



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL FARMACOLOGIA CLÍNICA

SIMONE RODRIGUES CARDOSO

**CANABIDIOL: ESTADO DA ARTE E OS CAMINHOS PARA A
REGULAMENTAÇÃO NO BRASIL**

FORTALEZA

2019

SIMONE RODRIGUES CARDOSO

**CANABIDIOL: ESTADO DA ARTE E OS CAMINHOS PARA A
REGULAMENTAÇÃO NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Orientadora: Prof.^a Dra. Danielle Macedo Gaspar

Coorientadora: Prof.^a Dra. Francisca Cléa Florenço de Sousa

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências Biológicas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pela autora

C267c Cardoso, Simone.
Canabidiol: Estado da arte e os caminhos para a regulamentação no Brasil / Simone
Cardoso. – 2019.
144 f.: il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2019.
Orientação: Profa. Dra. Danielle Macedo Gaspar.

1. Cannabis. 2. canabidiol. 3. endocanabinóide. 4. doença. 5. legislação. I. Título.

CDD 615.1

SIMONE RODRIGUES CARDOSO

**CANABIDIOL: ESTADO DA ARTE E OS CAMINHOS PARA A
REGULAMENTAÇÃO NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Danielle Macedo Gaspar (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dra. Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dra. Roberta Jeane Bezerra Jorge
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pela oportunidade de realizar este curso de mestrado.

À professora Dra. Danielle Macedo Gaspar, pela excelente orientação e à professora Dra. Francisca Cléa Florenço de Souza, pela coorientação.

Às professoras participantes da banca de qualificação, Dra. Raquel Carvalho Montenegro, Dra. Roberta Jeane Bezerra Jorge e Dra. Mirna Marques Bezerra Brayner, pelo tempo e pelas valiosas colaborações e sugestões.

Ao professor Dr. Demétrius Fernandes do Nascimento, pelas contribuições e orientação na elaboração do projeto inicial, o qual, apesar de não ter sido objeto deste trabalho, foi extremamente importante para que este estudo fosse possível.

A todos os professores que contribuíram para a realização deste curso e nos deram a oportunidade de um grande aprendizado durante as aulas ministradas.

Aos colegas de turma de mestrado, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

Aos colegas de trabalho, que colaboraram muito na elaboração deste estudo desde o início do projeto.

Aos meus pais e a minha família que, direta ou indiretamente, contribuíram para que este mestrado fosse realizado da melhor maneira possível.

E, finalmente, a todos os amigos, que muitas vezes se tornam parte da nossa família e nos dão força tanto nos bons quanto nos momentos mais difíceis.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A *Cannabis sativa*, planta originária da Ásia Central cujo uso milenar para fins têxteis, ritualísticos, religiosos, alimentares, medicamentosos e recreacionais são amplamente conhecidos, é composta por mais de uma centena de fitocanabinóides, dentre os quais destacamos, neste estudo, o canabidiol (CBD), seu principal constituinte não psicotomimético. **OBJETIVO:** Este trabalho visou compilar e analisar as evidências experimentais e clínicas sobre os efeitos do CBD em diversas condições patológicas e levantar os principais aspectos legais que envolvem o tema, no Brasil e em outros países, a fim de demonstrar seu potencial terapêutico e propor os caminhos para a regulamentação do tema no nosso país. **METODOLOGIA:** Foi realizado um levantamento bibliográfico dos estudos pré-clínicos e clínicos publicados desde o ano 2000 que investigaram os efeitos farmacológicos do CBD e das principais legislações que vigoram sobre o tema no Brasil e no mundo. **RESULTADOS:** Verificou-se que o CBD tem um grande potencial terapêutico, tendo sido recentemente aprovado pelo FDA um medicamento a base de CBD purificado para o tratamento de epilepsia refratária. Dados de estudos não clínicos e clínicos revelam, ainda, sua indicação para o tratamento de diversas doenças, como ansiedade, psicoses, depressão, câncer, doenças neurodegenerativas, entre outras, havendo uma tendência mundial de aceitação do uso medicinal da *Cannabis* e seus derivados, com mudanças legislativas neste sentido acontecendo em várias partes do mundo. **CONCLUSÕES:** Os estudos compilados evidenciam a atividade do CBD em uma ampla gama de condições patológicas. Vários países já regulamentaram o uso medicinal de *Cannabis* e derivados, alguns liberando inclusive o uso “recreativo” da planta, porém o Brasil ainda carece de uma regulamentação específica, a qual deve ser voltada às nossas necessidades. Muito cuidado deve ser tomado pelos formuladores de políticas de acesso ao se legislar sobre o tema, dada a complexidade do sistema endocanabinóide com o qual estes compostos interagem, de modo que não somente aprovelem seu uso, mas também o façam com responsabilidade, visando a saúde pública, facilitando o acesso e incentivando o desenvolvimento de novas pesquisas.

Palavras-chave: *Cannabis*, canabidiol, endocanabinóides, doença, legislação.

ABSTRACT

INTRODUCTION: *Cannabis sativa*, a plant from Central Asia, whose millennial use for textile, ritualistic, religious, alimentary, medicinal and recreational purposes is widely known, is composed of more than a hundred phytocannabinoids, among which we highlight, in this study, cannabidiol (CBD), its main non-psychotomimetic constituent.

OBJECTIVE: This dissertation aimed at compiling and analyzing the experimental and clinical evidences on the effects of CBD in several pathological conditions and to raise the main legal aspects that involve the subject, in Brazil and in the world, in order to demonstrate its therapeutic potential and propose the ways of regulating the issue in our country. **METHODS:** A bibliographic review of the pre-clinical and clinical studies published since the year 2000 that investigated the pharmacological effects of the CBD and the main legislation in force in Brazil and in the other countries. **RESULTS:** It has been found that CBD has great therapeutic potential, and a purified CBD-based drug has recently been approved by the FDA for the treatment of refractory epilepsy. Data from non-clinical and clinical studies also reveal its indication for the treatment of various diseases such as anxiety, psychoses, depression, cancer, neurodegenerative diseases, among others. There is a worldwide trend towards acceptance of the medicinal use of Cannabis and its derivatives, with legislative changes taking place in various parts of the world. **CONCLUSIONS:** The studies compiled evidence the activity of CBD in a wide range of pathological conditions. Several countries have already regulated the medicinal use of *Cannabis* and derivatives, some have even released the "recreational" use of the plant, but much care should be taken by policy makers on access to legislation on the subject, given the complexity of the endocannabinoid system with the which these compounds interact, so that they not only approve their use, but also do it with responsibility, aiming at public health, facilitating the access and encouraging the development of new researches.

