

Armando Flávio Caramalho Moura

**O PAPEL DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA ADIÇÃO AO ÁLCOOL E  
NA PREVENÇÃO DA RECIDIVA**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024



Armando Flávio Caramalho Moura

**O PAPEL DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA ADIÇÃO AO ÁLCOOL E  
NA PREVENÇÃO DA RECIDIVA**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

Armando Flávio Caramalho Moura

**O papel do canabidiol no tratamento da adição ao álcool e na prevenção da  
recidiva**

Atesto a originalidade do trabalho

Armando Flávio Caramalho Moura

(Armando Flávio Caramalho Moura)

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

Orientador: Professor Doutor Henrique Bernardo  
Silva

**Porto, 2024**

## **RESUMO**

Com a legalização da canábis medicinal, surge um aumento na disponibilidade e exposição aos seus constituintes, em particular o canabidiol (CBD), o principal composto não psicoativo. O objetivo desta dissertação foi analisar o uso do CBD no tratamento de adições a drogas, em particular, no consumo excessivo de álcool e na recidiva, bem como o seu mecanismo de ação. Para tal, foi realizada uma revisão abrangente de estudos clínicos e pré-clínicos em modelos animais e humanos, com a finalidade de examinar os efeitos da administração de CBD nas respostas ao álcool. Para realizar esta revisão, foi efetuada uma pesquisa de artigos científicos, em bases de dados como a PubMed, Science Direct, B-on e Google Académico, utilizando as seguintes palavras-chave: “Canabidiol”, “ $\Delta^9$ -tetrahydrocanabidiol”, “canábis medicinal”, “adições” e “álcool”. Também foi recolhida informação em websites governamentais através do motor de busca “Google”. As evidências de vários estudos sugerem que o CBD pode atenuar o consumo excessivo de álcool, reduzindo o seu consumo, a motivação para consumir, a ansiedade, impulsividade e o risco de recaída, além de potencialmente proteger contra certos efeitos nocivos do álcool. O CBD demonstrou reduzir a esteatose e a fibrose relacionadas ao álcool, reduzindo a acumulação de lípidos, estimulando a autofagia, modulando a inflamação e reduzindo o stress oxidativo. A dependência de álcool parece estar associada a uma função amigdalár desregulada, e o consumo excessivo de álcool altera os níveis de endocanabinoides cerebrais. O bloqueio farmacológico da sinalização endocanabinoide leva a uma redução no desejo pelo consumo de álcool e, conseqüentemente, reduz o comportamento de recaída em indivíduos dependentes. Estudos em modelos animais e humanos mostram que o CBD foi bem tolerado e não interagiu com os efeitos subjetivos do álcool. Devido aos seus efeitos benéficos nesta condição, o CBD parece ser um candidato promissor no tratamento do uso do álcool (TUA), no entanto, a escassez de estudos impede quaisquer conclusões definitivas relativamente às interações CBD e álcool.

Palavras-chave: Canabidiol;  $\Delta^9$ -tetrahydrocanabidiol; canábis medicinal; adições; álcool.

## **ABSTRACT**

The legalization of medicinal cannabis has led to increased availability and exposure to its constituents, particularly cannabidiol (CBD), the main non-psychoactive compound. This dissertation explores the use of CBD in treating drug addictions, focusing on excessive alcohol consumption and relapse along with its mechanism of action. To achieve this, an extensive review of clinical and preclinical studies in animal and human models was conducted to examine the effects of CBD administration on alcohol-related responses. A comprehensive search for scientific articles was carried out in databases such as PubMed, Science Direct, B-on and Google Scholar, using the following keywords: “Cannabidiol”, “tetrahydrocannabidiol”, “medical cannabis”, “additions” and “alcohol”. Additionally, information was gathered from government websites through the “Google” search engine.

Evidence suggests that CBD can mitigate excessive alcohol consumption by reducing consumption, motivation, anxiety, impulsivity and the risk of relapse, potentially protecting against certain harmful effects of alcohol. CBD has been shown to reduce alcohol-related steatosis and fibrosis by decreasing lipid accumulation, stimulating autophagy, modulating inflammation and reducing oxidative stress. Alcohol dependence appears to be linked to dysregulated amygdala function, and excessive alcohol consumption alters endocannabinoid levels in the brain. Pharmacological blockade of endocannabinoid signaling leads to a reduction in the desire for alcohol consumption, consequently reducing relapse behavior in dependent individuals. Studies conducted in animal and human models show that CBD was well tolerated and did not interact with the subjective effects of alcohol.

Due to its beneficial effects in treating alcohol use disorder, CBD emerges as a promising candidate in alcohol use disorder (AUD) treatment. However, the scarcity of studies prevents any definitive conclusions regarding CBD-alcohol interactions.

**Keywords:** Cannabidiol;  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabidiol; medical cannabis; additions; alcohol.

## **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Fernando Pessoa e a todos os professores que fizeram parte deste percurso, por todos os conhecimentos que me proporcionaram.

Ao meu orientador, Professor Henrique Bernardo Silva, por todo o apoio, disponibilidade e orientação no decorrer da dissertação, e pela ajuda prestada na superação de todas as dificuldades.

À minha namorada, Ana Luísa, um agradecimento especial por estar presente em todos os momentos de uma forma compreensiva e com palavras de conforto nos momentos mais difíceis.

À minha família, por todo o amor e apoio incondicional, por estarem sempre presentes e por acreditarem em mim sem nunca me deixarem desistir.

A todos os meus amigos e colegas por todo o apoio que sempre demonstraram num espírito incrível de entajuda, constituindo sem dúvida um grande suporte.

Aos meus colegas de trabalho, por toda a disponibilidade demonstrada nos momentos mais complicados, e em especial à Doutora Ana Silva, que me apoiou e incentivou desde o início proporcionando umas excelentes condições de trabalho, que facilitaram e muito este percurso académico.

## **ÍNDICE GERAL**

RESUMO .....	v
ABSTRACT .....	vi
AGRADECIMENTOS .....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	ix
ÍNDICE DE TABELAS .....	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
I. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Motivação .....	4
1.2 Objetivos.....	5
1.3 Metodologia.....	5
II. PERSPETIVA HISTÓRICA DA CANNABIS .....	6
III O SISTEMA ENDOCANABINOIDE .....	8
3.1 Recetores canabinoides.....	8
3.2 Endocanabinóides .....	10
3.3 Canabidiol e o seu mecanismo de ação.....	11
3.4 O canabidiol e o seu uso medicinal.....	13
3.4.1 Doença de Parkinson.....	14
3.4.2 Doença de Alzheimer .....	14
3.4.3 Epilepsia.....	15
IV. A ADIÇÃO AO ÁLCOOL E A OUTRAS SUBSTÂNCIAS.....	16
4.1 Uso de canabidiol na redução de consumo de álcool .....	19
4.1.2 Abstinência alcoólica e recaída .....	28
4.2 Interações medicamentosas e contraindicações do uso de CBD .....	31
V. LEGISLAÇÃO ATUAL ACERCA DO SEU USO .....	32
VI. CONCLUSÃO .....	35
VII. BIBLIOGRAFIA .....	38

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1</b> Cannabis sativa L. (cânhamo), é uma planta com propriedades medicinais amplamente estudadas e utilizadas na fitoterapia moderna.....	6
<b>Figura 2</b> - Estrutura química de $\Delta^9$ -THC e CBD.....	8
<b>Figura 3</b> - Efeitos opostos do agonismo do CB2R ( Adaptado de (Valenzuela, 2014))	18
<b>Figura 4</b> - Avaliação da preferência e ingestão de álcool (adaptado de (Viudez-Martinez <i>et al.</i> , 2018)). .....	21
<b>Figura 5</b> - Mecanismos de recompensa .....	30

## **ÍNDICE DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> Visão geral dos efeitos farmacológicos do CBD (adaptado de (Pisanti <i>et al.</i> , 2017).....	13
<b>Tabela 2</b>  Estudos clínicos em animais tiveram como objetivo avaliar o potencial terapêutico do CBD para o tratamento do transtorno do uso de álcool (adaptado de (Navarrete <i>et al.</i> , 2021)) .....	22

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**CBD** – Canabidiol

**TUA** – Transtorno por Uso de Álcool

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**SEC** – Sistema Endocanabinoide

**CB1** – Canabinoide 1

**CB2** – Canabinoide 2

**AEA** – N-araquidonoiletanolamina

**2-AG** – 2-araquidonoilglicerol

**$\Delta^9$ -THC** – Delta-9-tetrahydrocannabinol

**THC** – Tetrahydrocannabinol

**$\Delta^8$ -THC** – Delta-8-tetrahydrocannabinol

**GPCR** – recetor acoplado à proteína G

**SNC** – Sistema nervoso central

**SNP** – Sistema nervoso periférico

**AC** – Adenil-ciclase

**CB1R** – Recetor canabinoide 1

**CB2R** – Recetor canabinoide 2

**GPR55** – Recetor 55 acoplado à proteína G

**GPR18** – Recetor 18 acoplado à proteína G

**TRPV1** – Canal catiónico potencial do recetor transitório

**FAAH** – Amida hidrólase de ácido gordo

**DP** – Doença de Parkinson

**DA** – Doença de Alzheimer

**DHA** – Doença hepática relacionada ao álcool

**LCA** – Lesão cerebral relacionada ao álcool

**SC** – Subcutâneo

**IP** – Intra-peritoneal

**NAc** – núcleo accumbens

**VTA** – Área Tegmental Ventral

**5-HT<sub>1A</sub>** – Recetor de serotonina 1A

**NTX** – Naltrexona

**TSPT** – Transtorno de stress pós-traumático

**AST** – Aspartato aminotransferase sérica

**ATP** – Trifosfato de adenosina

**DAGL** – Diacilglicerol lípase

**GABA** – Ácido gama-aminobutírico

**MAGL** – Monoacilglicerol lípase

**BHE** – Barreira hematoencefálica

**CYP450** – Citocromo P450

**7-OH-CBD** – 7-hidroxicanabidiol

**UE** – União Europeia

**SIDA** – Síndrome da imunodeficiência adquirida

**EMA** – Agência Europeia do Medicamento

**FDA** – Food and Drug Administration

**OMSECDD** – Comité de especialistas em dependência de drogas da organização mundial de saúde

**INFARMED** – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

**AIM** – Autorização de introdução no mercado

**AUE** – Autorização de utilização especial

**ADA** – Adenosina desaminase

**HSC** - células estreladas hepáticas ativadas

## **I. INTRODUÇÃO**

O transtorno por abuso do consumo de álcool é uma doença crónica caracterizada pela incapacidade de controlar ou interromper o consumo, apesar das complicações de saúde e outras consequências adversas. É uma condição com alta prevalência como demonstram vários estudos, estimando-se que, em 2016, 100,4 milhões de pessoas em todo mundo eram afetadas por esta dependência. Desta forma, esta condição é considerada um dos transtornos por uso de substâncias mais comum, representando um importante problema de saúde pública (Burnette *et al.*, 2022).

O abuso de consumo de álcool está associado a mais de 200 doenças em todo o mundo, onde se destacam as doenças cardiovasculares, cancro, cirrose hepática, depressão, transtorno bipolar, entre outros problemas de saúde mental. Dados da OMS estimam que o consumo de álcool é responsável por 7,6% das mortes em homens e 4,0% em mulheres (Burnette *et al.*, 2022).

Em Portugal, o consumo de álcool é considerado um problema de saúde pública, com cerca de 15% da população adulta apresentando sinais de dependência alcoólica. Estudos também mostram que o consumo excessivo de álcool está associado a doenças cardíacas, cancro, problemas mentais e acidentes de trânsito (Breda, 2001). O Grupo de Intervenção em Saúde Alimentar e Nutricional (GISAH), estimou que em 2019, o consumo per capita de álcool com 15 anos ou mais foi de 12,1 litros de álcool puro por ano (19,5l nos homens e 5,6l nas mulheres) (SICAD/CDT, 2020a).

Estudos realizados no ensino superior em Portugal sugerem um consumo elevado de álcool (Coimbra Trigo *et al.*, 2022). Os estudantes universitários são uma população que merece atenção especial no que diz respeito ao consumo de álcool. A nível global, os jovens entre os 20 e 24 anos são tão ou mais propensos a consumir álcool do que a população em geral, o que pode indiciar um pico de prevalência nesta faixa etária.

Em Portugal, o consumo de álcool é superior à média europeia e na faixa etária entre os 15 e os 24 anos, há um aumento da dependência e do risco de consumo elevado. Em 2016, 83,7% dos jovens consumiram álcool, sem diferenças significativas entre os sexos. Recentemente, houve uma alteração do perfil de consumo entre os sexos, com uma tendência para o aumento de consumo entre as mulheres. Os dados disponíveis para a

avaliação dos índices de consumo por idade, sexo e instituições de ensino superior (ES) em Portugal são limitados, tornando a investigação importante, uma vez que o consumo excessivo de álcool pode prejudicar significativamente o desenvolvimento do estudante, que enfrenta novas exigências acadêmicas e sociais. O consumo de bebidas alcoólicas tornou-se uma prática comum entre os jovens nas atividades de integração no ensino superior, frequentemente associado às noites de festa com amigos, onde os jovens buscam os efeitos da embriaguez.

Embora seja um grave problema de saúde pública, o consumo de álcool continua a ser um distúrbio pouco tratado devido à falta de consciencialização sobre as opções de tratamento, relutância em tomar medicamentos e estigma em torno do tratamento (Burnette *et al.*, 2022). Uma das características mais consistentes do abuso de álcool e do alcoolismo é a presença de ansiedade, principalmente associada à abstinência prolongada. A amígdala, uma área subcortical crucial que integra a recompensa e emoções é um substrato regional para a ansiedade associada ao álcool, havendo alguns estudos que demonstram alterações na função endocanabinoide amigdalar, induzidas por drogas (Serrano *et al.*, 2012).

