 0,003-2,96 para o CBD.

O Δ^9 -THC é o canabinóide com maior potência psicoativa, este canabinóide é um composto não cristalino de elevada lipofilia, o que lhe facilita a adsorção no organismo e consequentemente uma maior rapidez de ação (Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.*, 2009; Gainza, 2003).

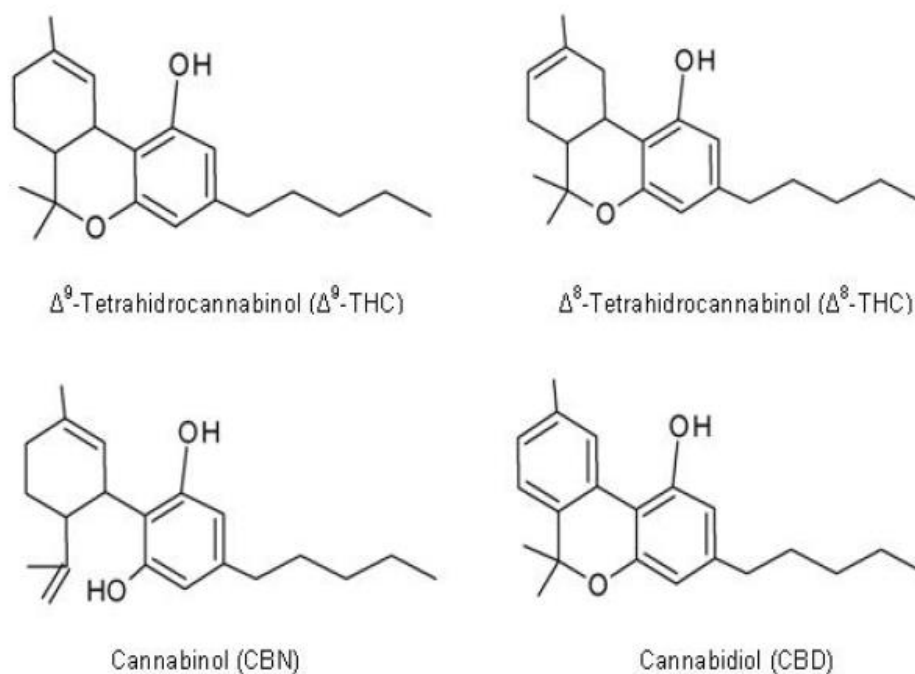


Figura 1.7 Estrutura dos quatro canabinóides mais representativos da *cannabis sativa* (Netzahualcoyotzi-Pietra, 2009).

O CBN também possui propriedades psicoativas mas inferiores ao Δ^9 -THC, com relevância para os estímulos discriminativos. Este canabinóide tem maior afinidade para o recetor CB2 (recetor periférico dos canabinóides) do que para o recetor CB1 (recetor do SNC), este facto explica a sua participação no sistema imune (Carranza, 2009; Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.*, 2009; Gainza, 2003).

O CBD é um canabinóide sem ação psicoativa, contudo, existem estudos que descrevem a sua capacidade neuroprotetora resultante do seu poder antioxidante contra os radicais livres de oxigénio (ROS) produzidos nos neurónios por libertação excessiva de glutamato. Outros estudos referem a sua capacidade anti-inflamatória, sobre o sistema imune e anti convulsivante (Carranza, 2009; Netzahualcoyotzi-Pietra, 2009; Gainza, 2003).

O Δ^8 -THC aparece somente em algumas variedades de plantas da cannabis, e apresenta um pequeno poder psicoativo e um elevado efeito antiemético (Gainza, 2003)

1.4 Epidemiologia do consumo de substâncias psicoativas

A cannabis é reconhecida desde sempre pelo seu uso recreativo, atualmente é uma das drogas que mais se consome a nível Mundial, figura 1.8, e o seu uso abusivo transformou-se num problema de saúde pública, especialmente para os jovens, que não a reconhecem como uma droga como os opióides e opiáceos (Carranza, 2009)

Vários estudos alertam para as consequências negativas do consumo da cannabis para a saúde, quer a nível orgânico como psicossocial.

Os resultados dos estudos epidemiológicos revelam que Portugal se situa entre os países com as menores prevalências de consumo de drogas, contudo, a cannabis tem surgido sempre como a droga que apresenta o consumo mais elevado e com uma tendência para aumentar nas populações escolares, apesar de nos últimos dois anos as prevalências de consumo ter vindo a diminuir (Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências).

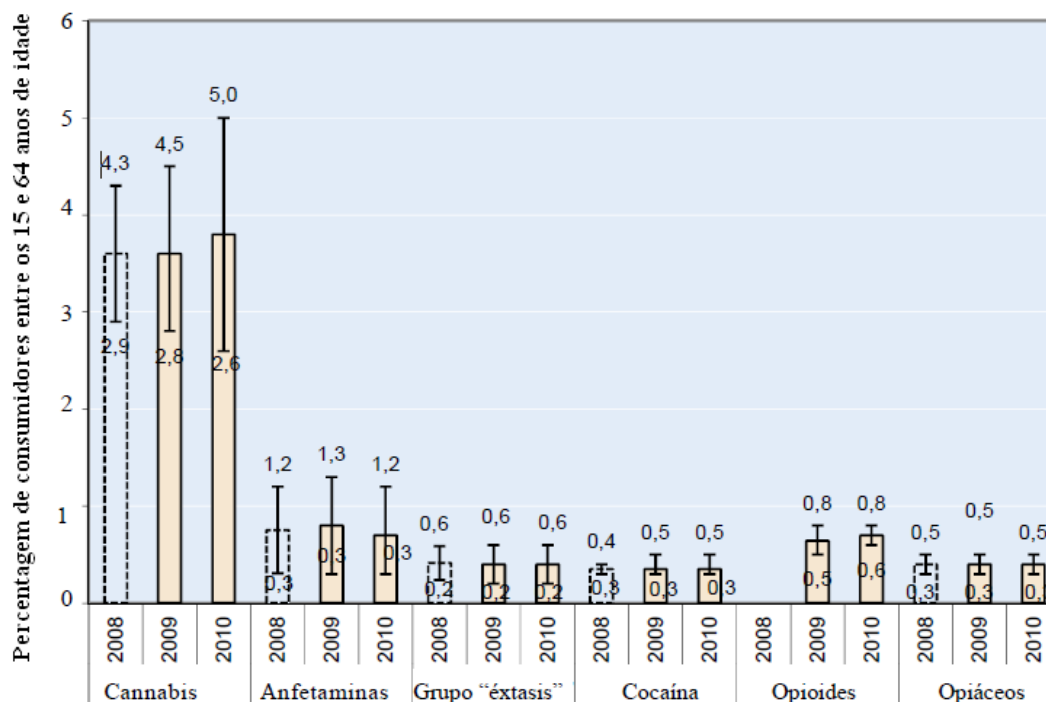


Figura 1.8 Prevalência anual de diferentes drogas ilícitas entre 2008-2010 (Relatório anual das Nações Unidas).

Segundo Araújo os jovens têm a percepção de que a cannabis é uma droga ilícita, que apresenta propriedades alucinogênicas, que causa dependência e que pode alterar os comportamentos a nível familiar e social por provocarem estados de violência. Por outro lado apontam a curiosidade e a influência dos amigos como fatores predominantes para o início do consumo da cannabis (Araújo *et al.*, 2006)

São os homens que apresentaram prevalências de consumo mais elevadas, no entanto, as mulheres apresentaram taxas de continuidade do consumo de cannabis mais altas que os homens.

No contexto das contraordenações por consumo de drogas, também a maioria dos processos estão relacionados com a posse de cannabis, segundo a figura 1.9

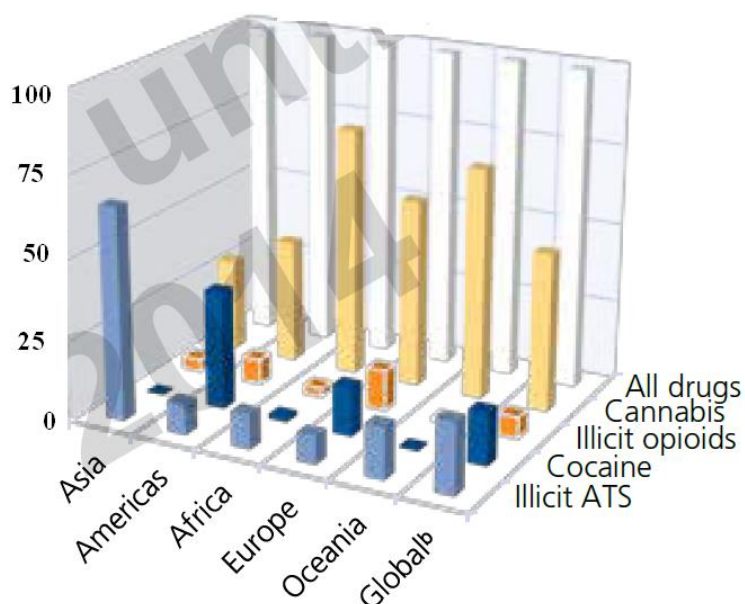


Figura 1.9 Contraordenações por consumo de drogas (World Drug Report 2014)

Verificou-se, que o consumo da cannabis ocorre nas diferentes classes sociais.

O impacto destrutivo sobre a vida e a saúde dos consumidores de cannabis é particularmente complicado, uma vez que não existem casos de overdose por consumo de canabinóides, o estudo sobre esse impacto deve incidir nas mortes lentas devidas a causas concomitantes ao seu uso e a todo o volume de violências e crimes ligados ao uso da droga (Sgreccia, 1997).

O consumo de drogas ilícitas em Portugal sempre foi punível por lei. A lei (Lei n.º 30/2000) da descriminalização proíbe e penaliza o consumo de drogas e define o regime jurídico aplicável ao consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, bem como à proteção social e sanitária dos indivíduos consumidores, contudo, mantém o tráfico como crime (Costa, 2010).

A legalização total da cannabis é algo complexo, que envolve uma série de fatores políticos, económicos, culturais e sociais. É necessário investir mais nos estudos científicos para compreender melhor a ação da cannabis bem como os seus efeitos laterais. São necessárias pesquisas multidisciplinares nas diversas áreas que poderão contribuir de uma forma positiva para o uso da cannabis na química médica e promoção da saúde (Fonseca, 2007).

II MECANISMOS DE AÇÃO DOS CANABINÓIDES

A potencialidade medicinal da Cannabis, como já foi referido, deve-se ao grande número de substâncias químicas, nomeadamente os canabinóides, que foram descobertos na planta *cannabis*. Os compostos canabinóides podem ser classificados como terpenofenóis e podem ser encontrados naturalmente em plantas, totalmente sintetizados ou endógenos, como é o caso da anandamida, figura 2.1 (Mechoulam, 1973).

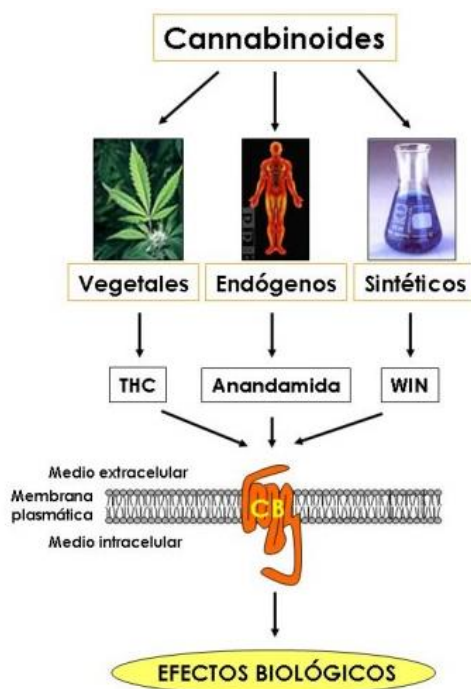


Figura 2.1 Origem dos canabinóides (adaptada da internet).

A estrutura típica de um canabinóide está representada na figura 2.2, indicando-se os principais sistemas de numeração encontrados na literatura.