Key words: *Cannabis*, cannabidiol, endocannabinoids, disease, legislation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Δ -8-THC Delta-8-tetrahydrocannabinol
 Δ -9-THC Delta-9-tetrahydrocannabinol
 Δ -9-THCA Delta-9-ácido-tetrahydrocannabinólico
 Δ -9-THCV Delta-9-tetrahydrocannabivarina
2-AG 2-araquidonoil glicerol
5-HT_{1A} receptor serotoninérgico
A_{2A} receptor de adenosina A_{2A}
ACM artéria cerebral média
AEA Araquidonoil etanolamida (anandamida)
AKT proteína quinase B
BDNF fator neurotrófico derivado do cérebro
CB₁ Receptores canabinóides do tipo 1
CB₂ Receptores canabinóides do tipo 2
CBC Canabicromeno
CBCV Canabicromevarina
CBD Canabidiol
CBDA Ácido canabidiólico
CBDV Canabidivarina
CBG Canabigerol
CBGV Canabigerovarina
CBN Canabinol
CBZ Clobazam
CYP Família de enzimas do citocromo P450
DECH doença do enxerto contra o hospedeiro
DH Doença de Huntington
EAE Encefalomielite autoimune experimental
ELA Esclerose Lateral Amiotrófica
EM Esclerose Múltipla
ENT transportadores equilibradores de nucleosídeos
ERK quinase relacionada ao sinal extracelular
EROS espécies reativas de oxigênio
FAAH Enzima amida hidrolase de ácido graxo

FIRES Síndrome Epiléptica relacionada a infecção febril
GPP Geranyl difosfato ou geranyl pirofosfato
GPR55 receptor de membrana codificado pelo gene GPR55
ID-1 fator de transcrição
ID-2 fator pró diferenciação
IFN interferon
IL interleucina
KSHV sarcoma de Kaposi causado pelo herpes-vírus
LOX lipoxigenase
MAGL ou MGL Enzima lipase monoacilglicerol
MAPK Proteína-quinase ativada por mitógenos
MRSA Staphylococcus aureus resistente a metilina
mTOR proteína alvo da rapamicina em mamíferos
NAPE-PLD N-acil-fosfatidil-etanolamina-fosfolipase-D
NF-κB fator nuclear kappa B
NOD não obesos diabéticos
PPAR receptor nuclear ativado por proliferador de peroxissomos
PPI inibição da resposta de sobressalto por pré-pulso
REM fase do sono caracterizada pelo movimento rápido dos olhos – sono profundo
SCN1A gene que fornece instruções p/ a subunidade alfa do canal de sódio NaV1
SD Síndrome de Dravet
SLG Síndrome de Lennox-Gastaut
SNC Sistema Nervoso Central
TEA Transtornos do Espectro do Autismo
TNF fator de necrose tumoral
Trk A receptor tirosina quinase A
Trk B receptor tirosina quinase B
TRPA1 receptores de potencial transitório anquirina 1
TRPM8 receptor de potencial transitório com domínios de melastatina tipo 8
TRPV1 receptor potencial transitório de canal iônico vanilóide tipo-1
TRPV2 receptor potencial transitório de canal iônico vanilóide tipo-2
TRPV4 receptor potencial transitório de canal iônico vanilóide tipo-4
VDAC canal seletivo a ânions dependente de voltagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1	Uso Medicinal da <i>Cannabis</i> – um breve histórico	14
2.2	Sistema Endocanabinóide.....	17
	2.2.1 <i>O Sistema Endocanabinóide e o Neurodesenvolvimento</i>	<i>21</i>
2.3	Fitocanabinóides.....	21
2.4	Efeito entourage.....	25
2.5	A planta <i>Cannabis</i> e suas técnicas de cultivo e reprodução ..	26
2.6	Técnicas de extração de compostos da <i>Cannabis</i>.....	28
2.7	Vias e formas de administração da <i>Cannabis</i> e compostos canabinóides.....	28
2.8	Canabidiol no Brasil	30
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
3.1	Tipo do estudo	35
3.2	Crítérios de inclusão e exclusão.....	36
3.3	Aspectos Éticos	36
4	RESULTADOS.....	36
4.1	Potencial Terapêutico do CBD	36
	4.1.1 <i>Ação antiepiléptica</i>	<i>36</i>
	4.1.2 <i>Transtornos do Espectro do Autismo (TEA)</i>	<i>43</i>
	4.1.3 <i>Ação nos distúrbios de sono-vigília</i>	<i>45</i>
	4.1.4 <i>Ação ansiolítica</i>	<i>46</i>
	4.1.5 <i>Ação antipsicótica</i>	<i>49</i>
	4.1.6 <i>Ação antidepressiva</i>	<i>56</i>
	4.1.7 <i>Ação nas desordens de movimento e doenças neurodegenerativas.....</i>	<i>60</i>
	4.1.8 <i>Ação anti-inflamatória e analgésica</i>	<i>67</i>
	4.1.9 <i>Ação antitumoral</i>	<i>73</i>
	4.1.10 <i>Ação imunossupressora</i>	<i>77</i>
	4.1.11 <i>Ação no diabetes e suas complicações</i>	<i>78</i>
	4.1.12 <i>Ação antiemética</i>	<i>80</i>

4.1.13	<i>Ação antibiótica</i>	81
4.1.14	<i>Ação em doenças dermatológicas</i>	82
4.1.15	<i>Ação anti-isquêmica</i>	83
4.1.16	<i>Ação nas doenças cardiovasculares</i>	85
4.1.17	<i>Ação antiespasmódica</i>	87
4.1.18	<i>Ação estimuladora sobre o crescimento ósseo</i>	88
4.1.19	<i>Síndrome Disautonômica após vacinação contra HPV</i>	89
4.2	Aspectos legais	97
4.3	Cenário mundial atual	98
5	DISCUSSÃO	105
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	108
7	CONCLUSÃO	110

1 INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa*, popularmente conhecida no Brasil como maconha, é uma das plantas mais antigas utilizadas pelo homem, da qual são amplamente conhecidos seus usos têxteis, religiosos, ritualísticos, alimentares, medicamentosos e recreacionais, estando presente na humanidade a mais de 4000 anos (ZUARDI, 2006a).