Nos últimos anos, o sistema endocanabinoide (SEC) tem ganho destaque como um potencial alvo no tratamento do consumo abusivo do álcool (Karoly *et al.*, 2020). O SEC é composto por recetores canabinoides, endocanabinoides e enzimas responsáveis pela sua biossíntese e degradação. O seu envolvimento em vários processos fisiológicos é bem conhecido, como a estimulação do apetite, o equilíbrio energético, a modulação da dor, a embriogénese, a pressão arterial, o controlo de náuseas e vômitos, a memória e a resposta imunitária. O papel deste sistema tem sido estudado no contexto da dependência, com o objetivo de ser utilizado como tratamento alternativo e coadjuvante, principalmente no abuso de álcool e opioides (Fraguas-Sanchez *et al.*, 2018).

O SEC é um sistema transmissor de lípidos, consistindo em recetores acoplados à proteína G, CB1 e CB2, além dos endocanabinóides N-araquidonoiletanolamina (anandamida) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), junto com as enzimas envolvidas na sua regulação e metabolismo. Existem evidências que sugerem que os recetores CB1 têm um papel facilitador na preferência e consumo de álcool. Por exemplo, a ativação dos receptores

CB1 aumenta o consumo de etanol, enquanto o uso de antagonista de CB1 diminuem esse consumo (Serrano *et al.*, 2012).

A planta *Cannabis sativa* é a principal fonte de fitocanabinóides, com mais de 100 compostos diferentes identificados, sendo o  $\Delta^9$ - tetrahydrocannabinol (THC) o principal constituinte psicoativo da cannabis e o canabidiol (CBD) o principal constituinte não psicoativo (Crippa *et al.*, 2018). O CBD tem sido amplamente estudado devido à sua potencial eficácia em diversas condições médicas, nomeadamente, propriedades imunomoduladoras, antioxidantes, ansiolíticas e antiepiléticas generalizadas e complexas (De Ternay *et al.*, 2019), dor crónica, espasticidade, inflamação e náusea. (Nona *et al.*, 2019), bem como a promessa clínica de melhorar numerosos sintomas clínicos associados ao transtorno por uso de álcool (TUA)(Karoly *et al.*, 2020).

Vários mecanismos têm sido estudados que sugerem que o canabidiol pode ter efeitos benéficos no contexto da dependência de álcool. Isso inclui o impacto direto nos mecanismos cerebrais subjacentes ao TUA que influenciam o consumo de álcool, bem como nos seus sintomas, através da sua ação no eixo microbiota-intestino-cérebro envolvendo os sistemas digestivo, imunológico e nervoso central (Karoly *et al.*, 2020).

O álcool afeta a atividade de recompensa em várias regiões do cérebro, incluindo o hipocampo, corpo estriado, cerebelo, amígdala e mesencéfalo. O desenvolvimento da dependência do álcool depende, pelo menos em parte, dos efeitos do álcool sobre o sistema límbico de dopamina, que envolve neurónios dopaminérgicos projetando-se da área tegmental ventral (VTA) ao *núcleo accumbens*. O álcool produz os seus efeitos através da interação direta ou indireta com neurotransmissores como dopamina, serotonina (incluído 5HT1A), recetores nicotínicos e outros alvos moleculares como TRPV1 e GPR55 (Karoly *et al.*, 2020).

O canabidiol atua como um modulador alostérico negativo dos recetores CB1 e CB2, bloqueando a captação da anandamida e inibindo a hidrólise enzimática. Além disso, pode interagir com sistemas de sinalização não endocanabinoides incluindo o sistema serotoninérgico e opioide (Burnette *et al.*, 2022).

Estudos recentes indicam que o CBD pode diminuir a motivação e consumo de álcool, bem como comportamentos de recaída, melhorando os sintomas de abstinência em

modelos animais e indivíduos saudáveis. Além disso, demonstrou-se que o CBD é bem tolerado e não interage com os efeitos subjetivos do álcool. Outros estudos sugerem que o CBD pode ser potencialmente eficaz no tratamento do transtorno de consumo de heroína e do abuso de cannabis (Burnette *et al.*, 2022). É importante notar que a maioria das pessoas que consomem álcool também consomem cannabis, que é a droga mais usada (Karoly *et al.*, 2021), devido à tendência crescente de legalização para fins medicinais e recreativos. Além disso, estudos recentes mostram que as concentrações de THC na cannabis dobraram na última década, enquanto o conteúdo de CBD caiu substancialmente para um nível quase indetetável. Este cenário facilita o consumo de cannabis e pode levar ao desenvolvimento de critérios de dependência no contexto do transtorno por uso de cannabis (Navarrete *et al.*, 2021).

O consumo de álcool pode levar ao desenvolvimento de esteatose hepática, que pode evoluir para cirrose e falência hepática, tornando-se uma das principais causas de mortalidade associadas ao abuso no consumo de álcool. No entanto, existem evidências que apontam o canabidiol como um antioxidante que protege o fígado de danos progressivos causados pelo álcool (Yang *et al.*, 2014).

Atualmente, o CBD está a ser avaliado em três ensaios clínicos (NCT03252756, NCT03248167, NCT04205682) como um possível tratamento para o TUA e abstinência alcoólica. Existem evidências pré-clínicas e clínicas em outros transtornos relacionados ao uso de substâncias, sugerindo que o CBD pode ser uma nova terapêutica para o tratamento do transtorno por abuso de álcool (Burnette *et al.*, 2022).

### 1.1 Motivação

Recentemente, o uso terapêutico da canábis tem aumentado significativamente no tratamento de vários problemas de saúde, o que se revelou fundamental na escolha deste tema. Há alguns estudos preliminares relativamente ao uso deste composto no tratamento de adições, como o tabagismo e o abuso de álcool com resultados promissores na redução do consumo e prevenção de recaídas. Como o consumo excessivo de álcool é um problema de saúde pública difícil de tratar, a possibilidade de usar o CBD para tratar reforçou ainda mais a motivação de estudo acerca deste tema.

## 1.2 Objetivos

- Analisar de forma breve o uso terapêutico mais frequente do canabidiol (CBD) em doenças neurodegenerativas, como o Parkinson, e compreender o seu mecanismo de ação.
- Analisar de forma mais aprofundada o uso do CBD no tratamento de adições, com enfoque específico na redução do *craving* por álcool (impulso pelo uso do álcool) e prevenção de recaídas

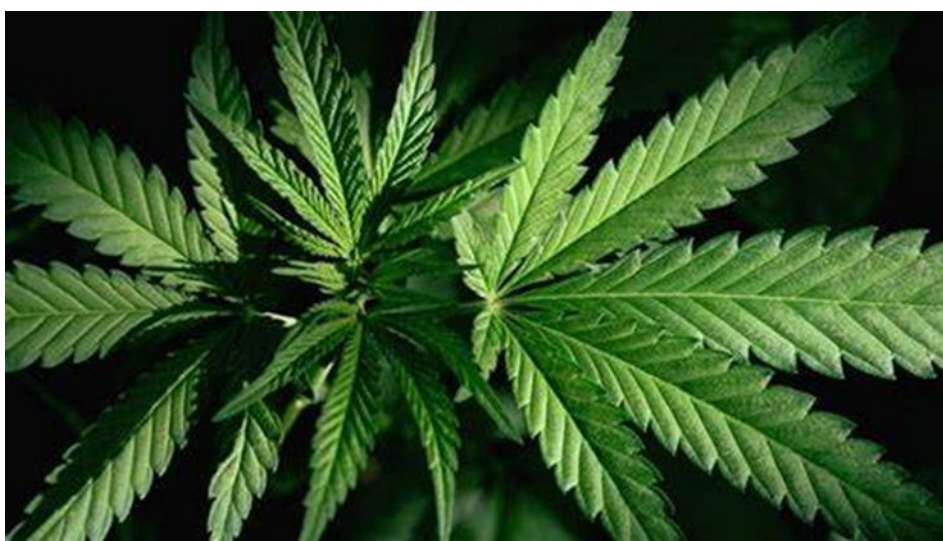
## 1.3 Metodologia

Para a elaborar esta revisão narrativa, foram realizadas buscas em diversas bases de dados científicos, incluindo o PubMed, Science Direct, B-on e Google Académico, utilizando as palavras-chave: “Canabidiol”, “tetrahydrocannabinol”, “canábis medicinal”, “adições” e “álcool”. Os critérios de inclusão incluíram artigos originais e de revisão que abordassem a temática em estudo e que estivessem escritos em língua inglesa, portuguesa e espanhola com acesso à versão completa. Além disso, foi recolhida informação em websites governamentais através do motor de busca “Google”. A pesquisa foi realizada entre novembro de 2022 e junho de 2023.

## **II. PERSPETIVA HISTÓRICA DA CANNABIS**

A planta *Cannabis sativa L.* (cânhamo) tem sido utilizada para fins terapêuticos desde há milhares de anos. A história do seu uso medicinal remonta à antiga China, cerca de 5000 anos atrás, conforme descrito na Pent-ts'Chin, a mais antiga farmacopeia do mundo (Ribeiro, 2014); (Zuardi, 2006). Nessa época, extratos da planta eram usados para tratar uma variedade de condições, incluindo dores musculares, câibras, inflamações, náuseas (Zou *et al.*, 2018), gota, malária, asma (Fraguas-Sanchez *et al.*, 2018), distúrbios intestinais e distúrbios no sistema reprodutor feminino (Ribeiro, 2014). Na Índia a canábida era utilizada para tratar convulsões e enxaquecas (Fraguas-Sanchez *et al.*, 2018), ansiedade, distúrbios do apetite, espasmos, infeções da pele (erisipela) (Zuardi, 2006) e mais recentemente, estudos sugerem que pode ser benéfica no tratamento do alcoolismo (Kalant, 2001).

Na Europa, o uso medicinal da canábida era menos comum, sendo cultivada exclusivamente para obtenção de fibras. No entanto, no início do século XIX, alguns médicos começaram a utilizar a canábida como medicamento, baseando-se nas suas sementes e na homeopatia. A introdução efetiva da canábida medicinal na Europa ocorreu em meados do séc. XIX, com a publicação de cerca de 100 artigos científicos sobre o seu potencial terapêutico (Zuardi, 2006). A partir daí a investigação sobre os compostos presentes na canábida, os canabinoides, tem progredido significativamente.



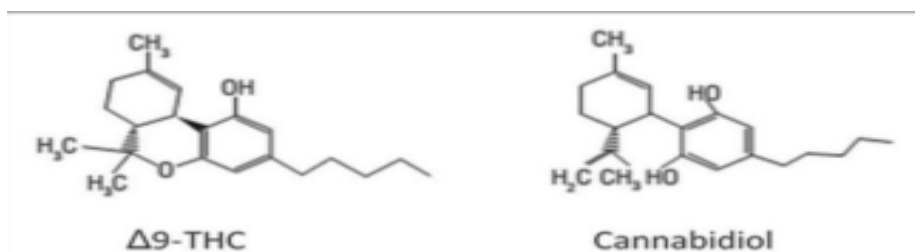
**Figura 1** *Cannabis sativa L.* (cânhamo), é uma planta com propriedades medicinais amplamente estudadas e utilizadas na fitoterapia moderna

A planta *Cannabis sativa L.* é a principal fonte de canabinoides, contendo mais de 100 compostos diferentes (Crippa *et al.*, 2018). Durante muito tempo, foram realizadas tentativas de isolar os constituintes da canábis na sua forma pura e conhecer as suas estruturas químicas, mas essas tentativas não reproduziram os efeitos desejados, devido à elevada quantidade de constituintes com estruturas e propriedades relacionadas na planta o que dificultou a separação dos mesmos (Mechoulam *et al.*, 2013). Com o avanço tecnológico foram desenvolvidas técnicas de separação melhores o que levou à descoberta da estrutura química do THC, o principal constituinte psicoativo da cannabis, na década de 1960 (Mechoulam *et al.*, 2013), sendo este o primeiro composto a ser estudado (Crippa *et al.*, 2018). A disponibilidade do THC despertou grande interesse por parte dos investigadores resultando na publicação de milhares de artigos (Mechoulam *et al.*, 2013).

A planta canábis contém uma variedade de compostos químicos, mas apenas três deles têm efeitos psicoativos, os quais são amplamente usados para fins que não são medicinais. Esses compostos incluem o  $\Delta^9$ -THC (Delta-9-tetrahydrocannabinol),  $\Delta^8$ -THC (Delta-8-tetrahydrocannabinol) e com efeitos menos acentuados o canabinol (CBN) (Kalant, 2001). O principal constituinte não psicoativo é o canabidiol (CBD) (Crippa *et al.*, 2018).

O canabidiol (CBD), é um importante canabinoide vegetal que foi isolado pela primeira vez no final da década de 1930 (Mechoulam *et al.*, 2013). No entanto, durante cerca de 25 anos, não houve muitos avanços na compreensão da sua estrutura química, que só foi esclarecida de forma precisa pelo grupo do professor Raphael Mechoulam, da Universidade Hebraica de Jerusalém em Israel, em 1963 (Crippa *et al.*, 2018).

Após a descoberta, os estudos sobre o CBD foram intensificados no início da década de 1970. Esses estudos revelaram que a atividade do CBD variava entre diferentes extratos de canábis, sugerindo que outros canabinoides, em particular o CBD, podem interferir nos efeitos do  $\Delta^9$ -THC. Com as contribuições de investigadores conclui-se que o CBD produz os seus próprios efeitos farmacológicos, sugerindo que o CBD tem realmente um espectro de ação amplo (Crippa *et al.*, 2018).