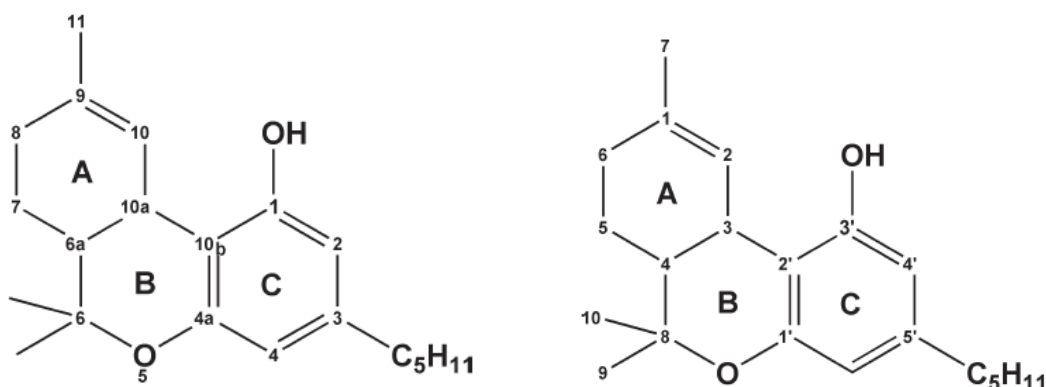


Figura 2.2 Estrutura do Δ^9 -THC, e respetivos sistemas de numeração.

Na década de 60 iniciaram-se os estudos acerca do mecanismo de ação dos canabinóides como resultado das sérias implicações sociais relacionadas com o uso recreativo desta planta. Os estudos acerca do isolamento dos canabinóides, das estruturas, da estereoquímica, da síntese, do metabolismo, da farmacologia e dos efeitos fisiológicos dos canabinóides estenderam-se durante os anos 80 e 90, permitindo identificar e clonar os recetores canabinóides específicos (CBRs) localizados no sistema nervoso central (CB1) e no sistema periférico (CB2), além da identificação dos canabinóides endógenos (Julien, 1997). Assim, a partir destas descobertas, foi possível entender alguns dos aspetos importantes relacionados com o mecanismo de ação dos canabinóides e respetiva relação estrutura-atividade.

2.1 Canabinóides endógenos

Um composto endógeno é aquele que é produzido naturalmente pelo organismo e que interage com o recetor também este endógeno, ou seja, para cada recetor biológico provavelmente existe um agonista endógeno, isto é, um composto produzido naturalmente pelo organismo e que interage com o recetor.

A presença de recetores canabinóides em células confirma a existência de um sistema canabinóide endógeno. O primeiro ligante natural, canabinóide endógeno, foi isolado do cérebro de suínos e foi identificado como uma amida relacionada ao ácido araquidónico, o *cis*-5,8,11,14-eicosatetraenóico, ou anandamina, figura 2.3, este apresentava propriedades agonistas ao Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), extraído da *Cannabis sativa*.

Duas questões importantes sobre estes ligantes endógenos são: a sua localização e produção no organismo e qual a atividade biológica dos mesmos. Alguns compostos endógenos, tais como a anandamida e o glicerol araquidonil (2-AG), figura 2.3, têm sido largamente estudados de forma a compreender as propriedades fisiológicas dos compostos canabinóides (Kumar,2001).

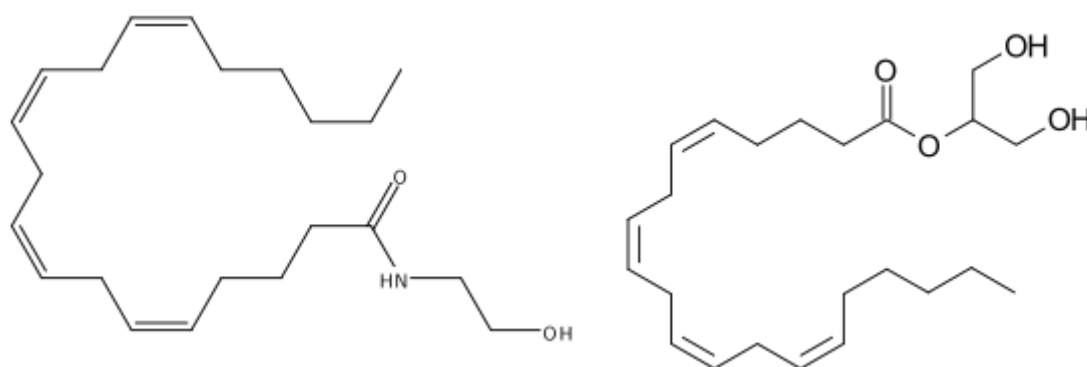


Figura 2.3 Estrutura química da anandamida e do glicerol araquidonil (2-AG).

Inicialmente, pensou-se que a estrutura química do canabinóide endógeno seria similar à estrutura do Δ^9 -THC, o que explicaria a conhecida como interação “chave-fechadura” ativando o sistema de mensagem celular. Contudo, muitos estudos demonstraram a diferença estrutural entre o Δ^9 -THC e a anandamida (Cravaltt, 2001), facto este que já tinha ocorrido com os opióides endógenos (endorfinas) onde também se verificou que as suas estruturas químicas eram muito diferentes da dos opióides derivados de plantas, ou seja, dos alcaloides do ópio e da morfina (Joy, 1999).

Estes estudos também revelaram que existem vários compostos com estruturas químicas diferentes que ativam os recetores canabinóides, no entanto, os mecanismos de interação entre estes compostos e os recetores canabinóides ainda não são completamente conhecidos (Tashkin, 1976).

Uma área de pesquisa considerada promissora, segundo a literatura, seria o planeamento de ligantes que ativem os recetores canabinóides potencializando o seu efeito biológico para fins terapêuticos, assim sendo, vamos referir alguns aspetos do canabinóide endógeno anandamida como modelo para a compreensão do modo de ação destas moléculas e num capítulo posterior abordar a aplicação terapêutica desse ligando (Hilliard, 2001).

2.1.1 Anandamida

O primeiro canabinóide endógeno descoberto foi o araquidoniletanolamina, conhecido como anandamida, cuja palavra deriva do sânscrito ananda, que significa “felicidade, prazer”. Comparada com o Δ^9 -THC, a anandamida apresenta uma afinidade quatro a vinte vezes menor pelo recetor canabinóide CB1 que o Δ^9 -THC e é mais rapidamente metabolizada por hidrólise pelas amidases (Hilliard, 2001).

Em regra, a afinidade da anandamida por recetores canabinóides é de apenas $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ da afinidade apresentada pelo Δ^9 -THC dependendo das células ou tecidos que são utilizados para testes e das condições experimentais (DiMarzo, 2000).

Apesar destas diferenças, a anandamida apresenta quase todos os efeitos farmacológicos do Δ^9 -THC (Devane, 1992).

A anandamida é formada a partir do ácido araquidónico e etanolamina, segundo a figura 2.4.

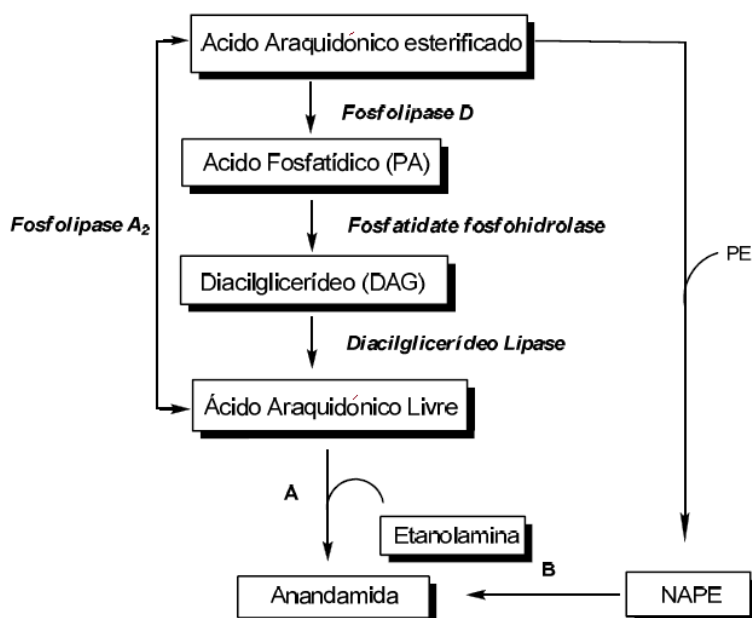
O ácido araquidónico é um precursor comum de um grupo de moléculas biologicamente ativas incluindo as prostaglandinas, compostos lipídicos que controlam processos, tais como, a inflamação, o fluxo de sangue, a formação de coágulos de sangue e a indução do trabalho de parto (Berdyshev, 1996).

Embora a anandamida possa ser sintetizada de várias formas, a sua biossíntese resulta da clivagem enzimática do N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina (NAPE), que produz a anandamida e o ácido fosfatídico (Berdyshev, 1996).

Relativamente aos estudos da presença de anandamida no corpo humano, esta foi encontrada em várias regiões do cérebro humano (hipocampo, estriado e cerebelo) onde os recetores CB1 são abundantes. Factos estes que explicam o papel fisiológico dos

canabinóides endógenos nas funções cerebrais controladas por essas zonas do cérebro, nomeadamente, a memória, os padrões do sono, o alívio da dor e da fome. Também é possível encontrar a anandamida no tálamo mas em concentrações mais baixa (DiMarzo, 1994).

A molécula de anandamida apresenta ação sobre o sistema nervoso central e periférico (DiMarzo, 2000). A região cerebral onde a anandamida é produzida e as enzimas que a sintetizam ainda não são conhecidas. Esta conclusão é de extrema importância para compreender o efeito da anandamida como neurotransmissor, que poderá regular as funções específicas do cérebro, tais como humor, memória e cognição (Joy, 1999).



(NAPE)=N-acilfosfatidiletanolamina, PE=(fosfatidiletanolamina)

Figura 2.4 Biossíntese da anandamida. (Adaptado da internet).

Um outro aspeto interessante relativamente à localização da anandamida é a sua presença noutras regiões do corpo, tais como, o baço, onde existem altas concentrações de recetores CB2 e no coração, onde a quantidade de anandamida é muito menor (Fowler, 2003).

De acordo com a tabela, 2.1 e tabela 2.2, além da anandamida, existem estudos acerca de outros agonistas e antagonistas que podem ser a chave para todas estas incertezas.

Tabela 2.1 Agonistas dos receptores canabinóides.

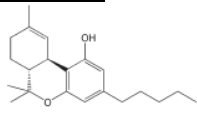
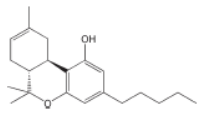
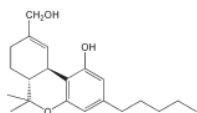
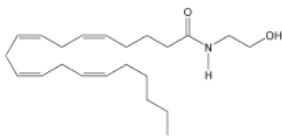
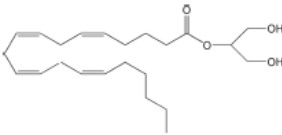
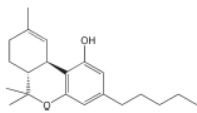
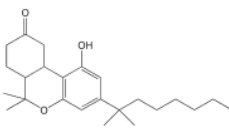
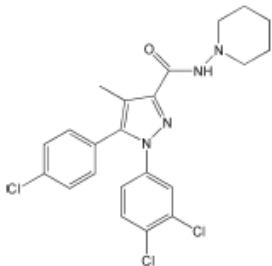
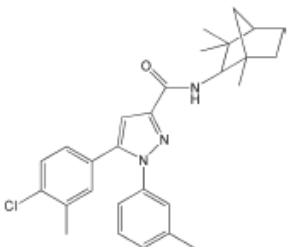
Composto	Propriedades
<i>Agonistas</i>	
<u>Derivados de Plantas</u>	
 Δ^9 -THC	Principal canabinóide psicoativo encontrado na <i>Cannabis sativa</i> .
 Δ^8 -THC	Menos potente que o Δ^9 -THC e muito menos abundante na planta.
 11-OH- Δ^9 -THC	Composto bioativo, formado após degradação do Δ^9 -THC.
<u>Encontrados em Animais</u>	
 anandamida	Encontrada em animais (desde moluscos até mamíferos). Estrutura diferente dos canabinóides, está relacionada às Prostaglandinas.
 2-glicerol araquidonil (2-AG)	Agonista endógeno, estruturalmente semelhante à anandamida. Mais abundante, mas menos potente que a anandamida.
<u>Análogos ao THC</u>	
 Dronabinol (Δ^9 -THC sintético)	THC sintético. Comercializado nos EUA com o nome Marinol®, para náuseas associadas à quimioterapia e para pacientes com SIDA.
 Nabilone	Comercializado no Reino Unido com o nome Cesamet®, para as mesmas indicações que o dronabinol.