Seu uso milenar enquanto medicamento, porém, foi de certa forma negligenciado, seja pelas restrições impostas pela regulação e tratados internacionais que levaram ao proibicionismo, dificultando assim o acesso, seja pelo desconhecimento de seus constituintes, do seu mecanismo de ação e do seu potencial farmacológico. Foi apenas a partir de meados do século XX, com o isolamento e caracterização dos seus principais componentes ativos e, posteriormente, com a descoberta do sistema endocanabinóide, que o interesse no uso dos canabinóides foi renovado e passou a ter papel de destaque, com um notado crescimento do interesse científico acerca do tema (CRIPPA *et al.*, 2010).

Cada vez mais evidências científicas têm demonstrado que os canabinóides atuam em condições fisiológicas e patológicas. O termo canabinóide é usado, de uma forma generalista, para descrever os compostos que atuam no sistema endocanabinóide, sendo um grupo heterogêneo de compostos classificados em três grupos: endógenos (endocanabinóides), sintéticos e fitocanabinóides (derivados da planta *Cannabis sativa*). Entre os fitocanabinóides (canabinóides obtidos da planta *Cannabis sativa*), os que se destacam são o delta-9-tetrahidrocanabinol (Δ -9-THC) e o canabidiol (CBD) (CAMPOS *et al.*, 2016).

O Δ -9-THC, ou simplesmente THC, foi o que primeiro despertou o interesse científico pela planta, devido a atividade psicoativa, sendo o mais estudado desses fitocanabinóides e provavelmente o mais psicoativo (BOGGS *et al.*, 2017).

O CBD, fitocanabinóide não psicomimético, foi investigado como tendo um possível uso farmacológico no início da década de 1970, onde se aprofundou a investigação sobre o potencial terapêutico do CBD. O CBD foi inicialmente avaliado como uma possível alternativa ou como adjuvante no tratamento de várias condições patológicas, especialmente as neuropsiquiátricas, tendo um crescimento exponencial na última década, e exibindo um amplo espectro de propriedades terapêuticas em modelos animais e humanos (CAMPOS *et al.*, 2016).

As pesquisas realizadas até o momento relatam vários efeitos farmacológicos do CBD em diversas doenças, dentre as quais podemos destacar doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose múltipla, epilepsia, doença de Huntington, lesão por hipóxia-isquemia, dor, ansiedade, depressão, câncer, náusea, doenças inflamatórias, artrite reumatoide, infecções (*S. aureus*), doenças inflamatórias intestinais, doenças cardiovasculares e complicações do diabetes (PISANTI *et al*, 2017).

Apesar dos avanços obtidos nas pesquisas, no Brasil ainda há uma barreira regulatória e financeira. Como no Brasil a planta é proscrita, ou seja, proibida, a única forma de obter a mesma ou seus componentes isoladamente é, atualmente, através da importação, o que, de certa forma, inviabiliza uma maior produção científica.

Primeiramente, a burocracia ligada a importação destes compostos torna o processo demorado e caro, distante da realidade das universidades brasileiras. Este processo torna-se oneroso não somente por envolver vários “atores” que fazem parte do processo de importação, mas também pelo alto preço dos insumos.

A necessidade de uma regulamentação que desburocratize o processo de importação e que permita o plantio para fins de pesquisa, desenvolvimento e fornecimento, se faz necessária, de forma a fomentar cada vez mais um número maior de estudos para que, não somente o CBD, mas também outras substâncias derivadas da *Cannabis* ou ainda outras que atuem no sistema endocanabinóide, tenham seu uso devidamente reconhecido, com a segurança e eficácia necessária para proporcionar a população novas alternativas terapêuticas.

Neste contexto, o presente estudo buscou revisar as evidências experimentais do uso do CBD em várias condições patológicas, e levantar os principais aspectos legais acerca do tema, visando colaborar para demonstrar e propor pontos importantes para a sua regulamentação no país.

Para tanto, realizamos, inicialmente, uma revisão acerca do sistema endocanabinóide e dos aspectos históricos e farmacológicos do CBD, a fim de embasar uma discussão sobre seus efeitos em diversas patologias, tendo em vista os resultados experimentais relatados nos estudos pré-clínicos e clínicos. Realizamos também um levantamento do atual cenário em diversos países a fim de que se possa, embasado nas demais experiências, traçar os rumos de sua regulamentação no país.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Uso Medicinal da *Cannabis* – um breve histórico

Apesar do uso do cânhamo, variedade da espécie *Cannabis sativa*, como fonte de fibras, ter sido documentado em uma data muito anterior na China Oriental, achados arqueológicos da exumação de uma tumba na China, de cerca de 2200 a 2400 a.C., revelaram o que se considera ser a evidência física mais antiga e convincente até o momento do uso da *Cannabis* por seus atributos medicinais ou místicos. Os estudos revelaram que a mesma foi cultivada para fins farmacêuticos, psicoativos ou divinatórios, devido à considerável quantidade encontrada (789 g), sem a presença de grandes hastes ou ramos, sugerindo uma coleção agrupada em vez de uma única planta, e à seleção das espécies fêmeas, visto que não foram encontradas plantas de *Cannabis* masculinas, por serem farmacologicamente menos psicoativas (RUSSO *et al.*, 2008).