**Figura 2** - Estrutura química de Δ<sup>9</sup>-THC e CBD

### III O SISTEMA ENDOCANABINOIDE

#### 3.1 Recetores canabinoides

Recentemente, houve um grande aumento no esforço e intensidade na química medicinal, o que forneceu informações valiosas sobre a ligação e ativação de recetores canabinoides específicos em tecidos biológicos. A investigação farmacológica dos recetores canabinoides foi auxiliada pelo desenvolvimento de antagonistas altamente seletivos para cada recetor. A criação de ratos com recetores canabinoides CB1 ou CB2 modificados geneticamente forneceu ferramentas eficazes para distinguir alvos de agonistas canabinoides e entender melhor as funções potenciais do sistema canabinoide endógeno (Schurman *et al.*, 2020). Isso permite uma compreensão mais profunda dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na regulação da dor, do humor e outras funções biológicas importantes.

Os recetores canabinoides primários são o CB1 (canabinoide tipo 1) e o CB2 (canabinoide tipo 2) (Britch *et al.*, 2020) e fazem parte da família dos recetores acoplados a proteína G (GPCR) (Pertwee, 2008) e à enzima Adenil-ciclase (K. M. Honório, 2006). Estes recetores são acionados por canabinoides endógenos, os endocanabinoides, assim como por THC, outros fitocanabinoides e canabinoides sintéticos (Schurman *et al.*, 2020).

Os recetores canabinoides estão principalmente no cérebro, mas também são encontrados em outras partes do corpo, e a sua ativação pode afetar vários processos fisiológicos, embora em alguns locais os níveis de receptores sejam baixos (Martins, 2018). Inicialmente, acreditava-se que o recetor CB1 estava principalmente no sistema nervoso central (SNC) e, por isso, era considerado um recetor canabinoide cerebral (Mechoulam

*et al.*, 2013). No entanto, estudos recentes mostraram que o CB1 também se encontra em vários órgãos periféricos, embora em alguns locais os níveis de recetores sejam baixos.

Dos recetores acoplados à proteína G (GPCR) no SNC, os recetores CB1 são dos mais abundantes, especialmente no córtex cerebral, nos gânglios da base, no hipocampo e cerebelo, mas ausentes nos centros recetivos do tronco encefálico (Howlett *et al.*, 2017). A sua disposição no SNC está relacionada com o seu papel no controlo da função motora, analgesia (Lu *et al.*, 2017; Karoly *et al.*, 2020), e níveis elevados são encontrados no sistema sensorial e motor revelando extrema importância na motivação e cognição (Mechoulam *et al.*, 2013). Também são encontrados no sistema nervoso periférico (SNP) e no sistema nervoso autónomo (Le Boisselier *et al.*, 2017) e adicionalmente encontrados nos tecidos cardíacos, nos tecidos pulmonares, rim, fígado, intestino delgado, células imunes, baço, timo, sistema reprodutivo, músculos, ossos e pele (Le Boisselier *et al.*, 2017; Lu *et al.*, 2017; Britch *et al.*, 2020).

Acredita-se que um dos papéis fundamentais do CB1 do sistema endocanabinóide é modular a libertação de neurotransmissores, de forma a manter a homeostasia na saúde e na doença, impedindo uma atividade neuronal excessiva do SNC (Pertwee, 2008).

Relativamente ao recetor CB2, inicialmente acreditava-se que este estava apenas em células do sistema imunológico. No entanto, já foi encontrado em todo o SNC particularmente em células da microglia, embora em níveis mais baixos do que o CB1 (Núñez *et al.*, 2004; Van Sickle *et al.*, 2005; Mechoulam *et al.*, 2013). Ele é principalmente encontrado em células imunes (baço, amígdalas, medula óssea e leucócitos) (Núñez *et al.*, 2004) e também no trato gastrointestinal (Britch *et al.*, 2020), fígado, pulmão, testículos e ossos, mas com menor relevância (Howlett *et al.*, 2017). É sugerido que o recetor CB2 faça parte de um sistema de proteção geral, pois há um aumento na expressão de CB2 no SNC e em outros tecidos sob algumas condições patológicas (Pacher *et al.*, 2011). Este recetor é de extrema importância em doenças autoimunes, dependência de drogas, doenças inflamatórias e neurodegenerativas (Zou *et al.*, 2018).

A ativação tanto do CB1 quanto do CB2 inibirá a Adenil ciclase (AC) pois ambos estão acoplados à proteína G, resultando em determinados efeitos. A ativação dos recetores CB1 pode, em alguns casos, levar à ativação da AC, mas nunca por ativação do CB2 (Lu

*et al.*, 2017). De acordo com ensaios clínicos a ativação do recetor CB1 tem resultados benéficos na esclerose múltipla, doenças inflamatórias intestinais, ansiedade, depressão e dor neuropática e inflamatória. O uso de antagonistas deste recetor pode ser benéfico em algumas doenças, como diabetes tipo 2, obesidade, hepatopatias, doença de Alzheimer e nefropatias (Di Marzo, 2018). Alguns estudos mostram que alguns canabinoides sintéticos e endocanabinoides atuam de forma independente dos receptores CB1 e CB2. Também foi demonstrado que existe interação com outros recetores acoplados à proteína G, como o GPR55 e do GPR18 (Baker *et al.*, 2006). No entanto, esses recetores não são classificados como recetores canabinoides, pois não preenchem todos os critérios necessários para serem considerados como tal de acordo com a nomenclatura do IUPHAR. De qual quer forma, esses receptores interagem direta ou indiretamente com os endocanabinoides (Guerrero-Alba *et al.*, 2018). É importante destacar que ainda há muito a ser descoberto sobre o sistema endocanabinoide e seus receptores, e é necessário realizar mais pesquisas para entender completamente suas funções e implicações na saúde.

### 3.2 Endocanabinóides

O sistema endocanabinoide é distinto do sistema neurotransmissor clássico devido à sua propriedade de neurotransmissão retrógrada. Esta propriedade, que permite a neurotransmissão retrógrada, permite diferenciar os neurotransmissores clássicos dos endocanabinoides, devido aos seus locais de libertação e ação, bem como à sua comunicação celular (Schurman *et al.*, 2020). A descoberta de substâncias endógenas, conhecidas como endocanabinoides, que ativam os recetores supracitados, permitiu compreender melhor a função natural dos canabinoides. A clonagem do receptor CB1R em 1992 permitiu a descoberta do seu primeiro agonista endógeno, a N-araquidonoiletanolamina (AEA), também conhecida como anandamida, que é encontrada em áreas do cérebro onde os recetores CB1 são mais abundantes. A anandamida, tal como o  $\Delta^9$ -THC, apresenta maior afinidade para o recetor CB1 do que pelo recetor CB2 e é rapidamente metabolizada pelas amidases demonstrando assim funções ao nível cerebral como a cognição e a memória. O facto da AEA não produzir totalmente os efeitos induzidos pelo THC levou á descoberta de outro endocanabinoide, o 2-glicerol araquidonil (2-AG). Apesar da existência de derivados do ácido araquidónico e de outros péptidos que interagem com o receptor CB1R, os estudos concentram-se essencialmente nestes dois endocanabinoides que apresentam propriedades distintas (Zou *et al.*, 2018). A

AEA é sintetizada a partir de precursores de fosfolípidos de membrana (Legare *et al.*, 2022). É um agonista parcial de alta afinidade do receptor CB1R e do receptor CBR2 em grandes concentrações nanomolares, sendo um potente agonista parcial do recetor 55 acoplado à proteína G (GPR55) e um agonista total de baixa afinidade no canal de cálcio do canal catiónico potencial do recetor transitório (TRPV1) (Zou *et al.*, 2018; Legare *et al.*, 2022). O 2-AG, o endocanabinoide mais abundante, é sintetizado a partir de fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (Legare *et al.*, 2022). É um agonista total em ambos os recetores com afinidade moderada a baixa (Zou *et al.*, 2018) sendo mesmo mais eficaz nos recetores CB1, CB2 E GPR55 do que o AEA (Legare *et al.*, 2022).

O aspeto mais importante da estrutura e função dos endocanabinoides é que, ao contrário da sinalização tradicional dos neurotransmissores (que são libertados dos terminais pré-sinápticos e atuam nos neurónios pós-sinápticos, de acordo com (Schurman *et al.*, 2020), os endocanabinoides são sintetizados pelas células-alvo (ou pelas células de suporte adjacentes, como glia e astrócitos) e libertados como neuromoduladores (são libertados pelos neurónios pós-sinápticos e viajam na direcção contrária através da fenda sináptica para atuar nos recetores pré-sinápticos, de acordo com (Schurman *et al.*, 2020) com o objectivo de inibir a atividade pré-sináptica (Legare *et al.*, 2022). O sistema endocanabinoide (SEC) está envolvido em diversos processos homeostáticos e fisiológicos tais como a modulação da libertação de neurotransmissores, neuroprotecção, percepção da dor, regulação imunológica e gastrointestinal e funções hepáticas (Károly *et al.*, 2020).

Outra propriedade que distingue a neurotransmissão clássica é a especificidade de sinalização. Enquanto na neurotransmissão clássica a ativação diferencial das vias de sinalização é alcançada através da ligação a subtipos distintos de receptores por um único neurotransmissor, os endocanabinóides produzem seletividade funcional nos receptores CB1 e CB2. A presença e ação dos ligantes nestes recetores são componentes-chave do sistema endocanabinoide (Schurman *et al.*, 2020).

### 3.3 Canabidiol e o seu mecanismo de ação

A uso de canabidiol (CBD) tem aumentado significativamente nos últimos anos devido à sua ampla variedade de aplicações terapêuticas. Devido ao seu perfil de segurança elevado e o facto de ser um composto não psicoativo, é, sem dúvida o canabinoide mais

atraente do ponto de vista farmacológico, com efeitos relatados em diversos modelos patológicos (Pisanti *et al.*, 2017). Alguns estudos têm relatado o seu potencial anticonvulsivante, anti-inflamatório, analgésico, antipsicótico, ansiolítico (Brutlag *et al.*, 2018), antiemético, e no tratamento de distúrbios autoimunes como, esclerose múltipla, artrite, esquizofrenia (Pisanti *et al.*, 2017; Greb *et al.*, 2018).

O canabidiol apresenta baixa afinidade pelos recetores canabinóides, não produzindo os efeitos típicos característicos do THC, como hipoalgesia, hipotermia, catalepsia e diminuição da atividade motora. Além disso, é capaz de antagonizar as ações de agonistas dos recetores CB1 e CB2 em concentrações nanomolares, inferiores às resultantes da sua afinidade com esses recetores (Kicman *et al.*, 2020). Embora o CBD não tenha propriedades agonistas dos recetores CB1 e CB2, alguns dos seus efeitos são inibidos por antagonistas/agonistas inversos desses recetores. Foi comprovado que o CBD é um agonista inverso do recetor CB2 (Thomas *et al.*, 2007). Algumas revisões sugerem que os efeitos do CBD no CB1R são, principalmente, efeitos indiretos, sendo um dos mecanismos propostos a modulação alostérica negativa (Britch *et al.*, 2020), que foi relatada em vários estudos *in vitro* (Laprairie *et al.*, 2015; Tham *et al.*, 2019; Chesney *et al.*, 2020). Os moduladores alostéricos têm potencial no tratamento de doenças do SNP e evitam os efeitos adversos associados à activação ortostérica ou ao antagonismo do recetor CB1 (Pisanti *et al.*, 2017). O CBD tem um efeito indireto, uma vez que a sua administração revelou um aumento da concentração de anandamida e 2-araquidonoilglicerol. Os mecanismos deste efeito podem incluir a diminuição da degradação e captação intracelular de endocanabinoides. Outro mecanismo indireto proposto é a inibição da amida hidrolase de ácidos gordos (FAAH), resultando num aumento da concentração de anandamida (Britch *et al.*, 2020). Relativamente ao receptor CB2R, estudos sugerem que o CBD atua como um agonista de baixa afinidade em preparações de ligação ao recetor (McPartland *et al.*, 2015).

Além da exposição direta a vários recetores, o CBD também pode exercer efeitos de forma indirecta, aumentando a concentração de compostos biologicamente ativos. Por exemplo, o CBD inibe a captação de adenosina, timidina, serotonina, glutamato, ácido  $\gamma$ -aminobutírico, noradrenalina e dopamina. Além disso, pode afetar de forma ampla a formação de uma série de mediadores derivados do ácido araquidónico e endocanabinoides (Kicman *et al.*, 2020).

### 3.4 O canabidiol e o seu uso medicinal

O sistema endocanabinoide é composto por endocanabinoides, os recetores canabinoides e enzimas responsáveis pela sua biossíntese e degradação destes compostos. Devido ao seu potencial alvo terapêutico em inúmeras condições patológicas, o SEC tem despertado crescente interesse científico (Fraguas-Sanchez *et al.*, 2018). Alguns estudos sugerem que a regulação dos níveis de endocanabinoides pode estar relacionada com a patogénese de várias doenças neurológicas, como a doença de Parkinson (DP), doença Alzheimer, esclerose múltipla (EM), ansiedade, transtorno por uso de opioides e outras (Crippa *et al.*, 2018; Fraguas-Sanchez *et al.*, 2018; Legare *et al.*, 2022).

**Tabela 1** Visão geral dos efeitos farmacológicos do CBD (adaptado de (Pisanti *et al.*, 2017))

<b>Doença</b>	<b>Efeitos</b>
<b>Doença de Alzheimer</b>	Anti-inflamatório; antioxidante.
<b>Doença de Parkinson</b>	Atenuação do comprometimento dopaminérgico; neuroprotecção; redução da agitação, pesadelo e comportamento agressivo.
<b>Epilepsia</b>	Redução da frequência de convulsões em crianças e adultos com epilepsia resistente ao tratamento.
<b>Ansiedade</b>	Redução da ansiedade social em pacientes.
<b>Depressão</b>	Efeito antidepressivo em modelo genético de roedores de depressão.
<b>Cancro</b>	Ações anti-proliferativas e anti-invasivas em uma grande variedade de tipos de cancro.
<b>Doenças cardiovasculares</b>	Tamanho reduzido do infarte através de propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias in vitro e in vivo.
<b>Complicações diabéticas</b>	Atenuação da fibrose e disfunção miocardia.