Tabela 2.2 Antagonistas dos recetores canabinóides.

Composto	Propriedades
<i>Antagonistas</i>	
 SR 141716A	Antagonista sintético do CB1.
 SR 144528	Antagonista sintético do CB2.

2.2 Recetores canabinóides

O sistema canabinóide é formado por dois subtipos de recetores canabinóides que foram classificados de CB1 (cerebrais) e de CB2 (periféricos), (Matsuda, 1990).

Em 1986, Howlett e seus colaboradores demonstraram que o Δ^9 -THC inibia a enzima intracelular adenilatociclase, inibição esta que só ocorre na presença de um complexo de proteínas G, ou seja, na presença de um recetor canabinóide, o qual é um membro típico da maior família conhecida de recetores acoplados às proteínas G.

As proteínas G são uma família de proteínas de membrana, acopladas a sistemas efetores que se unem à GDP (guanosina difosfato) e à GTP (guanosina trifosfato).

A proteína G é composta por 3 subunidades: alfa (α), beta (β) e gama (γ), figura 2.5.

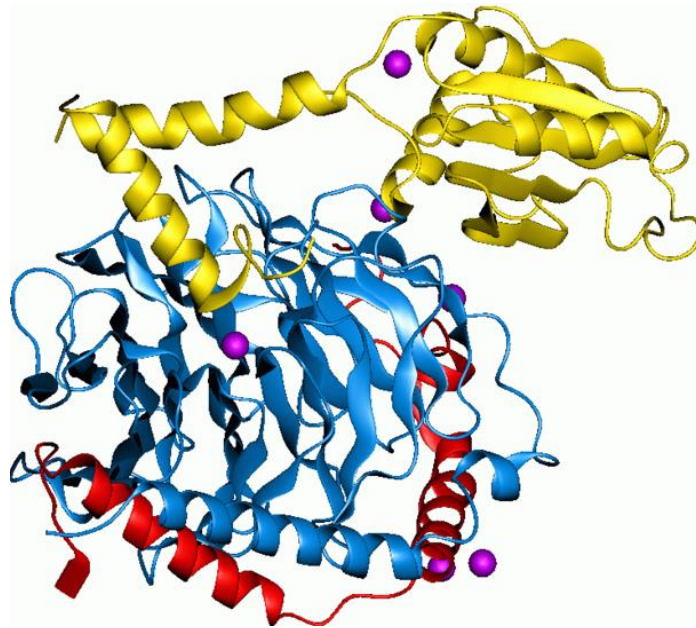


Figura 2.5 Proteína G e as respectivas subunidades: alfa (α)-amarelo, beta (β)-azul e gama (γ)-vermelho.

Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Prote%C3%ADna_G

A unidade α tem a capacidade de efetuar ligação com o GTP ou GDP. Quando um ligante ativa o recetor acoplado à proteína G ocorre uma alteração conformacional no recetor permitindo a troca do nucleotídeo guanina do local do GTP para o local do GDP que se encontra localizado na subunidade $G\alpha$, figura 2.6. Esta ação desencadeia a dissociação da subunidade $G\alpha$ (que está ligada ao GTP) do dímero $G\beta\gamma$ e do recetor. Ambas, $G\alpha$ -GTP e $G\beta\gamma$, podem então ativar diferentes cascatas de sinalização e proteínas efetoras.

A molécula de GTP ligada é finalmente hidrolisada pela subunidade $G\alpha$ por ação de uma cinase, tornando-se novamente em GDP, o que permite que a subunidade $G\alpha$ se recombine com o dímero $G\beta\gamma$, iniciando um novo ciclo (Hauache, 2001).

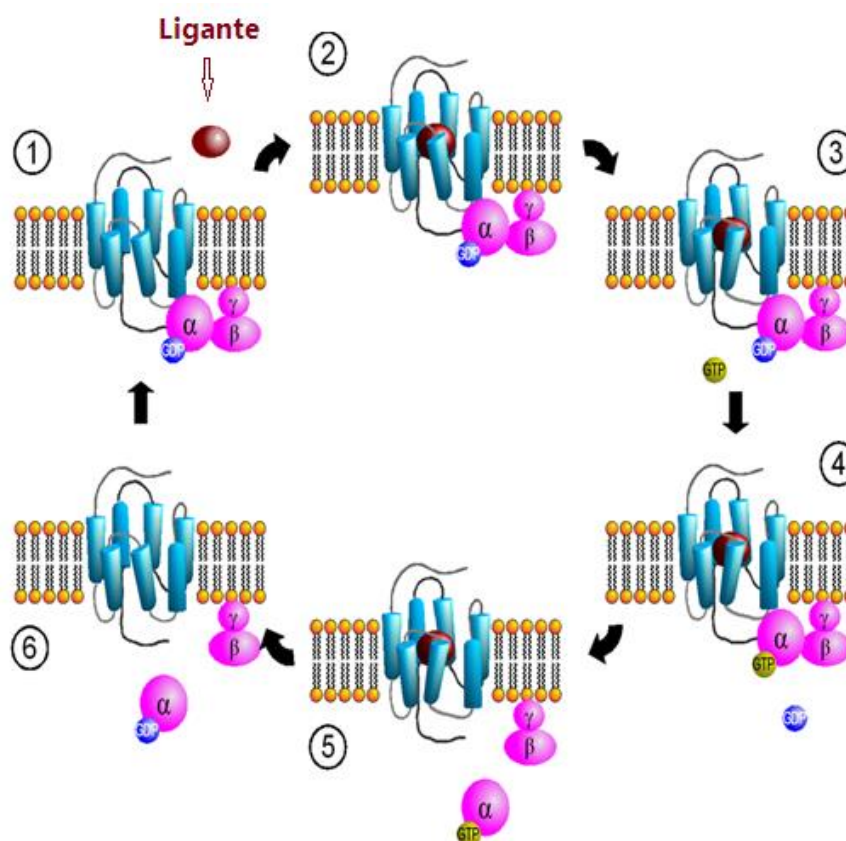


Figura 2.6 Mecanismo de ação da proteína G.

Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Prote%C3%ADna_G.

Os receptores canabinóides estão inseridos na membrana celular, onde estão acoplados às proteínas G e à enzima adenilato ciclase (AC).

De acordo com a figura 2.7, quando um ligando interage com um recetor canabinóide ocorre a ativação das proteínas G que são os primeiros componentes no processo de transdução de sinais. De seguida ocorre a abertura ou bloqueio dos canais de cálcio e potássio, originando alterações nas funções celulares (Joy, 1999). Os ligantes, tais como a anandamida ou o Δ^9 -THC ao ativarem os receptores inibem a AC, diminuindo a produção de AMPc o que origina a abertura dos canais de potássio (K^+) e fecho dos canais de cálcio (Ca^{2+}), diminuindo a transmissão de sinais e um decréscimo na liberação de neurotransmissores (Joy, 1999).

O resultado final da interação com o recetor canabinóide depende do tipo de célula, ligante. Existem vários tipos de agonistas para os receptores canabinóides, e estes podem

ser classificados de acordo com dois fatores: a potência de interação com o recetor canabinóide que determina a dose efetiva do fármaco, e a eficácia.

A potência e a eficácia do Δ^9 -THC são relativamente menores quando comparadas às de alguns canabinóides sintéticos. Na realidade, os agonistas sintéticos são, em regra, mais potentes e eficazes que os agonistas endógenos (Joy, 1999).

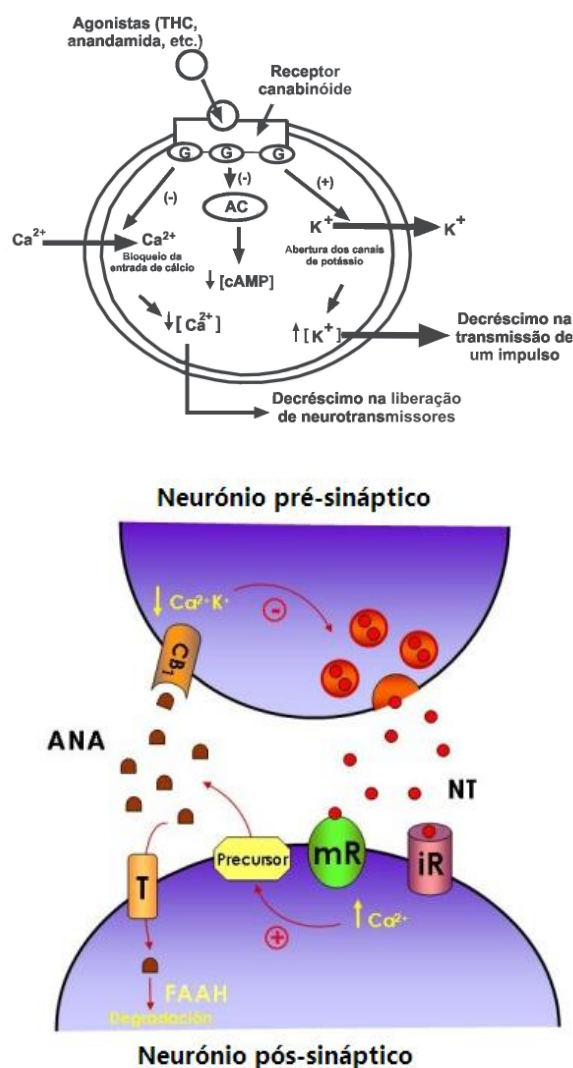


Figura 2.7 Sistema canabinóide endógeno como sistema neuromodulador NT, neurotransmissor; ANA, anandamida; T, transportador; FAAH, amidohidrolase dos ácidos gordos; iR, recetor ionotrópico; mR, recetor metabotrópico; +, ativação; -, inibidor (Joy, 1999).

Os recetores canabinóides CB1 e CB2 são bastante similares, mas não tão similares quanto outros membros de muitas famílias de recetores, figura 2.8.