O uso de *Cannabis* como medicamento está relatado na farmacopeia mais antiga do mundo, o Pen-Ts'ao Ching, o qual foi compilado nesta era baseado nas tradições orais transmitidas desde o tempo do imperador Shen Nung, que utilizava o chá da planta para tratar a falta de memória, dores reumáticas e malária, e viveu na China durante os anos 2.700 a.C. Sua importância como medicamento na China, porém, nunca atingiu a mesma proporção do que na Índia (ZUARDI, 2006a).

Na Índia, há relatos desde 1000 a.C. de seu uso em rituais religiosos, e seu uso medicamentoso inclui ação como analgésico, anticonvulsivante, hipnótico, tranquilizante, anestésico, anti-inflamatório, antibiótico, antiparasitário, antiespasmódico, pró-digestivo, estimulante do apetite, diurético, afrodisíaco ou anafrodisíaco, antitussígeno e expectorante (PAMPLONA, 2014; ZUARDI, 2006a).

O uso medicinal de *Cannabis* permaneceu intenso na Índia no início da era cristã, sendo posteriormente disseminado para o Oriente Médio e para a África, na qual é conhecida desde o século XV (ZUARDI, 2006a).

Na Europa, evidências históricas sugerem que a planta teria sido trazida antes da era cristã por invasores citas com origem na Ásia Central, sendo descrito por Heródoto no ano 450 a.C. que, em uma cerimônia fúnebre cita, eram inalados vapores obtidos da queima de sementes de maconha com finalidade ritualística e de euforia.

Já entre o início da era cristã e século XVIII, seu uso foi predominantemente para a produção de fibras (ZUARDI, 2006a).

Na primeira metade do século XIX, enquanto na França o interesse estava centrado nas aplicações não médicas dos efeitos psicoativos da planta, o que se observava no Reino Unido, era um interesse principalmente médico (KALANT, 2001).

O médico irlandês William Brooke O'Shaughnessy, que serviu na Índia com os britânicos por vários anos e lá conheceu a *Cannabis*, publicou em 1839, um estudo intitulado "*Sobre as preparações do cânhamo indiano ou gunjah*", no qual propunha registrar o potencial médico da *Cannabis*, realizando testes em diversas condições como espasmos musculares, reumatismo, raiva, cólera, tétano e outras doenças convulsivas, sendo considerado um dos responsáveis pela introdução de *Cannabis* na medicina ocidental (FANKHAUSER, 2002).

Na França, foram realizados estudos intensivos experimentais pelos médicos Louis Aubert-Roche com o haxixe, um produto resinoso seco extraído da *Cannabis*, e, praticamente ao mesmo tempo, pelo psiquiatra francês Jacques-Joseph Moreau de Tours com a *Cannabis*, o qual publicou em 1845 o livro "Du Hachisch et de l'Alienation Mentale: Etudes Psychologiques" (FANKHAUSER, 2002), com interesse claramente focado nos efeitos psicoativos a fim de investigar a origem da doença mental, e contribuindo para a disseminação do uso medicinal da *Cannabis* (ZUARDI, 2006a).

Paralelamente ao uso na medicina convencional na Europa Ocidental, o cânhamo indiano pode ser encontrado também na matéria médica homeopática, sendo a *Cannabis sativa* descrita por Hahnemann pela primeira vez em 1811 (FANKHAUSER, 2002).

Na segunda metade do século XIX, vários laboratórios comercializavam extratos de *Cannabis* ou tinturas como medicamentos convencionais (FANKHAUSER, 2002). No final do século XIX e início do século XX, os extratos de *Cannabis* foram adotados na farmacopeia britânica e depois na americana, sendo amplamente utilizados como sedativos, hipnóticos e anticonvulsivantes. Ao ser retirada da farmacopeia britânica em 1932 e da americana em 1941, seu uso clínico praticamente desapareceu, tendo entre as razões que levaram a esta retirada o fato de ser um material vegetal com composição muito variável, de vida útil muito curta e ser cada vez mais substituído por opiáceos puros e novas drogas sintéticas mais confiáveis inventadas no início do século XX (KALANT, 2001).

Em 1937, foi aprovada nos Estados Unidos da América (EUA) a “Lei de Impostos de Marihuana”, que cobrava impostos de quem utilizasse a *Cannabis* tanto para uso medicinal, um dólar a onça (28,35g), quanto para uso recreativo, 100 (cem) dólares a onça, tornando difícil o uso da planta seja pela burocracia ou pelo risco de punições severas. Apesar da diferenciação do valor cobrado entre uso medicinal e recreativo, a pena aplicada em ambos os casos pelo não pagamento deste imposto poderia resultar em uma multa de 2.000 dólares e/ou 5 anos de reclusão (ZUARDI, 2006a).

A maconha, que em português é um anagrama de cânhamo, chegou ao Brasil à época do descobrimento do país, trazida pelos escravos africanos, sendo rapidamente disseminada entre os escravos e índios, que passaram a cultivá-la. As próprias velas e o cordame das caravelas portuguesas eram feitos das fibras de cânhamo (CARLINI, 2006).

No século passado, a tintura de *Cannabis* constava da farmacopeia portuguesa, sendo também encontrada nas primeiras edições da farmacopeia brasileira, na qual era possível obter acesso detalhado aos processos de preparação desta forma farmacêutica (PAMPLONA, 2014).

Foi a partir da participação do delegado brasileiro Dr. Pernambuco Filho na II Conferência Internacional do Ópio em Genebra no ano de 1924 que ocorreu a “demonização” da maconha no Brasil, onde o mesmo afirmou, diante das delegações de outros 45 países que “a maconha é mais perigosa que o ópio”. Como consequência desta Conferência, observou-se a partir da década de 1930 uma intensificação da repressão ao uso da maconha, apesar da mesma ser citada nos compêndios médicos e catálogos de produtos farmacêuticos desta década (CARLINI, 2006).