### 3.4.1 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa progressiva que afecta os neurónios dopaminérgicos da substância negra (Legare *et al.*, 2022). O ECS apresenta uma elevada expressão em determinadas regiões dos gânglios basais e desempenha um papel fundamental na regulação da motricidade. Estudos têm examinado o ECS e identificado a sua ativação como estando associada à inibição da motricidade. A atuação do ECS nessa área tem sido objeto de intensa investigação, com vista ao entendimento dos mecanismos subjacentes à sua ação. Estudos realizados com amostras de cérebro *post-mortem* de pacientes com a doença de Parkinson mostraram uma redução da expressão de recetores CB1 em algumas zonas dos gânglios da base, o que contribui para a doença de Parkinson, enquanto noutras zonas do cérebro, a expressão de CB1R permaneceu inalterada (Fraguas-Sanchez *et al.*, 2018). Foi demonstrado que os canabinoides atuam através dos receptores CB1R para controlar a dopamina e outros neurotransmissores, o que oferece benefícios terapêuticos para pacientes com esta doença (Legare *et al.*, 2022).

### 3.4.2 Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma forma de demência que leva a uma degeneração progressiva e irreversível de várias funções cognitivas, incluindo memória, atenção, concentração, linguagem e pensamento. Esta degeneração resulta em alterações comportamentais, de personalidade e na capacidade funcional da pessoa, dificultando a sua capacidade de realizar as suas atividades diárias.

Estudos realizados com amostras de cérebro de pacientes com DA analisaram a expressão de componentes do SEC nessas amostras. Em áreas cerebrais que apresentam alta densidade de placas amiloides, foi observada uma expressão regulada dos componentes FAAH e CB2 em células da glia associadas a essas placas, com atividade elevada de FAAH e densidade de CB1R inalterada nas suas proximidades (Pisanti *et al.*, 2017; Fraguas-Sanchez *et al.*, 2018). No entanto, posteriormente, verificou-se que a expressão de CBR1 está reduzida em pacientes com DA, enquanto a expressão de CB2R está aumentada em tecidos cerebrais de pacientes com a doença.

Além dos agonistas dos recetores canabinoides, o CBD, que se liga a estes recetores com afinidade baixa, tem-se revelado benéfico na DA. Em estudos clínicos, o CBD foi administrado por via intra-peritoneal em doses de 2,5 ou 10 mg/kg/dia durante 7 dias, resultando na redução da neuro-inflamação. Doses mais elevadas também foram eficazes em reverter os défices cognitivos, e a exposição a longo prazo preveniu défices de reconhecimento social.

Em conclusão, os resultados sugerem que o ECS, especialmente os recetores CB2R, estão envolvidos na neuropatologia da DA e que a manipulação desses recetores pode ser útil na melhoria dos sintomas da doença (Fraguas-Sanchez *et al.*, 2018).

### 3.4.3 Epilepsia

A epilepsia é uma doença neurológica que afeta o sistema nervoso central. É caracterizada por, pelo menos, dois episódios de convulsões que não estão relacionados com a abstinência alcoólica, hipoglicémia, problemas cardíacos ou outras causas.

A abstinência alcoólica é a condição resultante da interrupção ou redução significativa do consumo de álcool, que pode levar a sintomas físicos e psicológicos desagradáveis, incluindo convulsões. Por isso, é importante esclarecer que a presença de convulsões durante a abstinência alcoólica não é considerada epilepsia. Estudos sugerem que os canabinóides podem atuar como agentes neuroprotetores e reduzir as respostas inflamatórias em pacientes com epilepsia (Legare *et al.*, 2022).

O papel do sistema endocanabinóide na proteção contra a excitotoxicidade tem sido objecto de intensos estudos, sendo considerado um alvo potencial para o tratamento de doenças neurodegenerativas caracterizadas por eventos excitatórios. Embora o mecanismo preciso pelo qual os canabinoides controlam as convulsões ainda não tenha sido completamente compreendido, evidências *in vitro* e *in vivo* apontam para a presença de efeitos anticonvulsivantes do CBD (Fernandez-Ruiz *et al.*, 2013; Pisanti *et al.*, 2017). Num ensaio patrocinado pela GW Pharmaceuticals, avaliou-se a suplementação de CBD ao tratamento antiepiléptico em crianças e jovens adultos que apresentavam resistência aos tratamentos convencionais. O CBD foi administrado oralmente a uma dose de 2,5 mg/kg/dia, e os resultados indicaram que ele foi eficaz na redução da frequência de convulsões, apresentando ainda um perfil de segurança satisfatório (Pisanti *et al.*, 2017).

Em outro estudo, pacientes resistentes ao tratamento receberam doses orais de CBD como terapia adicional aos medicamentos antiepiléticos atuais, durante um período de 3 meses. Neste estudo, houve uma taxa de resposta aproximada de 50% e uma redução na frequência semanal de convulsões em pouco menos de 50% (Legare *et al.*, 2022).

#### **IV. A ADIÇÃO AO ÁLCOOL E A OUTRAS SUBSTÂNCIAS**

A adição ao álcool constitui um grave problema de saúde pública que tem impacto significativo na saúde física e mental, além de estar associado a diversas doenças crônicas, lesões e morte. Estimativas indicam que o álcool está associado a um elevado nº de mortes tanto nos Estados Unidos, com aproximadamente 88000 mortes, como a nível global, com cerca de 3,3 milhões de mortes (Nona *et al.*, 2019; Karoly *et al.*, 2020). De acordo com o INE, em 2019, Portugal registou 2.507 óbitos devido a doenças atribuíveis ao consumo de álcool, sendo o segundo valor mais elevado dos últimos sete anos, representando cerca de 2,2% da mortalidade total no país (SICAD/CDT, 2020b).

O álcool é um poderoso modulador do sistema imunológico, amplificando a inflamação hepática induzida pelo álcool e estimulando as células do sistema imunitário, como monócitos, macrófagos e linfócitos T, que, por sua vez, desencadeiam a libertação de citocinas pró-inflamatórias (Turna *et al.*, 2019). Indivíduos com TUA apresentam um consumo recorrente de álcool, aumentando o risco de desenvolver a doença hepática alcoólica (DHA) e a lesão cerebral alcoólica (LCA). Para lidar com esses efeitos, os efeitos anti-inflamatórios do CBD podem ser benéficos. O stress oxidativo também desempenha um papel demonstrado na potencialização dos danos relacionados ao álcool, os quais podem ser aliviados pelas propriedades antioxidantes do CBD (Turna *et al.*, 2019).

A doença hepática alcoólica (DHA) é uma condição hepática progressiva causada pelo consumo excessivo de álcool. Caracteriza-se pelo acúmulo de gordura no fígado (esteatose) e, eventualmente, pela perda celular progressiva, fibrose e insuficiência hepática (cirrose). A cirrose hepática grave é um fator de risco para o desenvolvimento do cancro hepático e é responsável por 493.300 mortes por ano. O objetivo principal do tratamento da DHA é prevenir a progressão da esteatose para a cirrose, geralmente através da interrupção ou redução significativa do consumo do álcool (De Ternay *et al.*, 2019). A cirrose hepática também pode levar a complicações como a encefalopatia hepática, a

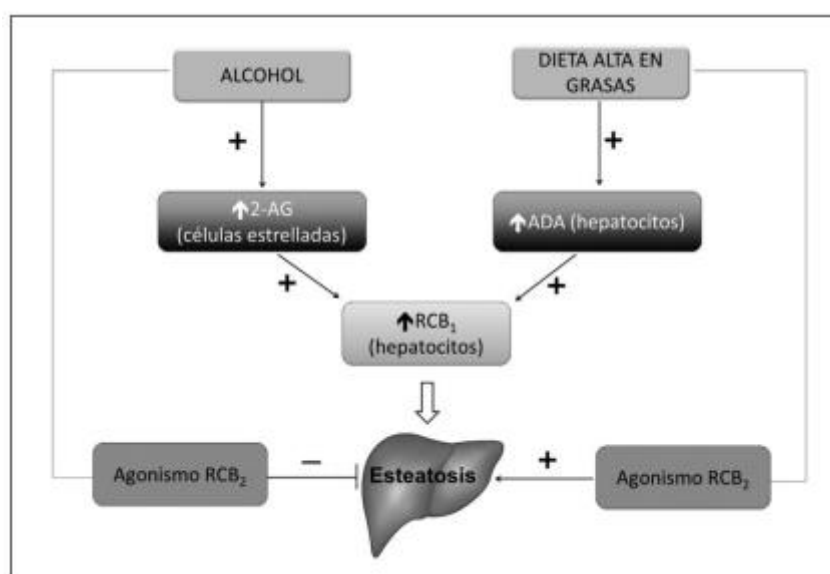
depressão hepática por hipotensão portal e o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (Valenzuela, 2014).

No caso da lesão cerebral alcoólica (LCA), o consumo excessivo de álcool resulta na redução do volume da substância cinzenta (que contém os corpos neuronais) e da espessura cortical (camada externa do cérebro responsável pelas funções cognitivas), bem como ao aumento do volume ventricular cerebral. As funções cognitivas, como funções executivas, memória de trabalho, memória a longo prazo e reconhecimento de emoções também são afetadas. Estudos em modelos animais sugerem que o etanol (EtOH) interage com o sistema endocanabinoide (SEC) através dos receptores CB1R nas sinapses GABAérgicas da amígdala, diminuindo os efeitos do etanol na amígdala central de ratos. O etanol também inibe intermitentemente a sinalização endocanabinóide no estriado dorso-lateral. Estes dados sugerem que o álcool e o SEC têm efeitos antagónicos. Por outro lado, o etanol também aumenta os níveis de endocanabinóides no hipocampo e neurónios (Karoly *et al.*, 2020).

Relativamente às interações comportamentais potenciais entre o álcool e o SEC, é importante destacar a presença concentrada de receptores CB1R em regiões cerebrais críticas relacionadas ao desenvolvimento e manutenção do TUA. A actividade do CB1R nestas áreas afeta o consumo de álcool e a libertação de dopamina induzida pelo álcool. Estudos em modelos animais demonstraram que a administração de antagonistas dos CB1R resultou numa diminuição do consumo de álcool. Assim, sugere-se que o CBD possa mitigar os sintomas do transtorno, diminuindo a motivação para consumir álcool (Karoly *et al.*, 2020). Além disso, tanto a LCA como a DHA estão relacionadas a processos inflamatórios provocados pelo consumo do álcool, como evidenciado por estudos anteriores (De Ternay *et al.*, 2019).

As interações entre o álcool e o sistema endocanabinoide também desempenham um papel na esteatose hepática, uma condição fisiopatológica que envolve alterações no sistema endocanabinoide hepático. Normalmente os recetores canabinóides são pouco expressos no fígado, com baixos níveis de CB1R nos hepatócitos e células endoteliais, e de CB2R nas células de Kupffer. No entanto, em casos de dano hepático variável, observa-se um aumento da expressão de CB1R nos hepatócitos, miofibroblastos e células endoteliais, e de CB2R nas células de Kupffer e miofibroblastos (Valenzuela, 2014).

Estudos recentes sugerem que tanto a doença crônica como a aguda provocadas pela exposição ao álcool, têm efeitos indiretos no SEC, particularmente através do CB1R (Karoly *et al.*, 2020). A ativação do recetor CB1R estimula a expressão de fatores lipogénicos nos hepatócitos, aumentando a síntese de ácidos gordos e a acumulação anormal de triglicéridos. A atividade do CB2R na função hepática é controversa, pois, embora a sua estimulação tenha um efeito protetor na doença hepática alcoólica, mas, por outro lado, também pode potencializar o desenvolvimento de esteatose hepática em modelos experimentais de obesidade induzida pela dieta (Figura 3) (Valenzuela, 2014).



**Figura 3** - Efeitos opostos do agonismo do CB2R ( Adaptado de (Valenzuela, 2014))

Por outro lado, é proposto que a ativação do receptor CB2R pode ser uma nova abordagem terapêutica promissora no tratamento de doenças hepáticas relacionadas com o abuso de álcool. Efetivamente, o tratamento com um agonista de CB2R mostrou melhorar a resposta de regeneração em casos de lesão hepática aguda, reduzindo a fibrose num modelo de cirrose em ratos JWH-133 (Valenzuela, 2014). Além disso, estudos em ratos expostos ao álcool apresentaram uma exacerbada esteatose hepática exacerbada, enquanto aqueles tratados com o agonista de CB2R não desenvolveram esteatose hepática (Valenzuela, 2014). Adicionalmente, observou-se um aumento da concentração de 2-AG (2-araquidonilglicerol) em hepatócitos e em células estreladas, bem como um aumento de ADA (adenosina desaminase) em células endoteliais e de Kupffer, em resposta ao dano hepático agudo ou crônico (Valenzuela, 2014). Essas alterações indicam a ativação desses

mecanismos de sinalização como parte da resposta do organismo ao dano hepático. Compreender o papel desses mediadores e sua interação com o sistema endocanabinoide e adenosinérgico pode abrir caminho para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas visando modular a resposta inflamatória e promover a regeneração hepática

Atualmente, os medicamentos disponíveis para reduzir o consumo de álcool e a abstinência alcoólica são insuficientes, o que justifica a procura de novas abordagens terapêuticas (Rolland *et al.*, 2016; Soyka *et al.*, 2017). No entanto, até ao momento, apenas quatro medicamentos foram aprovados pelo FDA e EMA para o tratamento do transtorno por uso de álcool. São eles:

1. Naltrexona: Atenua a atividade opióide induzida pelo álcool no sistema dopaminérgico mesolímbico;
2. Nalmefeno: antagonista no receptor opióide delta e agonista parcial do receptor opióide kappa;
3. Acamprosato: Atua no sistema glutamatérgico como um co-agonista parcial do receptor do ácido N-metil-D-aspartico (NMDA);
4. Dissulfuram: Inibidor da aldeído desidrogenase que bloqueia o metabolismo do álcool, aumentando a concentração de acetaldeído) (Navarrete *et al.*, 2021; Burnette *et al.*, 2022).