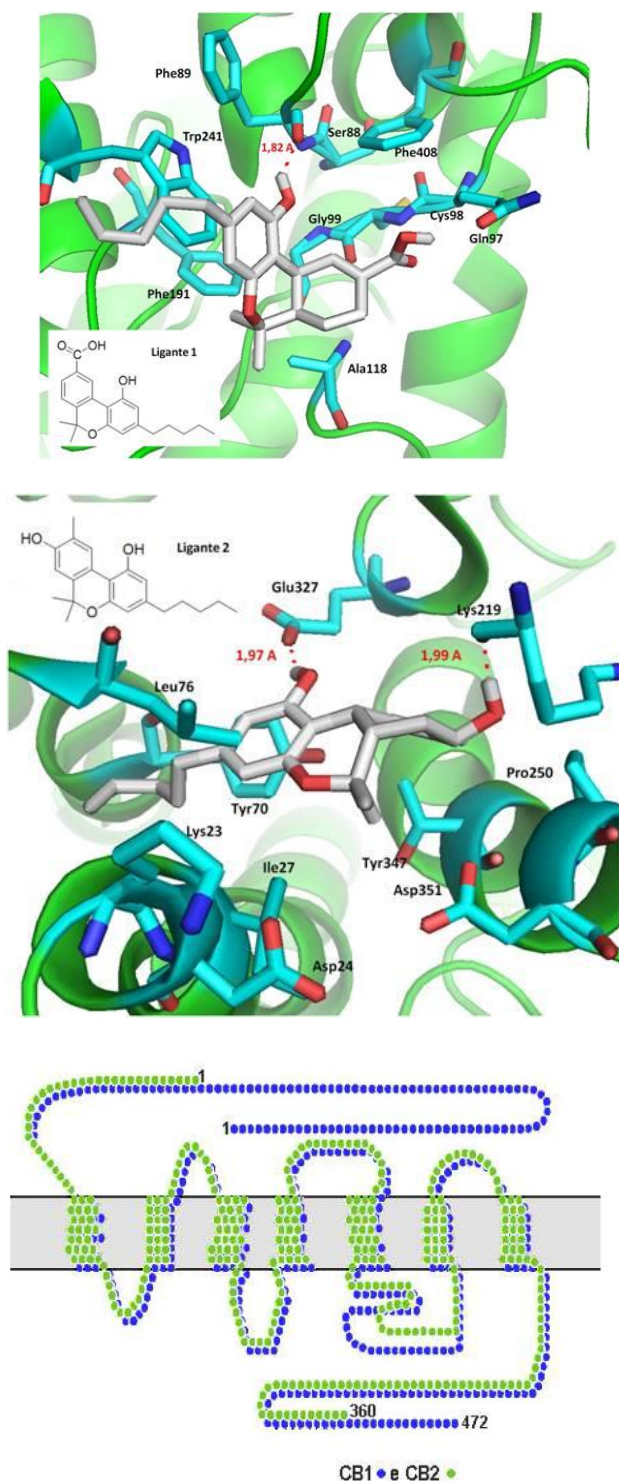


Figura 2.8 Forma prevista do modo de ligação do ligando 1, no sítio de ligação da proteína CB1. Forma prevista do modo de ligação do ligando 2, no sítio de ligação da proteína CB2. Fonte: <http://www.abq.org.br/entequi/2012/trabalhos/50/50-2-9867.html>

As diferenças entre CB1 e CB2 indicam que deveriam existir substâncias terapêuticas seletivas que atuariam somente sobre um ou outro recetor e, assim, ativariam ou bloqueariam um recetor canabinóide específico (Griffin, 2001). Contudo, as diferenças entre os recetores canabinóides CB1 e CB2 são pequenas, permitindo que a maioria dos compostos canabinóides interajam com ambos os recetores (Howlett, 2002).

Os recetores canabinóides CB1 e CB2 são, particularmente, abundantes em algumas áreas do cérebro, como ilustra a figura 2.9 e acredita-se que os dois recetores canabinóides, CB1 e CB2, são os responsáveis por muitos efeitos bioquímicos e farmacológicos produzidos pela maioria dos compostos canabinóides (Joy, 1999; Matsuda, 1990; Howlett, 1986).

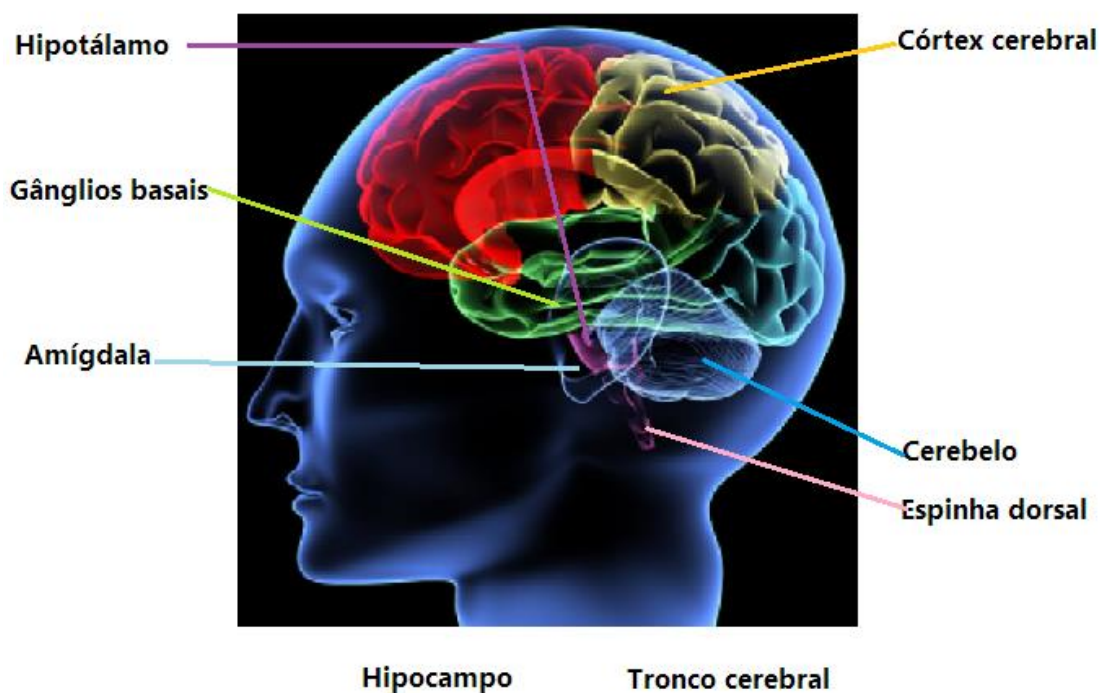


Figura 2.9 Regiões do cérebro onde os canabinóides atuam. (Adaptado da internet).

A biologia e o comportamento associados às áreas do cérebro ilustradas na figura 2.9 são consistentes com os efeitos comportamentais produzidos pelos canabinóides, apresentados na tabela 2.2.

Os recetores CB1 também são abundantes no cerebelo, região responsável pela coordenação dos movimentos do corpo, no hipocampo, responsável pela aprendizagem, memória e resposta ao stress e, no córtex cerebral, responsável pelas funções cognitivas e nos gânglios basais responsáveis pela coordenação motora (Joy, 1999), tabela 2.3.

Assim, as células do organismo podem responder de diversas formas quando um ligante interage com o recetor canabinóide.

Tabela 2.3 Regiões do cérebro onde os recetores canabinóides se encontram em concentrações abundantes ou moderadas e suas respectivas funções associadas a estas áreas (Joy, 1999).

Regiões do cérebro onde se localizam abundantemente os recetores canabinóides	
Região do cérebro	Funções associadas
Gânglios basais	Controle de movimentos
Cerebelo	Coordenação dos movimentos do corpo
Hipocampo	Aprendizagem, memória, stress
Córtex cerebral	Funções cognitivas
Regiões do cérebro onde se localizam em concentrações moderadas os recetores canabinóides	
Região do cérebro	Funções associadas
Hipotálamo	Funções de manutenção do corpo (regulação da temperatura, balanço de sal e água, função reprodutiva)
Amígdala	
Espinha dorsal	Resposta emocional, medo
Tronco cerebral	Sensação periférica, incluindo dor
	Sono, regulação da temperatura, controlo motor

Existem vários estudos cujo objetivo é identificar compostos com a capacidade de se ligarem seletivamente a um dos recetores canabinóides permitindo desta forma obter efeitos farmacológicos específicos.

2.3 Relação estrutura-atividade (REA) dos canabinóides

O grande interesse pelos efeitos dos compostos canabinóides, levou ao desenvolvimento de vários estudos com intuito de compreender melhor as relações entre as propriedades estruturais/eletrônicas dos canabinóides e a respetiva atividade biológica apresentada por esses compostos (Mechoulam, 1973; Mechoulam, 1999; Razdan, 1986; Tarzia, 2003, Palmer, 2000; Reggio, 2003; Barnett, 2002; Reggio, 2002; Keimowitz, 2000; Honorio, 2010). Dos resultados obtidos nesses trabalhos poder-se-á definir a seguinte REA:

- i. A presença do sistema bicíclico benzopirano é condição essencial, contudo, isoladamente não confere atividade ao composto. O oxigênio presente no sistema benzopirano pode ser substituído por azoto sem perda de atividade, figura 2.10;

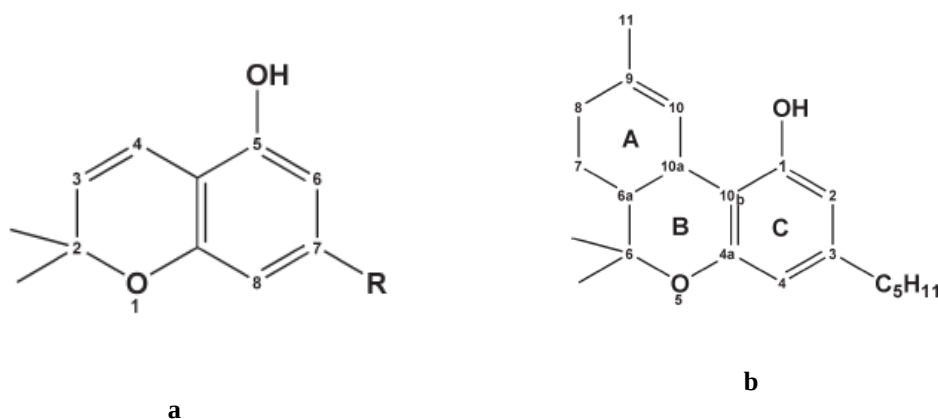


Figura 2.10 Estruturas contendo os sistemas benzopirano e do THC (adaptado da internet).

- ii. a adição de um anel A não planar ao sistema benzopirano nas posições 3 e 4 é importante para a atividade dos canabinóides, figura 2.10, contudo, a adição de um outro anel planar diminui a atividade do canabinóide;
- iii. a adição de um substituinte volumoso na posição 4 do sistema benzopirano, figura 2.10, também confere atividade à molécula;
- iv. diferentes substituintes podem ser introduzidos ao anel A sem perda de atividade, assim sendo, o grupo metilo na posição 9 no composto Δ^9 -THC não é

essencial e pode ser substituído por um grupo hidroxilo, um grupo hidroximetilo ou uma cetona, sem perda de atividade. Também a presença de dois substituintes diferentes no anel A, tais como, um grupo metilo na posição 9 e uma dupla ligação no anel A, ou um grupo hidróxilo na posição 8, mantém a atividade. Nos isômeros que contém a dupla ligação no anel A, a posição desta dupla ligação no átomo C9 favorece a presença de atividade em relação aos análogos Δ^8 -THC e Δ^6 -THC, sendo a ordem de atividade $\Delta^9 > \Delta^8 > \Delta^6$ -THCs;

- v. a adição de um outro anel ao sistema benzopirano, pode ser substituída por um anel heterocíclico (por ex., tetrahidropiridina) sem perda de atividade;
- vi. a esterificação de grupos fenólicos no anel C, figura 2.10, mantém a atividade e, o comprimento da cadeia lateral ligada ao anel C pode ser modificado sem perda de atividade, mas uma cadeia de três carbonos é essencial para a atividade; ramificações nesta cadeia aumentam a potência. A adição de cadeias laterais ao anel C também pode ser realizada via um átomo de oxigênio éter sem perda de atividade.

As características farmacocinéticas dos canabinóides foram avaliadas principalmente em pequenos estudos de farmacologia clínica. O tempo de semi-vida da fase de distribuição é de 0,5 horas, enquanto que o tempo de semi-vida da fase final de metabolização-excreção é da ordem das 30 horas (Wall, 1983).

O Δ^9 -THC administrado por inalação de cannabis apresenta uma biodisponibilidade entre 0,10 e 0,25% da quantidade inicial, 50% do teor de Δ^9 -THC é decomposto no fumo, aproximadamente 50% do fumo inalado é exalado novamente, e algum do fumo remanescente sofre metabolismo no pulmão (Agurell, 1986; Strougo, 2008).

Apesar de o tabagismo continuar a ser a forma mais comum de ingestão de cannabis medicinal, a vaporização de cannabis está a tornar-se cada vez mais popular entre os usuários de cannabis com fins medicinais, uma vez que a percentagem libertada de químicos nocivos é significativamente menor (Reinarman, 2011; Abrams, 2007).

Sendo os canabinóides mais voláteis que o resto dos compostos da *cannabis*, estes últimos não são facilmente libertados por vaporização (Aggarwal, 2009).

Administrado por via oral, o Δ^9 -THC tem uma biodisponibilidade que varia entre 5-20% em ambientes controlados, no entanto, *in vivo* a biodisponibilidade é muitas vezes

inferior devido á presença do meio ácido do estômago que favorece a metabolização (Agurell, 1986; Abrams, 2007).