O Brasil, seguindo uma tendência mundial de restrições ao uso de *Cannabis*, aprovou através do Decreto-Lei 891 de 25 de novembro de 1938, a Lei de Fiscalização de Entorpecentes, na qual o cânhamo “*Cannabis sativa*” e a variedade “*Índica*” (maconha, meconha, diamba, liamba e outras denominações vulgares) foram classificados entorpecentes do primeiro grupo, sendo proibido o plantio, a cultura, a colheita e a exploração, por particulares, e determina a destruição destas plantas e que, “em se tornando necessário, para fins terapêuticos, fará a finito a cultura das plantas dessa natureza, explorando-as e extraíndo-lhes os princípios ativos, desde que haja parecer favorável da Comissão Nacional de Fiscalização do Entorpecentes”.

Esta postura repressiva adotada no país durante décadas encontrou reforço na Convenção Única de Entorpecentes, da Organização das Nações Unidas (ONU) de 1961, na qual a maconha foi classificada como uma droga extremamente prejudicial à saúde e à coletividade, comparada a drogas como a cocaína e a heroína (CARLINI, 2006).

Durante a década de 1960, apesar das restrições impostas, o consumo de *Cannabis* para uso recreativo aumentou consideravelmente, espalhando-se rapidamente entre os grupos mais jovens da população em todo o mundo ocidental (ZUARDI, 2006a).

Foi também na década de 1960 que foram elucidadas as estruturas químicas de dois dos principais componentes da *Cannabis*, o CBD e o THC. O isolamento e caracterização dos componentes da *Cannabis* contribuiu para que houvesse um aumento no interesse da comunidade científica acerca do tema, levando a atingir um pico de publicações no início dos anos 70, entrando em declínio logo em seguida, o que perdurou pelas duas décadas seguintes. Este interesse foi renovado no início dos anos 90, após a descrição e clonagem dos receptores específicos para canabinóides no sistema nervoso e o isolamento da anandamida, um canabinóide endógeno (ZUARDI, 2006a).

2.2 Sistema Endocanabinóide

O CBD é um dos mais de 100 (cem) fitocanabinóides presentes nas plantas da espécie *Cannabis* (GROF, 2018; MARZO, 2018), tendo sido isolado do extrato da maconha em 1940 por Adams, Hunt e Clark (ZUARDI, 2008; LAGO-FERNANDEZ *et al.*, 2016). Os fitocanabinóides se localizam em grande parte nas flores das plantas fêmeas da *Cannabis sp.*, e em menor escala nas folhas. A elucidação de sua estrutura química se deu apenas em 1963, pela equipe de Mechoulam e Shvo, com sua configuração absoluta estabelecida somente em 1967 pela equipe de Mechoulam e Gaoni (LAGO-FERNANDEZ *et al.*, 2016). O grupo do pesquisador Raphael Mechoulam foi o responsável pela determinação da estrutura e estereoquímica dos principais fitocanabinóides, abrindo o campo de pesquisa para avaliação da atividade farmacológica dos constituintes da *Cannabis* (ZUARDI, 2008).

Após o isolamento e síntese do seu principal componente com efeitos psicoativos, o THC, em 1964, seguiu-se uma sucessão de descobertas sobre seu mecanismo de ação, sendo reconhecido, na atualidade, que nosso organismo possui um sistema endocanabinóide distribuído por todo o corpo humano, o qual está implicado no controle de diversas respostas neurofisiológicas e comportamentais (ANJOS-GARCIA, 2014). Este sistema é composto por receptores canabinóides, sendo os mais conhecidos e estudados os receptores CB1 e CB2, por endocanabinóides, ou seja, canabinóides endógenos, e por enzimas biossintéticas e catabólicas (CARLINI *et al.*, 2015; MARZO, 2018).

O sistema endocanabinóide desempenha importante papel em vários processos fisiológicos (MARZO, 2018), entre os quais a regulação metabólica, regulação do apetite, sistema de recompensa, dor, movimento, humor, crescimento ósseo e função imunológica (CARLINI *et al.*, 2015).

Os receptores CB1 estão distribuídos principalmente no sistema nervoso central, incluindo os gânglios basais, córtex frontal, hipocampo, hipotálamo, cerebelo, e na medula espinhal (BOGGS *et al.*, 2017; CARLINI *et al.*, 2015), sendo dez vezes mais abundantes no sistema nervoso central (SNC) que os receptores opioides, responsáveis pelo efeito da morfina (CARLINI *et al.*, 2015). Dentro do SNC, os receptores CB1 localizam-se primariamente nos terminais nervosos pré-sinápticos, sendo responsáveis pela maioria dos efeitos neurocomportamentais dos canabinóides (SAITO *et al.*, 2010).

Por estarem amplamente distribuídos em áreas límbicas e corticais, sugere-se que os receptores CB1 estejam envolvidos no controle das emoções (ANJOS-GARCIA, 2014). No entanto, pouca é sua distribuição na área cardiorrespiratória do tronco cerebral, explicando assim a baixa toxicidade e ausência de letalidade após a intoxicação por maconha (RAHN; HOHMANN, 2009).

Os receptores CB2 localizam-se no sistema imunológico, sendo expressos principalmente nas células imunológicas como mastócitos, linfócitos, macrófagos, bem como na micróglia, nos astrócitos (CARLINI *et al.*, 2015; SILVA, 2017), e em certas subpopulações neurais (FERNÁNDEZ-RUIZ *et al.*, 2007), no sistema gastrointestinal e no sistema nervoso periférico. Os receptores CB2, apesar de serem primariamente imunomoduladores periféricos, exercem efeitos importantes na modulação persistente em dor inflamatória e neuropática (RUSSO; HOHMANN, 2012).