#### 4.1 Uso de canabidiol na redução de consumo de álcool

O CBD é uma substância que apresenta várias ações neuroquímicas, e é conhecido por não causar intoxicação ou dependência. Além disso, o CBD é bem tolerado tanto em humanos como em animais, apresentando um perfil favorável de efeitos adversos (Nona *et al.*, 2019).

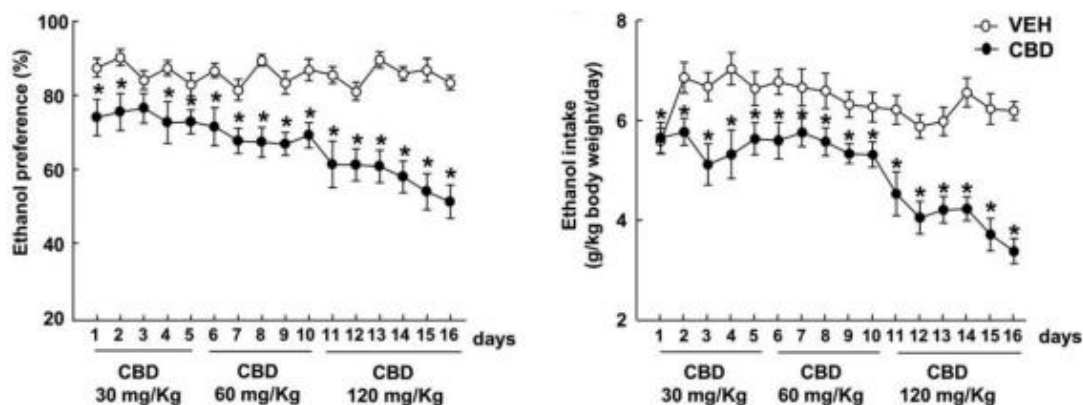
Estudos pré-clínicos e clínicos têm mostrado que o CBD pode ter um potencial terapêutico no abuso e dependência de substâncias, reduzindo a intoxicação por opiáceos e auxiliando na prevenção de recaídas (Hurd *et al.*, 2015; Prud'homme *et al.*, 2015).

No entanto, é importante salientar que a maioria dos dados disponíveis nessa área resulta de estudos em modelos animais, uma vez que os estudos em seres humanos ainda são escassos e estão ainda em estágios iniciais. Especificamente em relação ao álcool, o CBD

tem demonstrado reduzir as propriedades reforçadoras do álcool, a motivação para beber, além de diminuir a ansiedade, a impulsividade e a reintegração, relacionadas a estímulos e stress (Karoly *et al.*, 2021). Os estudos pré-clínicos sobre os efeitos do CBD em relação ao álcool enquadram-se em três categorias amplas: consumo e motivação para o consumo de álcool, recaída e abstinência, e proteção contra lesões hepáticas induzidas pelo álcool (Nona *et al.*, 2019).

Os primeiros estudos em seres humanos, realizados há mais de 40 anos, investigaram os efeitos combinados do álcool e do CBD no desempenho cognitivo e motor. No entanto, nenhum destes estudos testou diretamente os efeitos do CBD no consumo de álcool. Esses estudos demonstraram que o CBD afeta o desempenho cognitivo e motor quando combinado com o álcool (Karoly *et al.*, 2021). Com base em observações que indicam uma possível associação entre o canabidiol e a redução do consumo de álcool, a motivação para beber e recaída, bem como na redução dos níveis de ansiedade e impulsividade, tem havido um aumento significativo na realização de estudos com o objetivo de explorar esses efeitos (De Ternay *et al.*, 2019; Karoly *et al.*, 2021). No entanto, os efeitos a longo prazo do CBD na ansiedade e impulsividade induzidas pelo álcool precisam de uma investigação mais aprofundada (Balachandran *et al.*, 2021).

Um estudo conduzido por Adrián Viudez-Martínez e colegas (2018) revelou que o canabidiol, administrado por via intraperitoneal em doses crescentes (30, 60 e 120 mg/kg) reduziu o consumo de etanol, a ingestão e a recaída (Viudez-Martinez *et al.*, 2018; De Ternay *et al.*, 2019). O uso de CBD foi associado a alterações na expressão genética de alvos-chave no núcleo accumbens (NAc), uma região do cérebro envolvida na via de recompensa, prazer e impulsividade. Essas alterações incluem uma diminuição da expressão dos receptores GPR55 e CB1, enquanto a expressão do receptor CB2R foi aumentada. Também foi observada uma diminuição da expressão do gene que codifica a tirosina hidroxilase (TH), uma enzima fundamental na síntese de dopamina, na área tegmental ventral (VTA) (Viudez-Martinez *et al.*, 2018; De Ternay *et al.*, 2019). Além disso, foi observado uma redução na expressão do receptor 5-HT<sub>1A</sub> no núcleo dorsal após o tratamento com CBD (De Ternay *et al.*, 2019).



**Figura 4** - Avaliação da preferência e consumo de álcool (adaptado de (Viudez-Martinez *et al.*, 2018).

Esses resultados indicam que o tratamento com canabidiol pode ser benéfico devido às suas propriedades ansiolíticas. O CBD atua como um agonista dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>, contribuindo para a redução do consumo de álcool (Viudez-Martinez *et al.*, 2018; Nona *et al.*, 2019; Balachandran *et al.*, 2021). Estudos mostraram que o CBD, tanto isoladamente como em combinação com naltrexona, reduziu a expressão do gene 5-HT<sub>1A</sub>, enquanto a naltrexona isoladamente não teve efeito significativo. Isso sugere que a mudança na expressão gênica é atribuível principalmente ao CBD (Viudez-Martinez *et al.*, 2018; Nona *et al.*, 2019).

Outro estudo, realizado por Filev e colegas (2017) avaliou a capacidade do CBD em bloquear a expressão de sensibilização locomotora (resposta locomotora aumentada) induzida pelo álcool. A sensibilização locomotora é um modelo de neuroplasticidade induzida por drogas que reflete a transição do uso de drogas para o abuso, através do aumento na motivação e influência comportamental. Neste estudo, verificou-se que o CBD por si só, não alterou a linha de base de locomoção, mas isso não indica ausência de efeito no desenvolvimento da sensibilização (Nona *et al.*, 2019; Balachandran *et al.*, 2021). Além disso, o CBD reduziu os níveis de álcool no sangue, sugerindo que o momento e a dose da administração de canabidiol podem influenciar a farmacocinética do álcool (Balachandran *et al.*, 2021).

**Tabela 2** |Estudos clínicos em modelos animais foram conduzidos para avaliar o potencial terapêutico do CBD no tratamento do transtorno do uso de álcool (adaptado de (Navarrete *et al.*, 2021))

Tratamento	Doses, via administração.	de	Indivíduos	Resultados principais
<b>CBD</b>	30, 60, 120 mg/kg ip; 30 mg/kg/dia sc (libertação controlada).	morganhos	(M)	Diminuição do consumo e preferência por etanol;  Diminuição da motivação para o consumo de etanol;  Diminuição de recaídas.
<b>CBD</b>	15 mg/kg/dia durante 7 dias.	Ratos Wistar	(M)	Reintegração induzida e diminuição do nível de impulsividade em ratos com dependência.
<b>CBD</b>	20 mg/kg/dia sc libertação controlada + 0.7 mg/kg NTX po	morganhos		Diminuição da motivação para consumo de etanol (CBD + NTX)

Estes resultados sugerem que o CBD pode ser benéfico no tratamento do TUA devido às suas propriedades moduladoras. Estudos pré-clínicos sugerem que o sistema endocanabinoide, em particular o receptor CB1, desempenha um papel importante nas propriedades motivacionais do álcool. Foi observado que o bloqueio do recetor CB1 suprime o consumo de álcool em ratos (Lei Wang, 2003; Turna *et al.*, 2019; Garcia-Gutierrez *et al.*, 2022), e pode prevenir o aumento do consumo de álcool causado pela ativação do recetor CB1 (Colombo *et al.*, 2002; Turna *et al.*, 2019). Como o CBD pode diminuir a atividade do recetor CB1 através da modulação alostérica negativa, isso reforça a ideia de que o CBD pode ser um tratamento promissor para o TUA.

Um estudo realizado por Maccioni e colegas (2022), utilizou modelos animais para examinar vários aspectos do TUA e os efeitos do CBD. Os resultados indicaram que o CBD pode atenuar diversos comportamentos relacionados ao álcool, como a procura, o consumo e a autoadministração num modelo de consumo excessivo de álcool. Além disso, foi observado que o CBD possui efeitos ansiolíticos significativos, o que pode contribuir para a redução do consumo de álcool. Os resultados sugerem que os efeitos ansiolíticos do CBD podem substituir os efeitos do álcool, diminuindo a urgência na procura e consumo de álcool, resultando na redução na autoadministração de álcool.

Maccioni e colegas (2022) também sugerem que, além do sistema endocanabinoide, o CBD interage com diversos sistemas de sinalização que contribuem para mediar os seus múltiplos efeitos farmacológicos. Esses sistemas incluem o potencial de recetor transitório do canal de anquirina, o potencial de recetor transitório de canais vanilóides tipo 1 e 2, o recetor de adenosina A<sub>2A</sub> e o recetor 55 acoplado à proteína G. Muitos desses sistemas de sinalização fazem parte do substrato neural que medeia os efeitos centrais do álcool e a sua ativação ou bloqueio farmacológico. Dessa forma, os autores sugerem que a diminuição da autoadministração de álcool observada no estudo pode ser atribuída à soma de várias ações diferentes do CBD em diferentes alvos moleculares.

No entanto, um estudo recente realizado por Moore *et al.* (2023) examinou o efeito do tratamento agudo e crónico com CBD puro no consumo excessivo de álcool em modelos animais. Os resultados mostraram que o CBD puro não reduziu significativamente o consumo de álcool nem causou alterações comportamentais após o tratamento. Esses resultados destacam a complexidade do CBD e a importância de continuar a investigação para entender os seus efeitos específicos.

Além disso, Gasparyam e colegas (2023) realizaram um estudo sobre a ação do CBD em casos que até agora não haviam sido abordados e que revelam ser de extrema importância. Este estudo aborda os distúrbios neuropsiquiátricos relacionados com o consumo excessivo de álcool durante a gravidez e a lactação. Os tratamentos disponíveis são limitados e não conseguem reparar os danos causados pelo álcool. Os resultados sugerem que a administração crónica de CBD pode reparar as alterações emocionais e cognitivas observadas em modelos animais. No entanto, mais estudos são necessários para explorar a real implicação do mecanismo de ação do CBD neste contexto.

A investigação sobre os compostos da cannabis, como o THC e o CBD, tem sido amplamente estudada. Enquanto o THC é conhecido pelos seus efeitos psicoativos e associado a efeitos cognitivos adversos, o CBD exibe esses efeitos negativos. Estes compostos apresentam diferentes efeitos farmacológicos e agem de maneira diferente no sistema nervoso periférico. É importante notar que o CBD não está associado aos efeitos cognitivos adversos observados com o THC.

Estudos que investigam a coadministração de CBD e THC indicam que o CBD pode neutralizar alguns dos efeitos intoxicantes do THC, além de mitigar os efeitos ansiogénicos associados ao THC (Karoly *et al.*, 2021). No que se refere ao álcool, o THC produz efeitos sinérgicos significativos, independentemente do pré-tratamento com canabinol ou CBD (Turna *et al.*, 2019).

O CBD possui propriedades antioxidantes que podem contribuir para a sua capacidade neuroprotetora, destacando-se o seu papel como agonista de recetores específicos (5-HT<sub>1A</sub>R e, A<sub>2A</sub>R) e a sua capacidade de inibir a desativação da anandamida, facilitando assim a neurotransmissão endocanabinóide (Nona *et al.*, 2019). Isso sugere que o CBD pode atenuar o consumo excessivo de álcool e potencialmente proteger contra certos efeitos nocivos do álcool, como danos no fígado e no cérebro (Balachandran *et al.*, 2021)

O consumo crónico de álcool representa uma das principais causas de doença hepática em todo o mundo. A gravidade dessa doença varia desde formas leves e reversíveis, como o fígado gorduroso (esteato-hepatite) até formas mais graves, incluindo hepatite, cirrose e até insuficiência hepática. O stress oxidativo e a inflamação são factores importantes implicados na indução de lesões hepáticas relacionadas ao consumo de álcool, sendo a esteato-hepatite uma delas. Com base em evidências existentes, o CBD surge como uma potencial terapia farmacológica devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes.

Estudos pré-clínicos, como o produzido por Turna *et al.* em 2019, examinaram os efeitos do CBD na esteatose hepática induzida pelo álcool. Dado que o sistema endocanabinóide desempenha um papel importante na função hepática, os resultados apresentados acerca das capacidades protetoras do CBD não surpreendem. A ativação do recetor CB1 promove a resposta inflamatória e a lesões hepáticas, enquanto a ativação do recetor CB2 reduz a inflamação e as lesões hepáticas. Desta forma, o CBD interrompe os mecanismos diretamente envolvidos no início e progressão da lesão hepática induzida pelo consumo

de álcool, incluindo a resposta pró-inflamatória, o metabolismo lipídico, a produção de espécies reativas do oxigênio e as vias de apoptose/morte celular (Nona *et al.*, 2019).