Vários estudos tiveram como objetivo normalizar as doses e as vias de administração de Δ^9 -THC, assim sendo, é definida uma dose baixa como menos do que 7 mg de Δ^9 -THC, uma intermédia entre 7 e 18 mg, e uma dose mais elevada, como mais de 18 mg (Zuurman, 2009).

Com relação à farmacocinética e farmacodinâmica verificou-se uma grande diferença entre as concentrações deste composto no soro e na zona cardíaca (8 min) em relação ao sistema nervoso central (> 30 min).

Há também evidências de que o Δ^9 -THC se acumula facilmente no cérebro, e as concentrações séricas não estão diretamente correlacionadas com efeitos fisiológicos do Δ^9 -THC, uma vez que os efeitos no cérebro duram mais tempo do que as concentrações séricas (Zuurman, 2009).

Diferentes populações de pacientes podem ter diferentes respostas a cannabis medicinal devido às características intrínsecas do indivíduo. As hormonas podem alterar o perfil farmacodinâmico do Δ^9 -THC, como é o caso de pacientes do sexo feminino com elevados níveis de estrogénio que são mais sensíveis aos efeitos da cannabis medicinal sobre a dor (Lopez, 2010). Também se verificou que usar cannabis concomitantemente com o tabaco leva um maior aumento da frequência cardíaca e a maiores níveis de monóxido de carbono no sangue (Cooper, 2009).

III USO MEDICINAL DA CANNABIS

Em 1799, foi introduzida na Europa vinda do Egito por Napoleão despertando o interesse da comunidade científica pelos seus efeitos sedativos e de alívio da dor. Em 1839 foi publicado o primeiro artigo científico acerca da cannabis para fins terapêuticos pelo médico inglês William O'Shaughnessy onde relata que o uso de cannabis em altas dosagens podia ser usada no tratamento de desordens espáticas e convulsivas, hidrofobia, cólera e na síndrome de abstinência de certas drogas (Zuardi, 2006).

Em 1844, O'Shaughnessy introduziu a cannabis na medicina ocidental e na farmacopeia do Reino Unido e, posteriormente, dos Estados Unidos, país que a usa como medicação sedativa, hipnótica e anti convulsivante (Kalant, 2001).

Na década de 60, o aumento do seu consumo para fins recreativos nos EUA e Europa aumentou significativamente como forma de posicionamento político contra o sistema capitalista por parte das camadas jovens.

Após esta fase a utilização de cannabis entra em declínio quer a nível social quer na medicina devido à perda de apoio por parte dos médicos, da sociedade em geral, até porque a cannabis representava uma contestação ao desenvolvimento de novas medicações consideradas mais potentes, mais previsíveis e com melhor controlo das doses.

Assim, o uso medicinal da cannabis necessitava de ser aperfeiçoado para recuperar o seu interesse clínico o que só ocorre na década de 90, com a descoberta dos recetores canabinóides endógenos que apontavam para novos usos terapêuticos da cannabis.

O número de estudos acerca desta substância praticamente triplicou na última década refletindo o interesse desta substância para a comunidade científica, como demonstra a figura 3.1.

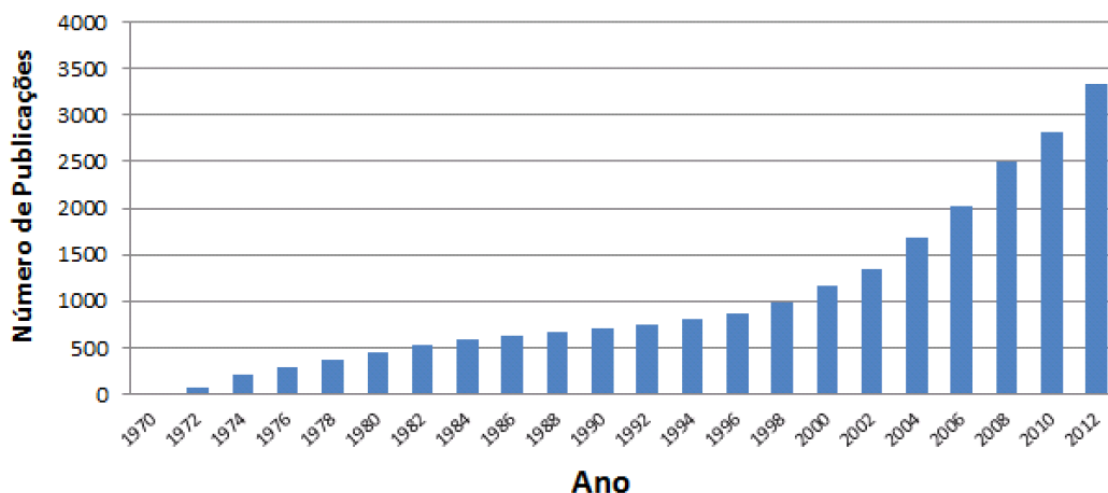


Figura 3.1 Número de publicações relativas à aplicação terapêutica dos canabinóides entre os anos de 1970 a 2012 indexadas ao Pubmed (Fonseca, 2013).

De seguida far-se-á uma descrição das principais aplicações da cannabis e seus derivados sintéticos bem como os seus efeitos secundários, dando ênfase à síndrome de tolerância e à síndrome de abstinência.

3.1 Aplicações terapêuticas

Com o progressivo aumento da esperança média de vida e a incidência de doenças prolongadas, incuráveis e progressivas conduziram a um aumento significativo do número de doentes reavivando o interesse terapêutico pela cannabis.

Os agentes Canabinóides possuem um considerável papel terapêutico no tratamento da sintomatologia associada a este tipo de doenças.

Devido aos avanços tecnológicos na área da química e da farmacologia foi possível a utilização de canabinóides ativos na medicina, pois permitiram a obtenção destes na sua forma pura, com composição, estabilidade e dose conhecidas. A descoberta dos recetores dos canabinóides e o seu papel na homeostasia dos sistemas biológicos contribuíram para a mudança de mentalidades e para a aceitação do THC e seus

análogos como uma nova estratégia terapêutica a desenvolver (Pertwee, 2012). Nos últimos anos, foram sintetizados vários compostos canabinóides, tabela 3.1, contrapondo-se á utilização dos canabinóides naturais que apresentam potência e composição variadas.

Tabela 3.1 Fármacos análogos dos canabinóides e respetivo uso terapêutico (Fonseca, 2013).

NOME COMERCIAL	DENOMINAÇÃO COMUM INTERNACIONAL	USO TERAPÊUTICO
Marinol® ¹	Dronabinol	Estimulação do apetite e antiemético em doentes oncológicos e com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA)
Cesamet® ¹	Nabilona	Estimulação do apetite e antiemético em doentes oncológicos e com SIDA
Sativex®	THC e Canabidiol	Tratamento da rigidez muscular e dor neuropática em doentes com Esclerose Múltipla; Analgésico em doentes oncológicos terminais
Acomplia® ²	Rimonabant	Redução do apetite; Tratamento da obesidade

1 Não é comercializado em Portugal.

2 Autorização de comercialização suspensa em Outubro de 2008.

As cápsulas de THC sintético, Dronabinol, já está disponíveis para uso médico nos EUA desde 1985. A Nabilona outro análogo sintético do THC, foi comercializado em

1983 e é o único canabinóide licenciado para a prescrição no Reino Unido, restrito ao tratamento de náuseas e vômitos causados pela quimioterapia citotóxica quando os antieméticos convencionais não são eficazes. O uso deste fármaco para outras indicações terapêuticas só é possível se este for fornecido na farmácia hospitalar (Bonfá, 2008).

A partir de estudos clínicos consensuais a nível científico, verificou-se que os canabinóides oferecem benefícios aos pacientes com reduzida probabilidade de cura, como o síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), cancro em fase terminal e portadores de doenças neurológicas, como esclerose lateral amiotrófica. No quadro 3.1 apresenta-se o espectro da aplicação medicinal dos vários canabinóides (Bonfá, 2008).

Quadro 3.1 Espectro de ação dos canabinóides (Bonfá, 2008).

- **Efeitos ansiolíticos e euforizantes, para ansiedade e depressão**
- **Analgesia, inclusive para dor neuropática**
- **Perceção da dor diminuída, aumento da tolerância à dor**
- **Ação anti convulsivante**
- **Estímulo do apetite no estado de caquexia**
- **Diminuição da pressão intraocular, útil nos casos de glaucoma**
- **Atividade anti tumoral e anti-inflamatória no cancro**
- **Ação antiemética**
- **Redução da saliva em pacientes**
- **Relaxamento muscular para alívio da espasticidade**

3.1.1 Tratamento da dor

A palavra dor deriva do latim “*poena*” e é definida como uma sensação de desconforto, angústia, ou sofrimento devido a estímulos dos nervos sensitivos.

Segundo a Internacional Association for the Study of Pain (1994), “a dor é uma sensação desagradável, que varia desde desconforto leve a excruciante, associada a um

processo destrutivo atual ou potencial dos tecidos que se expressa através de uma reação orgânica e/ou emocional”.

No século XIX, a cannabis foi muito utilizada para o alívio da dor. Na atualidade, esta propriedade está a ser novamente estudada, apesar de na maioria dos estudos estes não indicarem que a cannabis apresenta na terapia da dor vantagens superiores aos medicamentos já existentes no mercado (Iverson, 2003).

Existem evidências clínicas de que o Δ^9 -THC e outros canabinóides previnem a dor quando administrados diretamente na espinal medula, no tronco encefálico e no tálamo. Este facto evidencia o poder modelador da dor pelo sistema endocanabinoide, na presença de dor ocorre a libertação de anandamida na zona cinzenta periaquedutal responsável pela modulação da dor (Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.*, 2009).

Por outro lado, os agonistas dos recetores dos canabinóides apresentam uma ação sinérgica com os agonistas dos opioides que atuam no recetor μ e com os anti-inflamatórios esteróides deixando em aberto o uso concomitante destes para aumentar a potência analgésica (Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.*, 2009).

De referir que os canabinóides analgésicos apresentam um máximo de diminuição da dor para a qual o aumento da dosagem não afeta a percepção desta. Por outro lado, todos os canabinóides analgésicos apresentam efeito psicomimético o que pode limitar o seu uso.

No entanto, alguns estudos demonstraram que os canabinóides não são eficientes no combate da dor crónica e pós operatória, assim, é necessário continuar a procurar novos análogos dos canabinóides para este fim.

É importante a realização de mais estudos por meio de observações sistemáticas, para que o uso do THC e análogos venha a possibilitar o tratamento da dor aguda, inclusive a dor pós-operatória.

3.1.2 Náuseas e vômitos

A maioria dos fármacos citotóxicos que são usados na quimioterapia apresentam efeito emético elevado, sendo este um fator limitante na aceitação da terapia quimioterápica por parte dos doentes oncológicos. Os canabinóides podem ser indicados na profilaxia antiemética para pacientes refratários à terapêutica antiemética convencional, sendo inclusivamente referidos nas *guidelines* da National Comprehensive Cancer Network para tratamento da emese *breakthrough* (Tramèr *et al.*, (2001).

Um fármaco importante desta classe comercializado no Canadá e no Reino Unido é o Dronabinol, também chamado de THC sintético, figura 3.2. Este fármaco já é utilizado em alguns países da Europa na profilaxia antiemética em pacientes em quimioterapia. Estudos sugerem que o efeito antiemético do THC sobre as células enterocromafins do trato gastrintestinal resulta de uma ação anticolinérgica sobre os terminais colinérgicos (Becker e Nardin, 2011). Outros estudos sugerem que a estimulação do subtipo de recetores canabinóides nos neurónios CB1 localizados no centro do vômito pelo THC é o responsável pelo efeito antiemético (Becker e Nardin, 2011).



Figura 3.2 Dronabinol ou THC sintético usado na medicina (http://www.joergo.de/thc_pharm/).

Outro fármaco desta classe disponível desde 1983 para o tratamento das náuseas e vômito causado pela quimioterapia é a Nabilona, figura 3.3 (Barnes, 2006), cujo plano

terapêutico no tratamento das náuseas e vômito em pacientes em quimioterapia se apresenta na figura 3.4.