Figura 1 – Distribuição dos Receptores CB1 e CB2 no organismo

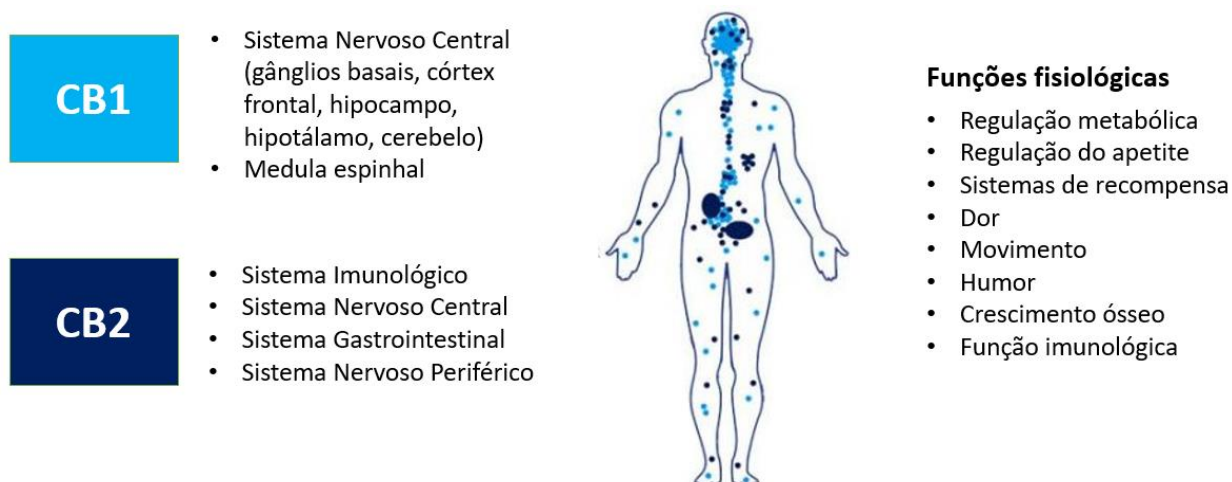


Figura 1: Esquema representativo da distribuição dos receptores canabinóides CB1 e CB2 e das funções fisiológicas que os mesmos exercem no organismo. Adaptação. Fontes: BOGGS *et al.* (2017) e CARLINI *et al.* (2015).

Os receptores CB1 e CB2 são acoplados à proteína G (MATSUDA *et al.*, 1990; MUNRO *et al.*, 1993), e a identificação destes receptores levou ao isolamento e caracterização de ligantes endógenos para estas proteínas, os endocanabinóides, os quais tem como seus principais representantes o N-araquidonoil-etanolamina (AEA), mais conhecido como anandamida, e o 2-araquidonoil glicerol, ou simplesmente 2-AG (BOGGS *et al.*, 2017; MARZO, 2018).

Os endocanabinóides são produzidos por uma resposta adaptativa ao estresse celular, a fim de reestabelecer a homeostase em células pós-sinápticas, ligando-se a receptores canabinóides pré-sinápticos por um mecanismo retrógrado, servindo como neurotransmissores sinápticos retrógrados tonicamente ativos (CARLINI *et al.*, 2015; BOGGS *et al.*, 2017), fazendo uma “viagem para trás” através da fenda sináptica, realizando assim uma regulação positiva ou negativa na liberação de outros neurotransmissores pré-sinápticos (CARLINI *et al.*, 2015). Através deste mecanismo celular pela ativação dos receptores CB1 pré-sinápticos, os canabinóides podem afetar a memória, a cognição e a percepção da dor (WILSON, 2002). Este mecanismo de sinalização retrógrada, que tem como base os endocanabinóides gerados na pós-sinapse, é referido como uma supressão da inibição/excitação induzida pela despolarização (HOWLETT *et al.*, 2004).

Os endocanabinóides são removidos do seu local de ação através de processos de captação celular por enzimas intracelulares, as quais são responsáveis

pela produção e degradação metabólica (CARLINI *et al.*, 2015). Embora apresentem semelhantes estruturas químicas, AEA e 2-AG são sintetizados e degradados por vias enzimáticas distintas (TSUBOI, 2018; LU; MACKIE, 2016), conferindo a estes endocanabinóides diferentes papéis fisiológicos e fisiopatológicos (LU; MACKIE, 2016).

O 2-AG é sintetizado principalmente a partir de fosfolipídeos de inositol via diacilgliceril pela fosfolipase C e diacilglicerol lipase (DGL), sendo posteriormente degradada pela monoacilglicerol lipase (MGL ou MAGL), enquanto AEA é sintetizada via N-acil-fosfatidil-etanolamina-fosfolipase-D (NAPE-PLD) a partir de outras N-acetiletanolaminas (TSUBOI, 2018). A amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) é a enzima responsável pela metabolização da AEA (GADO *et al.*, 2018). (Figura 2).

Figura 2 – Representação esquemática do sistema endocanabinóide em uma fenda sináptica