Outro estudo demonstrou que a administração de CBD por injeção, realizada 30 minutos antes da compulsão para consumir álcool, protegeu o fígado contra lesões hepáticas. Essa proteção foi observada através da redução de vários marcadores de lesão hepática e stress oxidativo (Balachandran *et al.*, 2021). Estudos em modelos animais demonstraram a capacidade do CBD em reduzir significativamente a esteatose e a fibrose hepática, causadas pelo consumo excessivo e crônico de álcool, devido às suas propriedades antioxidantes, imunomoduladoras e de regulação metabólica lipídica. Notavelmente, o CBD desencadeia a ativação de uma resposta ao stress do retículo endoplasmático, resultando na morte seletiva de células estreladas hepáticas ativadas (HSC) que desempenham um papel importante no desenvolvimento e progressão da cirrose hepática (De Ternay *et al.*, 2019).

Num outro estudo, Yang e colegas (2014) demonstraram que o CBD pode reduzir o dano hepático induzido pelo álcool (Yang *et al.*, 2014; De Ternay *et al.*, 2019). Neste estudo, o canabidiol impediu o aumento da aspartato aminotransferase (AST), um marcador de lesão hepática, e reduziu de forma significativa os níveis de triglicerídeos (TG) hepáticos (Yang *et al.*, 2014; De Ternay *et al.*, 2019). Experiências mostraram que o CBD estimula a autofagia, um mecanismo de proteção das células do fígado contra a doença hepática alcoólica (Yang *et al.*, 2014; Nona *et al.*, 2019). Em particular, existem evidências que indicam que a estimulação da autofagia diminui o stress oxidativo dos hepatócitos e a acumulação de gordura, permitindo a remoção de mitocôndrias danificadas e gotículas lipídicas dos hepatócitos. O etanol diminui a autofagia, sendo que o CBD previne a inibição da autofagia mediada pelo álcool *in vivo* (Yang *et al.*, 2014). Além disso, o CBD reverteu completamente a diminuição de 60% nos níveis de ATP hepático, indicativa de lesão bioenergética hepática, causada pelo consumo de álcool. Adicionalmente, o CBD também atenuou significativamente o aumento de 60% nos níveis de triglicerídeos hepáticos induzidos pela alimentação forçada (Yang *et al.*, 2014; De Ternay *et al.*, 2019).

Estes estudos evidenciam que o CBD parece ter propriedades terapêuticas valiosas para danos hepáticos induzidos pelo álcool, por meio de múltiplos mecanismos, como a redução do stress oxidativo, a modulação da inflamação, a morte de células estreladas

ativadas responsáveis pela fibrose, a estimulação da autofagia e a redução da acumulação de lípidos responsáveis pela fibrose e, a esteatose.

O consumo excessivo de álcool pode dar origem à neurodegeneração, que é considerada uma causa hipotética das deficiências cognitivas e comportamentais observadas no alcoolismo (Turna *et al.*, 2019). Estudos anteriores revelaram que o álcool é responsável por danos neuronais em áreas específicas do cérebro, como o lobo frontal, parte do sistema límbico e o cerebelo, induzindo mediadores neuroinflamatórios e/ou stress oxidativo responsáveis por essas consequências (De Ternay *et al.*, 2019; Turna *et al.*, 2019; Karoly *et al.*, 2020). Além disso o álcool causa múltiplos déficits cognitivos, incluindo a disfunção de memória executiva (De Ternay *et al.*, 2019; Karoly *et al.*, 2020). Assim, tratamentos que visem a regeneração cerebral ou compostos com capacidades neuroprotetoras são promissoras, pois concentram-se num novo alvo terapêutico. Como referido anteriormente, as propriedades neuroprotetoras, imunomoduladores e antioxidantes do CBD podem prevenir ou aliviar alguns danos cerebrais relacionados ao álcool (De Ternay *et al.*, 2019; Karoly *et al.*, 2020).

Liput e colegas (2013) observaram que a concentração plasmática de CBD para alcançar um efeito neuroprotetor é de aproximadamente 100 mg/ml. O canabidiol reduziu significativamente a morte celular induzida pelo etanol nas células granulares do hipocampo e células piramidais corticais entorrinais (Liput *et al.*, 2013; Turna *et al.*, 2019). Além disso, demonstrou ter um efeito antioxidante comparável ao hidroxitolueno butilado e ao tocoferol, o que diminuiu significativamente a morte neuronal induzida pelo álcool após compulsão e exposição crónica ao álcool, possivelmente através de propriedades imunomoduladoras envolvendo a regulação do sistema adenosinérgico cerebral. (De Ternay *et al.*, 2019; Karoly *et al.*, 2020).

Foram identificados três estudos que examinaram os efeitos do consumo concomitante de álcool e CBD na função cognitiva em indivíduos saudáveis. Em todas as condições, o álcool foi associado a efeitos psicoativos detetáveis e decréscimos significativos no desempenho motor e cognitivo (Consroe P, 1979; Turna *et al.*, 2019). Assim, a coadministração de CBD não afetou a intoxicação alcoólica. Em outro estudo, os testes de função cognitiva e motora revelaram que todos os déficits observados estavam relacionados ao álcool, enquanto o CBD era essencialmente inativo (Belgrave BE, 1979;

Turna *et al.*, 2019). Por último, outro estudo avaliou os efeitos do uso concomitante de CBD e THC em comparação com o CBD sozinho, evidenciando que apenas o THC produziu declínios sinérgicos significativos, sem efeitos de interação com o CBD (Bird KD, 1980; Turna *et al.*, 2019).

Também é importante notar que o CBD apresenta baixa disponibilidade oral (aproximadamente 6%) e baixa solubilidade em água. A administração tópica de CBD fornece níveis plasmáticos de CBD mais constantes porque os géis transdérmicos contornam o efeito do metabolismo inicial do fígado (Liput *et al.*, 2013; Viudez-Martinez *et al.*, 2018). Além disso, a administração ip de CBD apresenta maior biodisponibilidade quando comparada à administração oral (650% maior no plasma e 530% no cérebro) (Viudez-Martinez *et al.*, 2018). No entanto, esta opção é limitada na prática diária e, portanto, outras vias de administração do CBD merecem mais exploração.

Em relação á distribuição, os canabinoides são rapidamente distribuídos em órgãos bem vascularizados, como pulmões, coração, cérebro e fígado, com subseqüente equilíbrio em tecidos menos vascularizados. A distribuição pode ser afetada pelo tamanho e composição corporal, e por estados de doença que influenciam a permeabilidade das barreiras. Com o uso crónico, os canabinoides podem acumular-se nos tecidos adiposos. A libertação e redistribuição (por exemplo, no contexto de perda de peso) podem resultar na persistência da atividade canabinoide por várias semanas após administração (Lucas *et al.*, 2018).

Estes estudos pré-clínicos fornecem evidências promissoras do potencial do CBD como ferramenta terapêutica no tratamento do TUA, devido à sua eficácia em vários aspetos da doença, como consumo, motivação, recaída, ansiedade e impulsividade (De Ternay *et al.*, 2019). Recentemente, foram iniciados estudos clínicos com base nos dados pré-clínicos mencionados. Em 2019, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego foi iniciado nos Estados Unidos (NCT03252756) para avaliar os efeitos do tratamento prolongado com CBD. No mesmo ano, outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, também começou nos Estados Unidos para determinar se o CBD é eficaz no tratamento de TUA em indivíduos com TUA moderado a grave e transtorno de stress pós-traumático (TSPT) (NCT03248167). Por fim, foi iniciado outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para investigar a eficácia e a

tolerabilidade do CBD no tratamento dos sintomas de abstinência alcoólica em pacientes internados na Austrália (NCT04205682) (Navarrete *et al.*, 2021). No entanto, até ao momento nenhum resultado foi ainda publicado.

#### 4.1.2 Abstinência alcoólica e recaída

Frequentemente, a tentativa de eliminar sintomas desagradáveis de abstinência, como a suscetibilidade ao stress, o desejo por contextos relacionados às drogas e a ansiedade elevada, pode ser o gatilho para a recaída (Gonzalez-Cuevas *et al.*, 2018; Viudez-Martinez *et al.*, 2018; Turna *et al.*, 2019). Melhorar esses sintomas é, portanto, um aspeto importante do tratamento. A abstinência da exposição crónica ao álcool está associada a alterações no SEC que parecem depender tanto da natureza da exposição quanto da duração da abstinência (Serrano *et al.*, 2012).

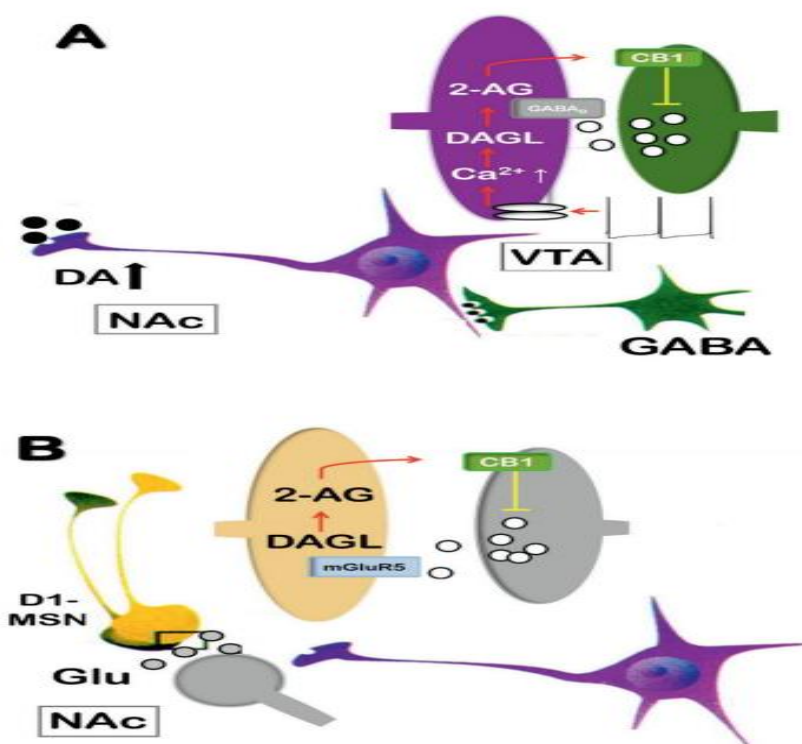
Dois estudos examinaram os efeitos do CBD na abstinência alcoólica e nos comportamentos relacionados à recaída (Gonzalez-Cuevas *et al.*, 2018; Viudez-Martinez *et al.*, 2018; Nona *et al.*, 2019). Uma das consequências graves da abstinência alcoólica são as convulsões induzidas. Estes estudos demonstraram que o CBD administrado por via intraperitoneal foi eficaz na abolição dessas convulsões, e, quando aplicado de forma transdérmica, reduziu significativamente os níveis de ansiedade, conduzindo a uma redução substancial da impulsividade. Embora os efeitos a longo prazo do CBD no consumo de álcool, ansiedade e impulsividade induzidas devam ser mais explorados, estes estudos, sugerem que o CBD pode melhorar alguns sintomas agudos relacionados com a abstinência (Viudez-Martinez *et al.*, 2018; Nona *et al.*, 2019).

Um estudo abordou a reintegração, após o término do tratamento e mostrou que, permaneceu atenuada até cinco meses (Gonzalez-Cuevas *et al.*, 2018; Nona *et al.*, 2019), embora os níveis de CBD no plasma e no cérebro tenham permanecido detetáveis por apenas três dias (Gonzalez-Cuevas *et al.*, 2018). O tratamento com CBD não produziu sedação nem alterou a atividade locomotora espontânea (Nona *et al.*, 2019; Turna *et al.*, 2019). Além disso, este estudo evidenciou também a redução da ansiedade experimental e a prevenção do desenvolvimento de alta impulsividade. Os resultados fornecem evidências potenciais do papel do CBD na prevenção de recaídas em duas dimensões: ações benéficas em vários estados de vulnerabilidade e efeitos duradouros com apenas um breve tratamento (Gonzalez-Cuevas *et al.*, 2018).

Estudos pré-clínicos foram realizados para testar os efeitos do CBD no consumo ou autoadministração de álcool e nos processos associados à recaída e dependência. Um desses estudos, examinou os efeitos do CBD quando combinado com naltrexona, resultando numa redução significativa da autoadministração de álcool, superior ao obtido apenas com a administração de CBD (Viudez-Martinez *et al.*, 2018; Turna *et al.*, 2019). Algumas evidências mais convincentes sobre a capacidade terapêutica do CBD derivam de modelos animais de dependência e recaída. Num estudo em que a reintegração foi provocada pela exposição a estímulos ambientais (como o olfato e a audição), o CBD reduziu a procura induzida pelo contexto. Além disso, a redução da procura permaneceu significativamente reduzida até 138 dias após a interrupção do CBD, reduzindo também a ansiedade experimental (Gonzalez-Cuevas *et al.*, 2018; Turna *et al.*, 2019).

Outro estudo, referido anteriormente, testou o efeito do CBD em modelos animais de sensibilização locomotora (Filev *et al.*, 2017). O aumento progressivo da atividade locomotora tem um efeito duradouro e está relacionado temporalmente com alterações morfológicas e neuroquímicas no sistema mesolímbico e nos núcleos encefálicos (Vanderschuren *et al.*, 2010; Turna *et al.*, 2019). O CBD não atenua a sensibilização locomotora induzida pelo álcool (Filev *et al.*, 2017; Turna *et al.*, 2019).