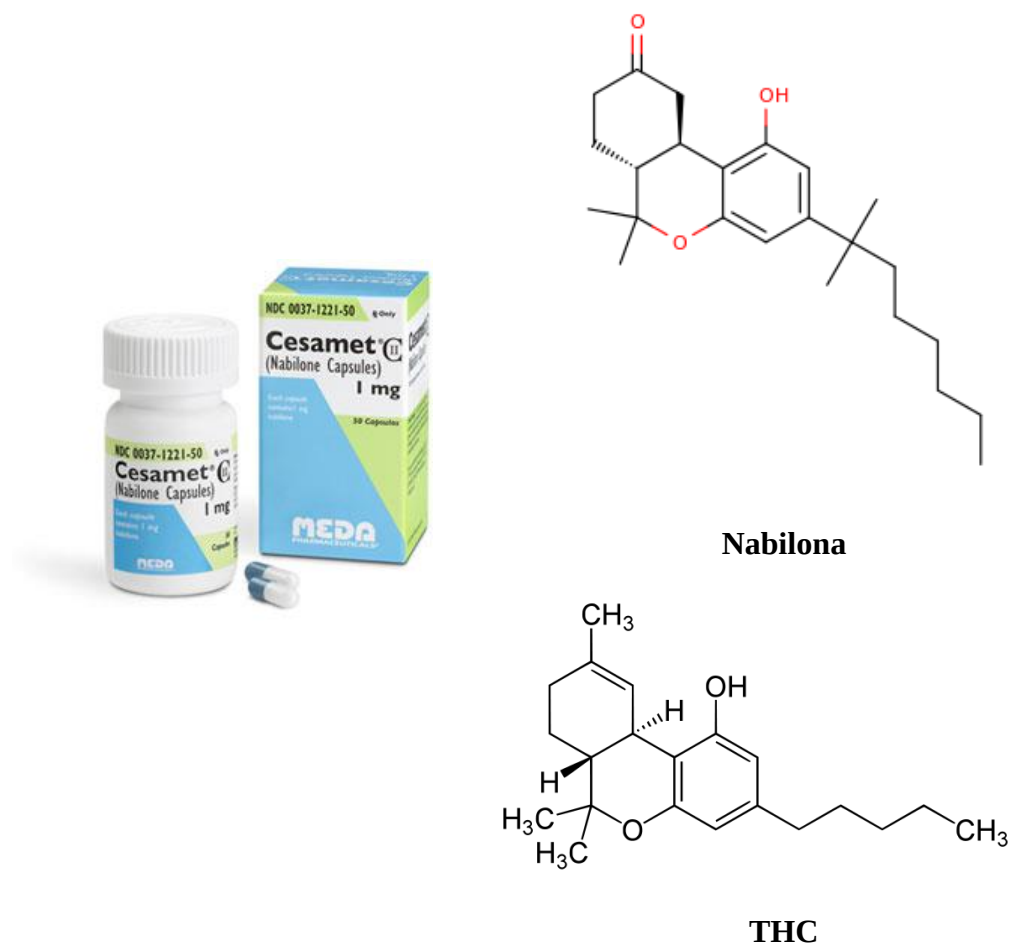


Figura 3.3 Nabilona e THC sintético usado na medicina (<http://www.cesamet.com/hcp-dosing-and-administration.asp>).

Nos estudos de auto relato os pacientes que usaram o THC natural e sintético relataram a maior eficácia desta substância em comparação aos pacientes que usaram placebo. Contudo, a maioria dos pacientes cuja administração foi da ordem de 10 mg /m² de THC evidenciaram sintomas de euforia e sedação (Robson, 2001).

Nos estudos de comparação entre o THC com os antieméticos disponíveis no mercado sugerem que o THC apresenta um efeito antiemético igual ou superior. De referir que a administração concomitante de proclorperazina e THC foi superior a qualquer monoterapia, e a combinação de Nabilona com proclorperazina era melhor do que a

combinação de dexametasona com metoclopramida. No entanto, a combinação de THC e Nabilona apresenta maiores efeitos adversos (Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.*, 2009).

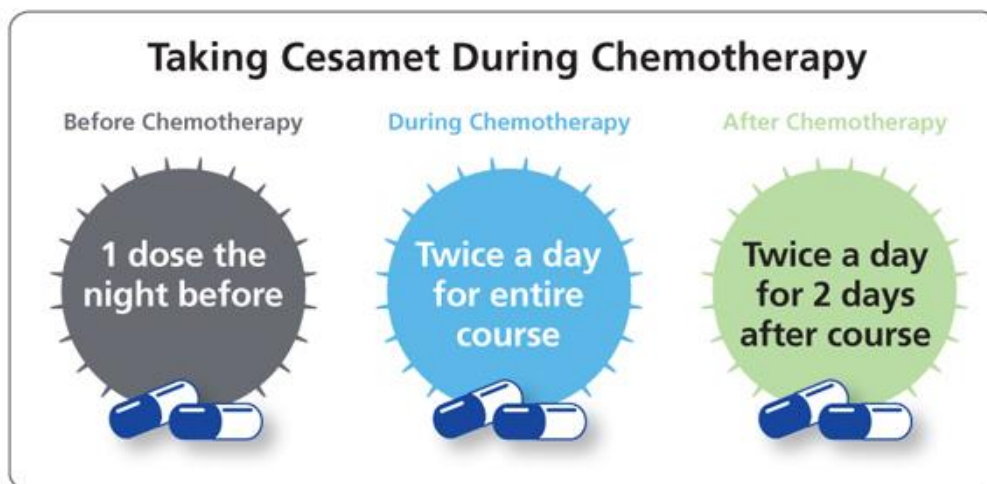


Figura 3.4 Plano terapêutico para o uso de Nabilona no tratamento das náuseas e vômito em pacientes em quimioterapia (<http://www.cesamet.com/hcp-dosing-and-administration.asp>).

Nos estudos com crianças estas responderam positivamente ao uso da Nabilona com uma boa tolerância aos efeitos secundários. Apesar de algumas das crianças terem apresentado sintomas de irritação e de leve euforia.

Os estudos também referem que o THC é mais eficaz que a Nabilona e que os efeitos laterais mais comuns foram a sonolência (33%), xerostomia (9%), ataxia (8%), tonturas (6%), disforia (6%), e hipotensão ortostática (4%) (Penta *et al.*, 1981). Por outro lado, a dose mais baixa usada no tratamento preventivo oferece melhores resultados e os pacientes mais jovens respondem melhor ao tratamento que os mais idosos. Estes estudos sugerem que um equilíbrio entre a eficácia e efeitos indesejáveis ocorre para dosagens da ordem da 7 mg/m². Não foi verificado qualquer efeito adverso persistente ou mortal. A comunidade médica dos EUA, nomeadamente, alguns oncologistas aconselham o uso de cannabis para o controlo das náuseas (Döblin e Kleiman, 1991).

3.1.3 A esclerose múltipla e outras patologias neurológicas

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica e degenerativa do sistema nervoso central que provoca fraqueza, inflamação muscular e perda da coordenação motora. Ao longo do tempo os pacientes tornam-se permanentemente incapacitados e, em alguns casos, a doença pode ser fatal. De acordo com o National Multiple Sclerosis Society nos EUA, são diagnosticados cerca de 200 pessoas com idades compreendidas entre os 20 e os 40 anos de idade por semana com esta doença.

A espasticidade é uma característica central da esclerose múltipla (EM), paralisia cerebral e lesão medular. Tremor, ataxia e incontinência também contribuem para a elevada incidência de depressão e ansiedade, em tais condições. A Cannabis foi muitas vezes utilizada para tratar a dor, espasmos musculares, câibras e ataxia, no século XIX, e muitos estudos modernos têm relatado benefícios, contudo, a terapia medicamentosa para a espasticidade muscular é moderadamente eficaz e limitada pelos efeitos adversos (Grinspoon e Bakalár, 1993).

A maioria dos pacientes com esclerose múltipla entrevistados nos estudos de auto relato referem problemas com o controle dos sintomas. Aqueles que fumaram cannabis alegaram melhorias na espasticidade noturna e dor muscular (91-98%). No entanto, apresentaram dor noturna nas pernas, depressão, tremor, ansiedade, espasmos no pé, parestesia (80-89%); fraqueza nas pernas, dormência no tronco, dor facial (71-74%); diminuição do equilíbrio (57%); obstipação (33%); perda de memória (31%) (Robson, 2001).

Na comparação entre o THC e um placebo verificou-se que o THC melhora o tremor e a ataxia, na maioria dos pacientes quando usaram uma dose superior a 15 mg de THC. Melhorias relacionadas com a dose em distonia foram observadas em cinco pacientes que receberam canabidiol com dosagem entre 100-600 mg por dia, durante 6 semanas. A hipotensão arterial, boca seca, sedação e tonturas ocorreram, mas foram descritos como leves (Robson, 2001).

Os possíveis locais de ação dos canabinóides na distonia incluem gânglios basais, cerebelo, neurónios motores da coluna vertebral, nervos somáticos e da junção neuromuscular.

Com base nestes estudos o Sativex, uma mistura 1:1 de Δ^9 -THC e canabidiol extraído da *Cannabis sativa* clonada, recebeu aprovação para o tratamento da esclerose múltipla relacionada com espasticidade em vários países.

São muitas as evidências científicas que comprovam os efeitos terapêuticos da cannabis e um novo estudo sobre o tema descobriu que o Sativex em spray é uma opção eficaz e segura para combater as formas moderadas e graves de espasticidade causadas pela esclerose múltipla moderada ou grave e resistentes a outros medicamentos (Flachenecker, 2014).

3.1.4 Perda de apetite e distúrbios alimentares

Estudos abertos em pacientes com cancro revelam que os doentes apresentaram melhorias quer no apetite quer na diminuição do peso (Robson, 2001).

Muitas pessoas com SIDA alegaram que fumar cannabis inibe as náuseas, melhora o apetite, reduz a ansiedade, alivia dores, melhora o sono e inibe a candidíase oral. Um pequeno estudo piloto suporta a hipótese de que o dronabinol pode reduzir a perda de peso ou até mesmo promover o ganho de peso (Robson, 2001).

A inativação dos recetores canabinóides, nomeadamente do recetor CB1, desencadeia um conjunto variado de efeitos fisiológicos, segundo o quadro 3.2.

Os níveis sanguíneos de endocanabinoides são maiores nas mulheres obesas com transtornos alimentares e alcoolismo resultado da leptina não conseguir inibir o recetor canabinóide. Assim, o estímulo endógeno ou exógeno dos recetores canabinóides induz a um aumento de peso e a sua inibição está relacionada com uma diminuição do peso. A inibição dos recetores CB1 melhoram o peso, nomeadamente no que diz respeito às células adiposas viscerais, à melhoria dos padrões de dislipidémias, à melhoria do padrão de resistência à insulina bem como à melhoria do metabolismo glicídico (Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.*, 2009).

Quadro 3.2 Efeitos fisiológicos dos canabinóides associados à nutrição (<http://www.endocrinologia.org.br/media/sbem/downloads/restrita/imersao/2006/10/059.pdf>).

- **Aumento da fome e do aporte de comida a nível central (food motivation)**
- **Aumento da entrada de alimentos a nível gastrointestinal**
- **Aumento da lipogénese hepática**
- **Aumento da diferenciação e crescimento dos adipócitos**
- **Diminuição do consumo de energia para produção de calor e da oxidação**
- **Diminuição da produção de adiponectina**
- **Aumento da resistência à ação da insulina no pâncreas endócrino**
- **Diminuição do consumo de energia a nível muscular**

Os antagonistas canabinóides, nomeadamente o rimonabanto, tem sido estudado como auxiliar na supressão da compulsão alimentar e perda de peso atuando como anorexígeno. O rimonabanto interage com os recetores canabinóides do tipo CB1, localizados no sistema nervoso central, bloqueando a ação dos endocanabinóides, nomeadamente a 2-araquidodilglicerol (2-AG) e consequentemente a ação estimulante ao apetite. Além disso, o rimonabanto atua na estimulação da lipólise, o que facilita a perda de massa gorda. Outro fármaco também estudado para este efeito é o Taranabant. Entretanto, os efeitos colaterais deste fármaco fazem com que o seu uso seja de indicação muito reservada (Cortez, 2011).