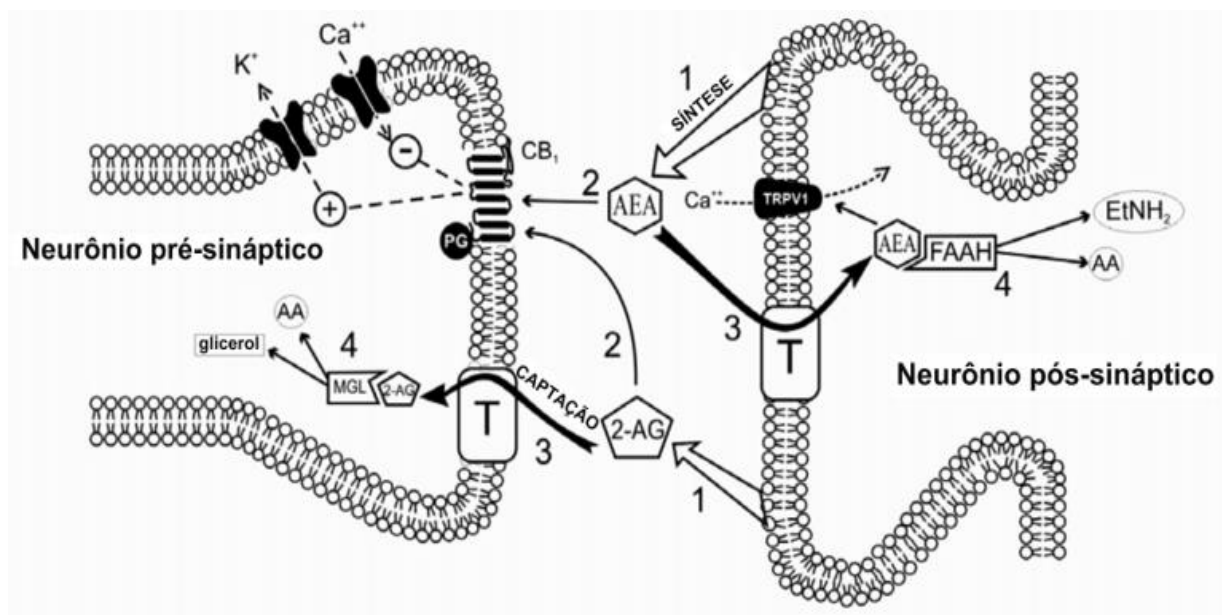


Figura 2: Os endocanabinóides são sintetizados sob demanda após o influxo de cálcio e liberados na membrana dos neurônios pré-sinápticos (1) ativando os receptores pré-sinápticos CB1, restringindo a atividade neuronal (2), sendo removidos da fenda sináptica pela captação na pós e pré sinapses (3). A AEA acopla-se ao TRPV1, com consequências opostas às da ativação do CB1, e passa por hidrólise pela FAAH, enquanto a 2-AG é hidrolisada pela MGL (4). Fonte: SAITO *et al.* (2010).

2.2.1 O Sistema Endocanabinóide e o Neurodesenvolvimento

O sistema endocanabinóide, como descrito, desempenha um papel abrangente no nosso organismo, e sua atuação nos estágios iniciais de desenvolvimento, implantação, desenvolvimento pré-natal e diferenciação do embrião sofre uma drástica mudança de função desde a determinação pré-natal do destino celular até a regulação homeostática das vias metabólicas e da transmissão no SNC maduro (GRANT *et al.*, 2018).

A atuação do sistema endocanabinóide durante as fases iniciais do neurodesenvolvimento torna-o alvo para determinantes genéticos do desenvolvimento neural e para alterações epigenéticas da maturação cerebral, especialmente durante a adolescência (VIVEROS *et al.*, 2011). A adolescência é uma fase crítica do desenvolvimento cerebral, sendo caracterizada por modificações neuroplásticas progressivas e específicas que determinam a morfologia e funcionalidade do cérebro (SCHERMA *et al.*, 2015).

Nestas fases cruciais do desenvolvimento, seja na vida pós-natal precoce ou na adolescência, a interação entre genética e meio ambiente parece ser o ponto de partida para os endofenótipos da vulnerabilidade aos problemas de saúde mental. A perturbação do sistema endocanabinóide por eventos estressantes da vida precoce ou pelo consumo de *Cannabis* pode levar a sinais e sintomas neuropsiquiátricos importantes, ressaltando a importância do controle da exposição a *Cannabis* durante estes períodos críticos de desenvolvimento (VIVEROS *et al.*, 2011).

2.3 Fitocanabinóides

Os canabinóides exógenos podem ser fitocanabinóides, assim denominados os canabinóides de origem vegetal, ou canabinóides sintéticos. Os fitocanabinóides apresentam importantes diferenças estruturais e farmacológicas em relação aos endocanabinóides, portanto, apesar do cérebro produzir uma espécie de “maconha natural”, não quer dizer que os endocanabinóides gerem efeitos subjetivos iguais aos relatados pelos usuários da maconha (PAMPLONA, 2014).

Em algumas variedades da *Cannabis*, o principal fitocanabinóide é o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC), responsável pela atividade psicoativa (ZUARDI,

2008) e pelos efeitos alucinógenos da maconha; em outras variedades, como o cânhamo, o principal fitocanabinóide encontrado é o CBD (MARZO, 2018). Apesar de o cânhamo e a maconha pertencerem a mesma espécie, *Cannabis sativa*, e diferirem na quantidade dos principais fitocanabinóides (THC e CBD), os mesmos são de difícil distinção em termos morfológicos, existindo estudos recentes sugerindo que o THC e o CBD são derivados de um precursor comum, o canabigerol, e que a relação THC:CBD pode ser controlada por um único gene que afeta a biossíntese de canabinóides (DATWYLER; WEIBLEN, 2006).

O cânhamo, além de ser uma excelente fonte de CBD, possui uma grande variedade de usos industriais, sendo suas fibras utilizadas na produção de tecidos, cordas, papel (KUGLARZ *et al.*, 2014), plástico biodegradável, material de construção do tipo concreto, em substituição às fibras de vidro (ANDRE *et al.*, 2016) e como isolante térmico (BOUREBRAB *et al.*, 2018). Recentemente foram relatadas novas possibilidades de uso como matéria-prima para produção biodiesel (LI *et al.*, 2010), de biogás e de bioetanol (KUGLARZ *et al.*, 2014). Possui ainda propriedades antibacterianas e por este motivo há relatos de seu uso na fabricação de um agente de acabamento antibacteriano, dispositivos cirúrgicos ou têxteis funcionais (ANDRE *et al.*, 2016). Suas sementes são utilizadas principalmente como fonte de alimentação (ANDRE *et al.*, 2016; KUGLARZ *et al.*, 2014).

Apesar de THC e CBD terem sido identificados praticamente ao mesmo tempo, o THC foi o que despertou maior interesse devido a sua atividade psicoativa, com sua ação ocorrendo através dos receptores CB1 e CB2, sendo o CB1 o responsável pelos efeitos psicoativos da maconha (MARZO, 2018), e o CB2 pela imunomodulação (TSUBOI, 2018). Já para o CBD, que inicialmente foi menos estudado, não foi identificado, até o momento, nenhum receptor específico, tendo sido sugerido que vários alvos moleculares mediam os distintos efeitos farmacológicos deste canabinóide (MARZO, 2018).

Sabe-se que o CBD tem uma afinidade muito baixa para os receptores canabinóides, porém pode ter mecanismos de ação independentes de CB1 e CB2, além de possuir a capacidade única de antagonizar CB1 em concentrações muito baixas quando na presença de THC, o que pode estar relacionado à capacidade do CBD de atuar como um modulador alostérico negativo nos receptores CB1 (RUSSO *et al.*, 2017).