Finalmente, foram identificados dois mecanismos dependentes dos endocanabinóides que estão envolvidos na mediação de respostas pela procura de álcool, como representado na figura 5 (Spanagel, 2020).



**Figura 5** - Mecanismos de recompensa

O mecanismo ilustrado na figura 5A refere-se à desinibição dos neurónios dopaminérgicos localizados na área tegmental ventral (VTA), resultante da ativação dos recetores CB1. Após a exposição ao etanol, esses neurónios mudam para o modo de disparo fásico, caracterizado por aumentos transitórios rápidos dos níveis de dopamina. Esse evento elétrico promove o aumento dos níveis intracelulares de cálcio, o que resulta na ativação da diacilglicerol lípase (DAGL) e na síntese subsequente de 2-araquidonil glicerol (2-AG). Este último, é libertado pós-sinápticamente e age retrogradamente nos recetores CB1 dos neurónios GABAérgicos, levando a uma inibição da libertação do GABA e, conseqüentemente, à desinibição dos neurónios dopaminérgicos, que promove ainda mais o disparo neuronal. O bloqueio dos recetores GABA ou CB1 pode inibir a recidiva através deste mecanismo. No outro mecanismo representado na figura 5B, envolve a ativação induzida por glutamato do recetor de glutamato 5 (mGluR5), que leva á síntese de DAGL e 2-AG. Este último é libertado e ativa retrogradamente os recetores CB1 acoplados a Gi/o para inibir a libertação adicional de glutamato. O bloqueio dos recetores mGluR5 ou CB1 inibe a procura natural pelo álcool ou drogas (Spanagel, 2020).

Um estudo recente avaliou os efeitos da abstinência aguda (curto prazo) e reiterada (longo prazo) na expressão de mRNA de enzimas relacionadas ao 2-AG e aos recetores CB1 e CB2. Observou-se que, em relação às enzimas relacionadas com o 2-AG, não ocorreram alterações significativas após 6h de abstinência, mas foi observada uma redução

significativa de 25% nos níveis de mRNA da monoacilglicerol lípase (MAGL) após 24h de abstinência em ratos expostos intermitentemente ao etanol. Em relação à expressão de mRNA da diacilglicerol lípase (DAGL), não houve efeito geral do etanol na expressão de mRNA após 6 ou 24 horas de abstinência, mas houve um efeito significativo do padrão de exposição após 6h de abstinência, embora sem interação com o etanol. Relativamente aos recetores canabinoides, a expressão de mRNA do recetor CB1 foi significativamente alterada em função da exposição ao álcool após 6h de abstinência, mas não foi significativa após 24 horas. Em relação ao recetor CB2, não foram observadas alterações significativas após 6 horas de abstinência, mas houve influência significativa após 24 horas de abstinência na exposição ao etanol (Serrano *et al.*, 2012).

#### 4.2 Interações medicamentosas e contraindicações do uso de CBD

A ocorrência de interações medicamentosas pode afetar a absorção, distribuição e eliminação de fármacos, podendo resultar em modificações nas concentrações plasmáticas dos mesmos. Quando o canabidiol é coadministrado com outros fármacos, pode interferir na farmacocinética desses fármacos e, por sua vez, a sua própria farmacocinética pode ser afetada por eles (Graham *et al.*, 2022).

Um mecanismo comum de interação entre fármacos é a indução ou inibição de enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos, como as enzimas do citocromo P450, como a CYP3A4, uma enzima que oxida medicamentos, toxinas, alimentos e xenobióticos, geralmente inativando-as facilitando a sua eliminação. A inibição do CYP3A4, que é responsável pelo metabolismo de cerca de 25% dos medicamentos normalmente utilizados, pode aumentar as concentrações séricas de macrólidos, bloqueadores dos canais de cálcio, benzodiazepínicos, ciclosporina, sildenafil, anti-histamínicos, haloperidol, antirretrovirais e algumas estatinas (Balachandran *et al.*, 2021; Graham *et al.*, 2022). Por outro lado, a CYP3A4 leva a uma degradação mais lenta do CBD, resultando em níveis mais elevados e prolongados de CBD, que são farmacologicamente ativos por um período maior. Em contraste, o fenobarbital, rifampicina, carbamazepina e fenitoína são indutores da CYP3A4, diminuindo a biodisponibilidade do CBD (Balachandran *et al.*, 2021). (Graham *et al.*, 2022).

A interação do canabidiol CBD com antidepressivos tem suscitado interesse devido à possibilidade de administração simultânea desses medicamentos. A CYP2D6 é

responsável pelo metabolismo de muitos antidepressivos e a inibição dessa enzima tem o potencial de aumentar as concentrações séricas de inibidores seletivos de recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, betabloqueadores e opioides como a codeína e oxicodona (Balachandran *et al.*, 2021).

A administração conjunta de CBD com outros medicamentos depressores do sistema nervoso central pode resultar em interações farmacodinâmicas e a toxicidade cardíaca, manifestada por meio de hipertensão e taquicardia com agentes simpaticomiméticos. Pacientes idosos são considerados vulneráveis e podem beneficiar-se dos potenciais efeitos sintomáticos e paliativos dos canabinoides, mas também podem estar mais suscetíveis a maior risco de efeitos adversos dos canabinoides.

Num estudo de caso envolvendo um paciente com epilepsia tratado com CBD, observou-se a necessidade de reduzir a dose de varfarina (medicamento anticoagulante sanguíneo) em 30% para manter os valores terapêuticos da razão normalizada internacional (RNI), devido ao risco aumentado de sangramento excessivo como efeito adverso. O CBD também tem o potencial de afetar o metabolismo da ciclosporina, um medicamento imunossupressor, o que pode resultar num aumento dos níveis sanguíneos de ciclosporina e, conseqüentemente, intensificar os seus efeitos tóxicos. Além disso, é necessário um cuidado adicional ao utilizar o CBD em combinação com medicamentos com potencial para causar lesão hepática, como é o caso do paracetamol. Nestes casos, é recomendado o uso de doses reduzidas de CBD em pacientes com insuficiência hepática. Outros estudos também indicam que o CBD apresenta interações com zonisamida e eslicarbazepina, o que pode levar a uma acumulação desses medicamentos no sangue, tornando necessária a monitorização cuidada dos seus níveis dessas substâncias (Balachandran *et al.*, 2021).

## **V. LEGISLAÇÃO ATUAL ACERCA DO SEU USO**

O uso de canábis para fins medicinais remonta ao ano 2700 a.C. No entanto, devido às propriedades psicoativas de alguns dos seus compostos, surgiram algumas restrições e proibições em relação ao seu uso no século XX. Contudo, devido aos benefícios que a *cannabis sativa* apresenta, algumas nações começaram a mudar a sua abordagem e a descriminalizar o seu uso, inclusive para fins recreativos. A partir dos anos 1970, pacientes começaram a utilizar canábis para aliviar sintomas relacionados com cancro e SIDA, aumentando o interesse na sua utilização (Pertwee, 2008).

A regulamentação de medicamentos na Europa baseia-se numa rede de 50 autoridades reguladoras de medicamentos em 31 países do Espaço Económico Europeu (EEE) que inclui a Noruega, Liechtenstein, Islândia e os 28 Estados-Membros da União Europeia (UE). Este sistema garante uma regulamentação consistente de produtos farmacêuticos em toda a UE. Atualmente, muitos países da União Europeia autorizam ou planeiam autorizar o uso medicinal de canábis sob alguma forma. Israel (2001), Holanda (2003), Suíça (2011), República Checa (2013), Austrália (2016) e Alemanha (2017), legislaram o uso médico de canábis sob condições específicas.

Embora muitos governos permitam o uso de plantas para fins medicinais, apenas alguns medicamentos foram submetidos a rigorosos testes de eficácia e segurança e, por isso, foram aprovados pela FDA ou EMA. O Dronabinol (Marinol®), administrado por via oral, foi aprovado pela FDA em 1985 para o tratamento da anorexia e perda de peso em pacientes com SIDA e para náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, sendo também aprovado pela EMA. A Nabilona (Cesamet™), um canabinoide sintético administrado por via oral foi aprovado pela FDA e EMA para o tratamento de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. O Rimonabant (Acomplia®) é um potente antagonista sintético do recetor CB1 comercializado na Europa entre 2006 e 2009 para controlar peso, dislipidemia e diabetes tipo II. No entanto, devido aos seus graves efeitos adversos, como depressão, tendências suicidas e infeções do trato respiratório superior, o medicamento foi retirado pela EMA em 2009. O nabiximols (Sativex®), é um spray bucal que contém quantidades iguais de  $\Delta^9$ -THC e CBD, foi aprovado na Europa em 2010 para o tratamento da espasticidade, efeitos adversos mais comuns incluem tonturas, fadiga, visão turva, constipação, diminuição ou aumento do apetite e depressão. O canabidiol (Epidiolex®) é uma solução 98% pura de CBD, foi submetido a extensos estudos de toxicologia e foi aprovado em 2018 pela FDA e EMA para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet em pacientes pediátricos. Os efeitos adversos mais comuns incluem toxicidade hepatocelular, diminuição do apetite, diarreia, sonolência e fadiga (Legare *et al.*, 2022).

Em junho de 2018, o Comité de Especialistas em Dependência de Drogas da Organização Mundial de Saúde (OMSECDD) realizou uma revisão crítica do canabidiol, dedicando uma sessão especial à canábis. Como resultado, o comité, recomendou que as preparações consideradas como CBD puro, que não possuem propriedades psicoativas e não foram

relatados casos de dependência ou abuso, não sejam colocadas sob o controlo internacional de drogas (Drugs *et al.*, 2019).

Em Portugal, a utilização legal de preparações, medicamentos e substâncias à base da planta de canábis para fins medicinais nomeadamente a prescrição e dispensa foi estabelecida pelo decreto de Lei nº 33/2018, de 18 de julho. Esta lei estabelece os princípios e objetivos respeitantes à prescrição, dispensa, detenção e transporte, investigação científica, regulação e supervisão. Além disso, é necessário definir e enquadrar o cultivo, produção, extração e fabrico, comércio, importação e exportação, venda e entrega de medicamentos, bem como a sua colocação no mercado.

O INFARMED através do Decreto-Lei nº 33/2018 divulgou uma lista que inclui as indicações terapêuticas adequadas para medicamentos, preparações e substâncias à base de canábis para uso humano, tais como a espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinhal medula, náuseas e vômitos associados a quimioterapia, dor crónica, estimulação do apetite nos cuidados paliativos de pacientes com SIDA ou doentes sujeitos a tratamentos oncológicos, síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, síndrome de Gilles de la Tourette e, por último, glaucoma resistente à terapêutica, como é o caso do Tilray Flôr Seca THC 18 (INFARMED, 2019). Em agosto de 2018, o Sativex®, composto por  $\Delta^9$ -THC e CBD, foi aprovado (INFARMED, 2019), sendo utilizado em doentes com esclerose múltipla que apresentem espasticidade muscular moderada a grave persistente durante pelo menos 12 meses e cuja terapêutica não apresente resultados positivos quanto ao alívio adequado dos sintomas (Legare *et al.*, 2022).

Por último, nos casos de patologias graves, como cancro terminal e doenças neurodegenerativas resistentes à terapêutica convencional, existe um mecanismo legal que permite o acesso a medicamentos não comercializados em Portugal designado por Autorização de Utilização Especial (AUE), após aprovação pela entidade reguladora do país e mediante prescrição médica (Drugs *et al.*, 2019).

## **VI. CONCLUSÃO**

A doença hepática alcoólica é caracterizada pela desregulação metabólica, aumento do stress oxidativo, inflamação e acumulação de gordura no fígado, podendo progredir para cirrose ou carcinoma hepatocelular. O consumo crónico de álcool é a sua principal causa, apesar dos avanços significativos na compreensão deste problema que ocorreram nos últimos anos. Contudo, as opções terapêuticas continuam a ser bastante limitadas (Wang *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, tem-se desenvolvido um conhecimento mais aprofundado da ação dos canabinoides e o sistema endocanabinoide (SEC) no processamento de recompensas e no desenvolvimento de comportamentos aditivos. Este conhecimento fornece uma base para a intervenção farmacológica ou genética no SEC, seja através do bloqueio dos recetores CB1/CB2 ou da inibição das enzimas sintetizadoras de endocanabinoides, com o objetivo de reduzir o desejo por drogas e subsequente recaída (Spanagel, 2020).

O objetivo desta revisão foi avaliar a viabilidade do CBD como uma nova terapia no tratamento do consumo excessivo de álcool (TUA) (Turna *et al.*, 2019). O uso experimental do CBD, um composto não psicoativo da planta de cânabis, tem demonstrado efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (Wang *et al.*, 2017), bem como propriedades ansiolíticas, antiepiléticas, antipsicóticas entre outros efeitos (Crippa *et al.*, 2018). O CBD foi capaz de reduzir a motivação para o consumo de álcool, a recaída e a quantidade de álcool ingerida em modelos animais. Além disso, o CBD reduziu o dano hepático induzido pelo álcool, reduzindo a fibrose hepática através das suas propriedades imunomoduladoras e antioxidantes, a estimulação da autofagia e a regulação da acumulação de lípidos no fígado. Por último, o CBD também atuou como agente neuroprotetor, diminuindo os danos neuronais induzidos pelo álcool, prevenindo o comprometimento cognitivo e motor.