3.1.5 A insónia, ansiedade e depressão

A cannabis tem sido utilizada no tratamento de distúrbios de depressão, ansiedade e distúrbios do sono. Antes da descoberta de medicamentos antidepressivos atuais a cannabis era usada na medicina no tratamento da depressão e melancolia. Contudo, os estudos clínicos com Δ^9 -THC apresentaram resultados inespecíficos, embora alguns pacientes relatam melhorias no humor, outros descrevem efeitos indesejados, nomeadamente, ansiedade e pânico, especialmente os pacientes que não tiveram contato prévio com a planta (Robson, 2001, Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.*, 2009).

Os estudos com Δ^9 -THC oral em doses de 10-30 mg / kg mostrou um aumento do sono profundo; mas, tal como outros hipnóticos, há uma diminuição do sono REM (movimento rápido dos olhos). O tratamento prolongado com doses elevadas de Δ^9 -THC, aumento na quantidade de sono REM mas aumenta a probabilidade da ressaca matinal. Aparentemente o Δ^9 -THC não oferece qualquer vantagem sobre os fármacos já existentes. Este é um exemplo claro de que o uso da cannabis pode não trazer maiores benefícios que os fármacos já utilizados neste tipo de patologias, nomeadamente, os novos medicamentos, antidepressivos como o Prozac, e ansiolíticos e hipnóticos, como o Valium e Temazepam (Zopiclone) (Iversen, 2001)

Apesar destas limitações há autores que sugerem que a Nabilona é um fármaco que merece ser estudado como ansiolítico (Robson, 2001).

3.1.6 Ação neuroprotetora

Os diferentes mecanismos de ação dos canabinóides podem desempenhar um papel importante nas doenças neurodegenerativas, como a Doença de Parkinson (DP) e na doença de Alzheimer (AD), bem como na esclerose múltipla.

Os efeitos neuroprotetores dos canabinóides foram observados em estudos com animais, incluindo mecanismos como a inibição da síntese excessiva de glutamato.

Os agonistas de canabinóides que atuam através dos recetores CB1 e proteínas G levam à inibição da libertação de glutamato, isto sugere que a atividade destes recetores pode reduzir a excitotoxicidade e subsequente lesão neuronal causada por uma elevada libertação de glutamato. Além disso, demonstrou-se que, após a lesão do cérebro, a concentração de 2-AG tende a aumentar para exercer o seu papel neuroprotetor. A administração de 2-AG após a lesão mecânica no hipocampo, permite uma recuperação mais rápida e reduz a morte neuronal (Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.*, 2009).

No que se refere à doença de Alzheimer, é sabido que um dos marcadores patológicos são caracterizados por placas neuríticas, formadas pela proteína beta-amilóide. Ramirez, em 2004, demonstrou que a administração intracerebroventricular de canabinóides sintéticos em ratos impede a ativação da microglia e da perda neuronal provocada pelo peptídeo A β . O uso de canabinóides sintéticos poderá ser uma terapia

alternativa para melhorar os processos cognitivos dos doentes de Alzheimer (Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.*, 2009)

Além disso, os canabinóides têm sido propostos como agentes terapêuticos potentes no tratamento de esclerose múltipla, por desempenharem um papel importante na regulação da inflamação autoimune do sistema nervoso central além disso, verificou-se que um agonista do recetor canabinóide não seletivo inibe o influxo de leucócitos para o SNC retardando a progressão da doença autoimune (Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.*, 2009, Torrão, 2012).

3.1.7 Outras aplicações terapêuticas

Há muitos relatos de efeitos benéficos em seres humanos com epilepsia (Grinspoon e Bakalar, 1993), mas os dados da pesquisa são praticamente inexistentes. Dois relatórios de um caso único dão informações de confusão. O cannabinoil parece ser o composto mais promissor para o tratamento da epilepsia (Keeler e Reifler de 1967; Consroe et al, 1975).

Existem estudos que sugerem que o THC por via oral (15 mg) diminui em média 30 % a pressão intra-ocular (PIO), este efeito pode ser muito útil no desenvolvimento de fármacos para o glaucoma (Hepler *et al*, 1976, Gainza *et al.*, 2003).

Os canabinóides também podem exercer uma ação broncodilatadora por um mecanismo não conhecido, podendo ser usado no tratamento da asma.

Os resultados dos estudos terapêuticos da canábis têm sido muito promissores, no entanto, os efeitos secundários associados aos canabinóides, nomeadamente psiquiátricos, como depressão exigem estudos mais profundos.

3.2 Efeitos secundários, tolerância e dependência

Embora a cannabis seja muitas vezes descrita como uma droga leve e pouco perigosa, diversos estudos científicos realizados a partir dos anos setenta afirmam o contrário.

O estudo realizado pelo Instituto de Investigação sobre drogas de abuso da escola de Medicina de Harvard demonstrou que os usuários crônicos de cannabis sofrem de síndrome de dependência quando param de fumar esta substância. Os comportamentos agressivos é a sintomatologia mais comum desta síndrome, também caracterizado por insônia, agitação, perda de apetite e irritabilidade, quadro 3.3. No entanto esta síndrome é menos pronunciado do que no caso da abstinência ao álcool, aos opiáceos ou à cocaína, mas suficientemente forte para originar a reincidência ao consumo (Bonfá, 2008).

Algumas funções cognitivas mais afetadas são: a fluência ao falar, a atenção e a memória de curto prazo e podem causar diminuição da aprendizagem com o uso prolongado da substância. Esses efeitos podem desencadear e/ou potencializar quadros de esquizofrenia em indivíduos psicopatológicos (Kalant, 2004)

No aparelho respiratório, os dados disponíveis são antagônicos, se por um lado se verificou o aumento do risco de desencadear bronquite crônica ou cancro do pulmão em alguns consumidores outros estudos não evidenciam qualquer alteração histológica pré-cancerosa no epitélio brônquico.

A nível do sistema cardiovascular, apenas usuários com história de angina podem evoluir com precordialgia resultado da taquicardia.

Em relação ao sistema endócrino, nos homens verificou-se uma diminuição do número de espermatozoides, da quantidade de testosterona produzida e consequente diminuição do libido. Nas mulheres o uso contínuo de canabinóides provocou uma diminuição da hormona luteinizante e prolactina originando uma alteração no período menstrual e ciclos anovulatórios. Os canabinóides quando usados durante a gravidez podem provocar o nascimento prematuro das crianças e crianças com peso abaixo do normal (Kalant, 2004). Alguns estudos evidenciam que a exposição intrauterina à cannabis aumenta o risco do déficit de atenção e hiperatividade nas crianças e maior predisposição ao consumo desta droga na idade adulta (Smith, 2004).

De todos esses riscos, possivelmente o mais comum é o desenvolvimento da síndrome de dependência. A possível dependência provocada pela cannabis foi sempre uma questão polêmica.

A síndrome de dependência aumenta com o aumento do consumo, mas a doses de THC precursoras de dependência não está definida. Apesar dos vários estudos nesta área os efeitos psicotrópicos responsáveis pela síndrome ainda não são bem conhecidos. Contudo, a sua ocorrência é reconhecida cientificamente no consumidor que num período de 12 meses apresenta deterioração clinicamente significativa e que se manifesta por três (ou mais) dos critérios enunciados no quadro 3.4, elaborados pela Associação Americana de Psiquiatria (Bonfá, 2008).

Quadro 3.3 Critérios de diagnósticos para a dependência segundo a Associação Americana de Psiquiatria.

- **Tolerância**
- **Abstinência**
- **Consumo frequente em quantidades maiores/durante períodos mais longos (consumo maior que o pretendido)**
- **Esforços sem sucesso para eliminar/controlar o uso da substância (tentativas frustradas de interrupção do uso)**
- **Grande quantidade de tempo despendido para obtenção da substância e na recuperação de seus efeitos (tempo gasto com a droga)**
- **Abandono de importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas em função do uso da substância (droga como prioridade)**
- **Uso contínuo, apesar do conhecimento do problema persistente, recorrente físico ou psicológico que tenha sido causado ou exacerbado pela substância (uso da droga a despeito dos problemas por ela causados)**

Apesar de pouco conhecidos, os mecanismos de tolerância da cannabis parecem ser mais funcionais (neuroadaptações) do que metabólicos (metabolização e excreção). Chen e Anthony (2003) observaram que a tolerância aos efeitos da cannabis se desenvolve com mais rapidez e frequência entre adolescentes, se comparados com adultos recém-iniciados no consumo da planta. Os mecanismos envolvidos não são conhecidos.

Para complementar a formalização da dependência da cannabis, a síndrome de abstinência desta droga, é descrito através dos sintomas apresentados no quadro 3.4. Os efeitos nocivos inconclusivos também devem ser transmitidos. Intervenções mínimas, de natureza motivacional ou cognitiva, têm-se mostrado de grande valia para esses indivíduos. Casos de dependência estabelecida devem ser encaminhados para atenção profissional especializada (Oliveira Alves *et al.* 2012).

Quadro 3.4 Sintomas de abstinência da cannabis

- **Irritabilidade**
- **Nervosismo**
- **Inquietação**
- **Sintomas depressivos**
- **Insônia**
- **Redução do apetite**
- **Cefaleias**

Face á baixa toxicidade dos canabinóides não há registros de óbito nos casos em que foram utilizados como agentes terapêuticos, este facto está relacionado com a falta de recetores para canabinóides no tronco encefálico uma vez que é este que regula a respiração e outras funções vitais. Estima-se que a dose letal em humanos seja cerca de 1.000 vezes a dose necessária para produzir os efeitos psicoativos (Oliveira Alves *et al.* (2012).

O bloqueio dos recetores dos canabinóides pode ser uma terapia eficaz no tratamento de adição a canabinóides. O antagonista do recetor canabinóide CB1, o rimonabanto, foi desenvolvido para bloquear os efeitos dos canabinóides exógenos e impedir a intoxicação dos consumidores de cannabis. Como os canabinóides endógenos parecem estar associados à dependência de nicotina e de álcool, o rimonabanto está a ser estudado como possível tratamento para essas adições (Robert, 2014).

IV CONCLUSÃO

O desenvolvimento de novos análogos sintéticos do THC, com melhor separação entre os efeitos terapêuticos e colaterais poderá ser uma alternativa promissora para a terapêutica de várias patologias atualmente consideradas de cura limitada, como a dor crônica, o glaucoma, a doença de Parkinson, doença de Alzheimer, entre outras.

As perspectivas científicas apontam os análogos do THC como uma opção de tratamento, melhorando a qualidade de vida e proporcionando finais de vida mais dignos para alguns pacientes.

A cannabis ao longo da sua história sempre suscitou e ainda suscitará muitas discussões. Atualmente, como é considerada droga ilícita, os dados mundiais não afastam o temor de estimular o uso ilegal da mesma. A tensão gerada entre os que defendem a sua proibição/legalização, ou o consumo com finalidades medicinais não chegou ao fim; certamente, dentro de alguns anos, e com o desenvolvimento de novos estudos saberemos a resposta a esta dualidade.

Assim sendo, ainda existe muito a ser pesquisado sobre esta droga e seus mecanismos de ação, a fim de minimizarem-se o máximo possível os efeitos colaterais e ter-se uma resposta terapêutica mais eficiente.

V BIBLIOGRAFIA

Abrams, D. I. *et al.* (2007). Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther.*, 82, pp. 572-578.

Aggarwal, S. K. *et al.* (2009). Medicinal use of cannabis in the United States: historical perspectives, current trends, and future directions. *J Opioid Manag.*, 5, pp. 153-168.

Aguirell, S.; Halldin, M.; Lindgren, J. E., *et al.* (1986). Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev*, 38, pp. 21-43.

Ballota, D.; Sousa, G. (2005). Cannabis, uma substância sob controle permanente. *Toxicodependências*, 11(1), pp. 37-46.

Barnes, M. P.(2006). Sativex: Clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Exp Opin Pharm.* 7(5), pp. 607-615.