No entanto, a maioria destes resultados promissores é proveniente de estudos em modelos animais, com poucos estudos em humanos. Atualmente, apenas três estudos em humanos estão a decorrer, nos quais o CBD é administrado versus placebo, com o objetivo de reduzir o consumo geral de álcool. O CBD também demonstrou reduzir a ansiedade e a dor crónica, o que constitui uma vantagem significativa em indivíduos com este

transtorno e melhorando a qualidade de vida. Dado que o álcool induz uma variedade de efeitos nocivos, como a miocardite ou vários tipos de cancro, o CBD deve ser investigado tanto em animais como em humanos nestas patologias. No geral, o CBD mostra ser um composto seguro e não tóxico, o que é de extrema importância em pacientes com TUA (De Ternay *et al.*, 2019). Evidências de estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que o CBD, sózinho ou em combinação, por exemplo, com a naltrexona, em estratégias de tratamento utilizadas na dependência de drogas ou alcoolismo, pode representar uma opção terapêutica potencial para melhorar o processo de desabitação de pacientes dependentes (Navarrete *et al.*, 2021). Outros estudos mostraram que a abstinência da exposição crónica ao álcool está associada a alterações no sistema endocanabinoide amigdalár que parecem depender tanto da natureza da exposição, quanto da duração da abstinência. As abstinências repetidas foram associadas a alterações na expressão de genes relacionados com o sistema endocanabinoide como o FAAH (enzima degradação da anandamida), MAGL (enzima degradação do 2-AG). Por outro lado, a abstinência singular deve-se a interrupções relacionadas à expressão de anandamida (Serrano *et al.*, 2012). O CBD demonstrou um efeito favorável no comportamento impulsivo em modelos animais, pois acredita-se que o controlo do impulso diminuído desempenha um papel significativo na natureza da recaída do TUA. Embora o mecanismo pelo qual o CBD provoca esses efeitos não seja claro, parece impedir o restabelecimento da procura pelo álcool em contextos que desencadeiam a recaída além de limitar os fatores de risco associados à recaída (Turna *et al.*, 2019). Outra questão importante são as interações medicamentosas, especialmente quando se considera a prescrição de CBD. Muitas vezes, o CBD é associado a tratamentos com medicamentos convencionais no tratamento da epilepsia e depressão, e o potencial de interações medicamentosas pode ter várias consequências para a saúde (Huestis *et al.*, 2019).

Dada a escassez de estudos em humanos sobre os efeitos do CBD em resultados relacionados com o álcool, identificam-se lacunas que devem ser abordadas em estudos futuros para caracterizar as ações do CBD e explorar o seu potencial terapêutico para problemas relacionados ao álcool. Assim, torna-se crucial replicar não apenas os estudos pré-clínicos existentes, mas também, realizar mais testes pré-clínicos em relação aos danos em órgãos induzidos pelo álcool (Nona *et al.*, 2019).

Além disso, é improvável que a dose efetiva de CBD observada em modelos animais seja diretamente extrapolada para seres humanos, uma vez que a relação dose-efeito do CBD depende do tipo de efeito, o que não é sempre linear (De Ternay *et al.*, 2019). Realizar estudos em humanos em estágios específicos do ciclo de dependência de álcool é fundamental, incluindo estudos que examinem os efeitos do CBD na doença hepática alcoólica, dano cerebral e comprometimento neuro-cognitivo. Adicionalmente, esses estudos serão importantes para estabelecer a dose ideal de CBD, a formulação, a via de administração, o regime de tratamento e a farmacocinética (Nona *et al.*, 2019).

Em última análise, um conhecimento aprofundado baseado nesses estudos proporcionará uma compreensão abrangente dos medicamentos à base de canabidiol, permitindo uma prescrição mais informada, vantajosa, segura e ideal (Balachandran *et al.*, 2021).

## VII. BIBLIOGRAFIA

- Baker, D. *et al.* (2006). In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci*, 27(1), pp. 1-4.
- Balachandran, P., Elsohly, M. e Hill, K. P. (2021). Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. *J Gen Intern Med*, 36(7), pp. 2074-2084.
- Belgrave BE, B. K., Chesher GB, Jackson DM, Lubble KE, Starmer GA, Teo RKC (1979). O efeito do canabidiol, sozinho e em combinação com etanol, no desempenho humano. *Psychopharmacology*, 64, pp. 243-246.
- Bird KD, B. T., Chesher GB, Jackson DM, Starmer GA, Teo RKC (1980). Intercanabinóides e interações canabinóides-etanol e seus efeitos no desempenho humano. *Psychopharmacology*, 71, pp. 181-188.
- Breda, M. L. I. M. s. d. M. J. C. B. J. o. J. (2001). Álcool e problemas ligados ao álcool em Portugal.
- Britch, S. C., Babalonis, S. e Walsh, S. L. (2020). Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology*, 238(1), pp. 9-28.
- Brutlag, A. e Hommerding, H. (2018). Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 48(6), pp. 1087-1102.
- Burnette, E. M. *et al.* (2022). Novel Agents for the Pharmacological Treatment of Alcohol Use Disorder. *Drugs*, 82(3), pp. 251-274.
- Chesney, E. *et al.* (2020). Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*, 45(11), pp. 1799-1806.
- Coimbra Trigo, A. e Santiago, L. M. (2022). [Alcohol Drinking in Higher Education Students from Coimbra and the Impact of Academic Festivities]. *Acta Med Port*, 35(4), pp. 249-256.
- Colombo, G. *et al.* (2002). Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol-preferring sP rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 159(2), pp. 181-187.
- Consroe P, C. E., Zwicker AP, Lacerda LA (1979). Interação de canabidiol e álcool em humanos. *Psicofármaco*, 66, pp. 45-50.
- Crippa, J. A. *et al.* (2018). Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Frontiers in Immunology*, 9, pp.
- De Ternay, J. *et al.* (2019). Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain. *Front Pharmacol*, 10, pp. 627.
- Di Marzo, V. (2018). New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nat Rev Drug Discov*, 17(9), pp. 623-639.
- Drugs, E. M. C. f. e Addiction, D. (2019). *Medical use of cannabis and cannabinoids : questions and answers for policymaking*. Publications Office.
- Fernandez-Ruiz, J. *et al.* (2013). Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol*, 75(2), pp. 323-333.
- Filev, R. *et al.* (2017). THC inhibits the expression of ethanol-induced locomotor sensitization in mice. *Alcohol*, 65, pp. 31-35.
- Fraguas-Sanchez, A. I. e Torres-Suarez, A. I. (2018). Medical Use of Cannabinoids. *Drugs*, 78(16), pp. 1665-1703.

- Garcia-Gutierrez, M. S. *et al.* (2022). Role of Cannabinoid CB2 Receptor in Alcohol Use Disorders: From Animal to Human Studies. *Int J Mol Sci*, 23(11), pp.
- Gonzalez-Cuevas, G. *et al.* (2018). Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use: preclinical proof of principle. *Neuropsychopharmacology*, 43(10), pp. 2036-2045.
- Graham, M. *et al.* (2022). Cannabidiol drug interaction considerations for prescribers and pharmacists. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 15(12), pp. 1383-1397.
- Greb, A. e Puschner, B. (2018). Cannabinoid treats as adjunctive therapy for pets: gaps in our knowledge. *Toxicology Communications*, 2(1), pp. 10-14.
- Guerrero-Alba, R. *et al.* (2018). Some Prospective Alternatives for Treating Pain: The Endocannabinoid System and Its Putative Receptors GPR18 and GPR55. *Front Pharmacol*, 9, pp. 1496.
- Howlett, A. C. e Abood, M. E. (2017). CB(1) and CB(2) Receptor Pharmacology. *Adv Pharmacol*, 80, pp. 169-206.
- Huestis, M. A. *et al.* (2019). Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*, 17(10), pp. 974-989.
- Hurd, Y. L. *et al.* (2015). Early Phase in the Development of Cannabidiol as a Treatment for Addiction: Opioid Relapse Takes Initial Center Stage. *Neurotherapeutics*, 12(4), pp. 807-815.
- INFARMED (2019). Lista das indicações terapêuticas aprovadas para as preparações e substâncias à base da planta da canábis.
- K. M. Honório, A. A., and A. B. F. Da Silva (2006). “*Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa*”. Quim Nova.
- Kalant, H. (2001). Medicinal use of cannabis: history and current status. *Pain Res Manag*, 6(2), pp. 80-91.
- Karoly, H. C. *et al.* (2021). THC and CBD effects on alcohol use among alcohol and cannabis co-users. *Psychol Addict Behav*, 35(6), pp. 749-759.
- Karoly, H. C. *et al.* (2020). Cannabinoids and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Emerging Effects of Cannabidiol and Potential Applications to Alcohol Use Disorders. *Alcohol Clin Exp Res*, 44(2), pp. 340-353.
- Kicman, A. e Toczek, M. (2020). The Effects of Cannabidiol, a Non-Intoxicating Compound of Cannabis, on the Cardiovascular System in Health and Disease. *Int J Mol Sci*, 21(18), pp.
- Laprairie, R. B. *et al.* (2015). Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*, 172(20), pp. 4790-4805.
- Le Boisselier, R. *et al.* (2017). Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther*, 101(2), pp. 220-229.
- Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M. e Vrana, K. E. (2022). Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*, 107(3-4), pp. 131-149.
- Lei Wang, J. L., Judith Harvey-White, Andreas Zimme, and George Kunos (2003). Endocannabinoid signaling via cannabinoid receptor 1 is involved in ethanol preference and its age-dependent decline in mice. *PNAS* 100, pp. 1393-1398.
- Liput, D. J. *et al.* (2013). Transdermal delivery of cannabidiol attenuates binge alcohol-induced neurodegeneration in a rodent model of an alcohol use disorder. *Pharmacol Biochem Behav*, 111, pp. 120-127.
- Lu, Y. e Anderson, H. D. (2017). Cannabinoid signaling in health and disease. *Can J Physiol Pharmacol*, 95(4), pp. 311-327.

- Lucas, C. J., Galettis, P. e Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*, 84(11), pp. 2477-2482.
- Martins, A. P. (2018). Utilização de Canábis com Fins Terapêuticos.
- McPartland, J. M. *et al.* (2015). Are cannabidiol and Delta(9) -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol*, 172(3), pp. 737-753.
- Mechoulam, R. e Parker, L. A. (2013). The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol*, 64, pp. 21-47.
- Navarrete, F. *et al.* (2021). Role of Cannabidiol in the Therapeutic Intervention for Substance Use Disorders. *Front Pharmacol*, 12, pp. 626010.
- Nona, C. N., Hendershot, C. S. e Le Foll, B. (2019). Effects of cannabidiol on alcohol-related outcomes: A review of preclinical and human research. *Exp Clin Psychopharmacol*, 27(4), pp. 359-369.
- Núñez, E. *et al.* (2004). Cannabinoid CB2 receptors are expressed by perivascular microglial cells in the human brain: An immunohistochemical study. 53(4), pp. 208-213.
- Pacher, P. e Mechoulam, R. (2011). Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Prog Lipid Res*, 50(2), pp. 193-211.
- Pertwee, R. G. (2008). The diverse CB1and CB2receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology*, 153(2), pp. 199-215.
- Pisanti, S. *et al.* (2017). Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther*, 175, pp. 133-150.
- Prud'homme, M., Cata, R. e Jutras-Aswad, D. (2015). Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Subst Abuse*, 9, pp. 33-38.
- Ribeiro, J. A. C. (2014). A cannabis e as suas aplicações terapêuticas. pp.
- Rolland, B. *et al.* (2016). Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther*, 22(1), pp. 25-37.
- Schurman, L. D. *et al.* (2020). Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*, 258, pp. 323-353.
- Serrano, A. *et al.* (2012). Differential effects of single versus repeated alcohol withdrawal on the expression of endocannabinoid system-related genes in the rat amygdala. *Alcohol Clin Exp Res*, 36(6), pp. 984-994.
- SICAD/CDT (2020a). Alguns Indicadores dos Mercados RA Álcool 2020. *Comissão para a Dissuasão da Toxicodependência*, pp. 111-120.
- SICAD/CDT (2020b). Relatório Anual 2020. A Situação do País Em Matéria de Álcool. pp. 69-92.
- Soyka, M. e Muller, C. A. (2017). Pharmacotherapy of alcoholism - an update on approved and off-label medications. *Expert Opin Pharmacother*, 18(12), pp. 1187-1199.
- Spanagel, R. (2020). Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: from mechanisms to interventions<sup>[P]</sup><sub>SEP</sub>. *Dialogues Clin Neurosci*, 22(3), pp. 241-250.
- Tham, M. *et al.* (2019). Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol*, 176(10), pp. 1455-1469.

- Thomas, A. *et al.* (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol*, 150(5), pp. 613-623.
- Turna, J. *et al.* (2019). Cannabidiol as a Novel Candidate Alcohol Use Disorder Pharmacotherapy: A Systematic Review. *Alcohol Clin Exp Res*, 43(4), pp. 550-563.
- Valenzuela, C. (2014). Um papel para o sistema endocanabinóide na esteatose hepática. pp.
- Van Sickle, M. D. *et al.* (2005). Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*, 310(5746), pp. 329-332.
- Vanderschuren, L. J. e Pierce, R. C. (2010). Sensitization processes in drug addiction. *Curr Top Behav Neurosci*, 3, pp. 179-195.
- Viudez-Martinez, A. *et al.* (2018). Cannabidiol reduces ethanol consumption, motivation and relapse in mice. *Addict Biol*, 23(1), pp. 154-164.
- Wang, Y. *et al.* (2017). Cannabidiol attenuates alcohol-induced liver steatosis, metabolic dysregulation, inflammation and neutrophil-mediated injury. *Sci Rep*, 7(1), pp. 12064.
- Yang, L. *et al.* (2014). Cannabidiol protects liver from binge alcohol-induced steatosis by mechanisms including inhibition of oxidative stress and increase in autophagy. *Free Radic Biol Med*, 68, pp. 260-267.
- Zou, S. e Kumar, U. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), pp.
- Zuardi, A. W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry*, 28(2), pp. 153-157.