Barnett-Norris, J.; Hurst, D. P.; Lynch, D. L.; Guarnieri, F.; Makriyannis, A.; Reggio, P. H. (2002). Conformational memories and the endocannabinoid binding site at the cannabinoid CB1 receptor. *J. Med. Chem.*, 45, pp. 3649-3659.

Becker, J.; Nardin, J. M (2011). Antiemetics utilization in antineoplastic treatment of oncologic patients. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*, 2(3). pp. 18-22.

Berdyshev, E. V.; Boichot, E.; Lagente, V. (1996). Anandamide - a new look on fatty acid ethanolamides (Review) *J. Lipid Mediators Cell Signalling*, 15, pp. 49-67.

Bonfá, L. (2008). Cannabinoids in Chronic Pain and Palliative Care. *Rev Bras Anesthesiol.* 58 (3), pp. 267-279

Carranza, R. R. (2012) Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Mental*, 35, pp. 247-256.

Consroe, P. F. e Buchsbaum, H. (1975). Anticonvulsant nature of marihuana smoking.. *Journal of the American Medicinal Association*, 234, pp. 306-307.

- Cooper, Z. D.; Haney, M. (2009). Comparison of subjective, pharmacokinetic, and physiological effects of marijuana smoked as joints and blunts. *Drug Alcohol Depend.*, 103, pp. 107-113.
- Cortez, C. M.; Araújo, E. A.; Ribeiro, M. V. (2011). Transtorno de compulsão alimentar periódico e obesidade. Binge eating disorder and obesity. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 40(1), pp. 94-102.
- Costa, N. V. B. M. (2010). *Prevalência do consumo de drogas de abuso nos casos mortais autopsiados na delegação do centro do Instituto Nacional de Medicina Legal e no Gabinete médico-legal da Figueira da Foz entre 1990 e 2007*. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra, Coimbra.
- Cravatt, B. F.; Demarest, K.; Patricelli, M. P. (2001). Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98, pp. 9371-9376.
- Chen, C.Y. e Anthony, J. C. (2003). Possible age-associated bias in reporting of clinical features of drug dependence: epidemiological evidence on adolescent-onset marijuana use. *Addiction*, 98(1), pp. 71-82.
- dependence in young adults. *Addiction*, 2000;95:1669-1677.
- Devane, W. A.; Hanus, L.; Breuer, A. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258, pp. 1946-1949.
- DiMarzo, V.; Breivogel, C. S.; Tao, Q. (2000). Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB(1) cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB(1), non-CB(2) receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. *J. Neurochem.*, 75, 2434-2444.
- DiMarzo, V.; Fontana, A.; Cadas, H. (1994). Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons., *Nature*, 372, pp. 686-691.
- Dobli, R. E. e Kleiman, M. A. R. (1991). Marijuana as anti-emetic medicine: a survey of oncologists experiences and attitudes. *Journal of clinical Oncology*, pp. 1314-1319
- Escohotado, A. (2004). *História elementar das drogas*. Lisboa: Antígona.
- Ferreira-Borges, C., Cunha, H. (2004). *Usos, abusos e dependências: alcoolismo e toxicodependência*. Lisboa: Climepsi.

- Flachenecker P.; Henze, T.; Zettl U. K. (2014). Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice--results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol.*,71(5-6), pp. 271-9.
- Fonseca, A. A. (2007). Psychology students social representations about marijuana. *Estudos de Psicologia I Campinas I*, 24(4) I, pp. 441-449.
- Fonseca, B. M.(2013) O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. *Acta farmacêutica Portuguesa*. 2(2), pp. 37-44.
- Fowler, C. (2003). Plant-derived, synthetic and endogenous cannabinoids as neuroprotective agents. Non-psychoactive cannabinoids, ‘entourage’ compounds and inhibitors of *N*-acyl ethanolamine breakdown as therapeutic strategies to avoid psychotropic effects. *Brain Res. Rev.*, 41, pp. 26-43.
- Gaiza, I. *et al.* (2003). Intoxicación por drogas, *ANALES Sis San Navarra*, 26, pp. 99-128.
- Griffin, G.; Williams, S.; Aung, M. M.; Razdan, R. K.; Martin, B. R.; Abood, M. E. (2001). Separation of cannabinoid receptor affinity and efficacy in delta-8-tetrahydrocannabinol side-chain analogues. *Br. J. Pharmacol.*, 132, pp. 525-535.
- Grinspoon, L. e Bakalar, J. B. (1993). *Marijuana. The forbidden*. Medicine. New Haven: Yale University Press
- Hauache O. M.(2001). Receptores Acoplados à Proteína G: Implicações para a Fisiologia e Doenças. *Endócrinas Arq Bras Endocrinol Metab*, 45(3), pp. 228-239.
- Hepler, R. S., Frank, I. M.; Petrus, R. (1976). *The ocular effects os marihuna smoking. In the Pharmacology of Marihuna*. Nova Iorque, Raven Press.
- Hilliard, C. J.; Manna, S.; Greenberg, M. J.; Dicamelli, R.; Ross, R. A.; Stevenson, L. A.; Murphy, V.; Pertwee, R. G.; Campbell, W. B. (1999). Synthesis and characterization of potent and selective agonists of the neuronal cannabinoid receptor (CB1). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 289, pp. 1427-1433.
- Honorio, K. M. ; Lima, E. F.; Quiles, M. G.; Romero, R. F.; Molfetta, F. A.; Silva, A. B. F. (2010). Artificial Neural Networks and the Study of the Psychoactivity of Cannabinoid Compounds. *Chemical Biology & Drug Design.*, 75, pp. 632-640.

- Howlett, A. C. (2002). The cannabinoid receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 68, pp. 619-631.
- Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126, pp. 1252 -1270.
- Iversen, L. L. (2000). *The Science of Marijuana*, 1ª Ed. New York (NY), Oxford University Press.
- Joy, J. E.; Watson, S. J.; Benson, J. A. (1999). *Marijuana and medicine: assessing the science base*. New York, National Academy Press.
- Julien, R. M.; (1997). *A primer of drug action: a concise, nontechnical guide to the actions, uses and side effects of psychoactive drugs*. New York, W. H. Freeman and Company.
- Kalant H (2001). Medicinal use of cannabis: history and current status. *Pain Res Manag*, 6, pp. 80-91.
- Kalant, H. (2001). Medicinal use of cannabis: History and current status. *Pain Res. Manage.* 6, pp. 80-91.
- Kalant, H. (2004). Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28, pp. 849-863.
- Keeler, M. H. e Reifler, C. B. (1967). Grand mal convulsions subsequent to marijuana use. *Diseases of the Nervous System*, 18, pp. 474-475.
- Keimowitz, A. R.; Martin, B. R.; Razdan, R. K.; Crocker, P. J.; Mascarella, S. W.; Thomas, B. F.(2000). QSAR analysis of Delta (8)-THC analogues: relationship of side-chain conformation to cannabinoid receptor affinity and pharmacological potency. *J. Med. Chem.*, 43, pp. 59-70.
- Kumar, R. N.; Chambers, W. A.; Pertwee, R. G.(2001). Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia*, 56, pp. 1059-1068.
- Lopez, H. H. (2010). Cannabinoid-hormone interactions in the regulation of motivational processes. *Horm Behav.*, 58, pp. 100-110.
- Matsuda, L. A.; Lolait, S. J.; Brownstein, M. J. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346, pp. 561-564.
- Mechoulam, R. (1973). *Marijuana: Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects*. New York, Academic Press.

- Mechoulam, R.; Ben-Shabat, S. (1999). From gan-zi-gun-nu to anandamide and 2-arachidonoylglycerol: the ongoing story of cannabis. *Nat. Prod. Rep.*, 16, pp. 131-143.
- Mesquita, M. (2006). *Droga no Prado-estudo numa comunidade rural*. Instituto Superior de Ciências Sociais e Políticas: Lisboa.
- Morel, A.; Hervé, F.; Fontaine, B. (1998). *Cuidados ao Toxicodependente*. Lisboa: Climepsi.
- Netzahualcoyotzi-Pietra *et al.* (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. *Rev Biomed.* 20, pp. 128-153
- Palmer, S. L.; Khanolkar, A. D.; Makriyannis, A. (2000). Natural and synthetic endocannabinoids and their structure-activity relationships., *Curr. Pharm. Des.*, 6, pp. 1381-1397.
- Penta, J.S. *et al.* (1981). Clinical trials with anti-emetic agents in cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of Clinical Pharmacology.* 21 (suppl. 8-9), 11S-22S.
- Pérez-Rincón, H. (2013). A dramática vida de um psiquiatra escritor que abandonou a psiquiatria, mas que a psiquiatria não o abandonou. *Rev. Latinoam. Psicopat. Fund.*, 16(2), pp. 208-217.
- Pertwee R. G. (2012). Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 367(1607), pp.3353-3363.
- Razdan, R. K. (1986). Structure-activity relationships in cannabinoids. *Pharmacol. Rev.*, 38, pp. 75-149.
- Reggio, P. H. (2002). Endocannabinoid structure-activity relationships for interaction at the cannabinoid receptors. *Prostaglandins, Leukotrienes Essent. Fatty Acids.*, 66, pp. 143-180.
- Reggio, P. H. (2003). Pharmacophores for ligand recognition and activation/inactivation of the cannabinoid receptors. *Curr. Pharm. Des.*, 9, pp. 1607-1633.
- Reinarman, C.; Nunberg, H.; Lanthier, F.; Heddlesto, T. (2011). Who are medical marijuana patients? Population characteristics from nine California assessment clinics. *J Psychoactive Drugs*, 43, pp. 128-135.

- Richard, D.; Senon, J. (2005). *Dicionário das drogas, das toxicomanias e das dependências*. Lisboa: Plátano.
- Robson, P. (2001). Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *The British journal of Psychiatry*. 178, pp. 107-115.
- Rosenkrantz, H.; Fleischman, R. W.; Grant, R. J. (1981). Toxicity of shortterm administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 58, pp. 118-131.
- Sgreccia, E. (1997). Bioética e Toxicomania. In: Manual de Bioética II – Aspectos Médico-Sociais. São Paulo, Loyola.
- Smith, A. M.; Fried P. A.; Hogan, M. J. (2004). Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an MRI study of young adults. *Neurotoxicol Teratol.*, 26, pp. 533-542.
- Strougo, A.; Zuurman, L.; Roy, C., *et al.* (2008). Modelling of the concentration-effect relationship of THC on central nervous system parameters and heart rate -insight into its mechanisms of action and a tool for clinical research and development of cannabinoids. *J Psychopharmacol*, 22, pp. 717-726.
- Tarzia, G.; Duranti, A.; Tontini, A.; Spadoni, G.; Mor, M.; Rivara, S.; Plazzi, P. V.; Kathuria, S.; Piomelli, D. (2003). Synthesis and structure–activity relationships of a series of pyrrole cannabinoid receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem.* 11, pp. 3965-3973.
- Tashkin, D. P.; Shapiro, B. J.; Lee, E. Y.; Harper, C. E. (1976). Subacute effects of heavy marijuana smoking on pulmonary function in healthy men. *New Engl. J. Med.*, 294, pp. 125-129.
- Taylor, D. R; Poulton R.; Moffitt, T.E. (2000). The respiratory effects of cannabis
- Torrão , A. S. et al. (2012). Abordagens diferentes, um único objetivo: compreender os mecanismos celulares das doenças de Parkinson e de Alzheimer. *Rev Bras Psiquiatr.*, 34(Suppl2), pp. S194-S218.
- Tramèr, M. R. *et al.* (2001). Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting. Quantitative systematic review., *BMJ* 323 (7303), pp. 16-21.

Wall, M. E; Sadler, B. M; Brine, D.; Taylor, H.; Perez-Reyes, M. (1983). Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther*, 34, pp. 352-363.

Zuardi, A. (2005). History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(2), pp. 153-157.

Zuardi, A. W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr.*, 28(2), pp. 153-157.

Zuardi, A. W.(2006) History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr*, 28, pp. 153-157.

Zuurman, L.; Ippel, A. E.; Moin, E.; van Gerven,J. M. (2009). Biomarkers for the effects of cannabis and THC in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.*, 67, pp. 5-21.