Em um estudo *in vitro* realizado em 2015, o CBD é descrito como um modulador alostérico negativo não competitivo dos receptores CB1, com potencial para uso no tratamento dos distúrbios do SNC. Esta atividade poderia explicar sua utilidade como antipsicótico, antiepiléptico e antidepressivo (LAPRAIRIE *et al.*, 2015). Ainda foi relatado em um estudo *in vivo* que o CBD modula a atividade do THC, inibindo parcialmente a hidroxilação hepática do THC em seu metabólito 11-hidroxi-THC (NADULSKI *et al.*, 2005), o qual tem uma maior penetração no cérebro e similar potência no receptor CB1 (HANUŁ *et al.*, 2016).

O CBD demonstra, na faixa nanomolar baixa, um antagonismo aos receptores CB1 e CB2, e, em concentrações micromolares, ações agonistas/agonistas inversas nestes receptores (STANLEY; HIND; O'SULLIVAN, 2013). Apesar da sua baixa afinidade pelos receptores endocanabinóides, sua ação possivelmente ocorre através da modulação indireta desses receptores via bloqueio da degradação da anandamida (GASTON; SZAFLARSKI, 2018).

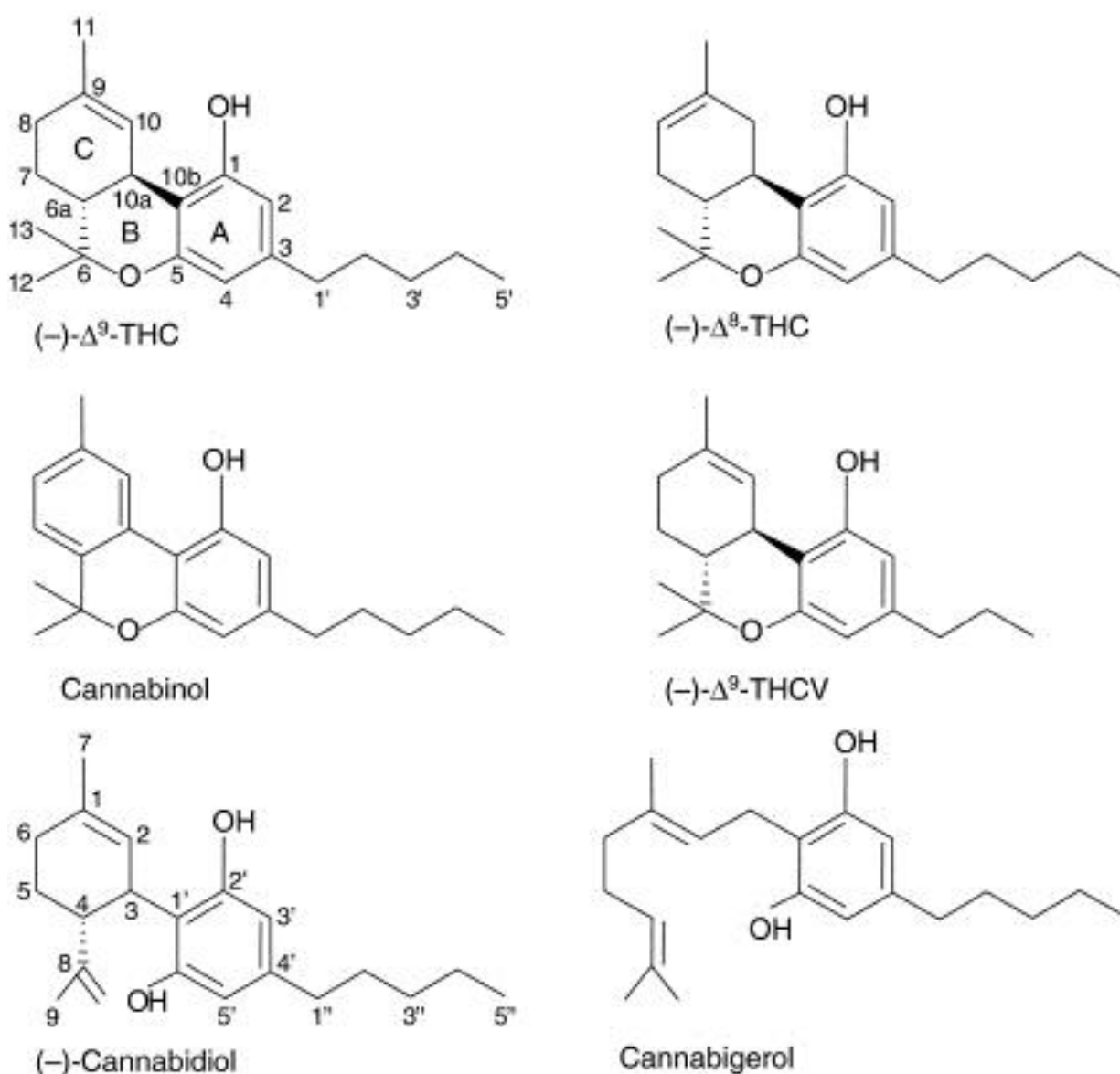
Outros alvos incluem: ativação do receptor de potencial transiente de canal iônico vaniloide tipo 1 (TRPV1) e tipo 2 (TRPV2), ativação do receptor nuclear ativado por proliferador de peroxissomos (PPAR), bloqueio dos transportadores equilibradores de nucleosídeos (ENT), bloqueio do receptor de potencial transitório com domínios de melastatina tipo 8 (TRPM8), ação antagonista no receptor órfão ligado a uma proteína G (GPR55), ação agonista nos receptores de potencial transitório anquirina 1 (TRPA1), ação agonista nos receptores de glicina $\alpha 3$ e $\alpha 1$ (DEVINSKY *et al.*, 2014), direcionamento de canais de sódio anormais, bloqueio dos canais de cálcio do tipo T, modulação do canal seletivo a ânions dependente de voltagem (VDAC1), modulação da liberação de fator de necrose tumoral alfa (GASTON; SZAFLARSKI, 2018), ação agonista no receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} (RUSSO *et al.*, 2005), aumento da sinalização dos receptores de adenosina (RIBEIRO *et al.*, 2012), ação antagonista no receptor sigma 1 (RODRÍGUEZ-MUÑOZ *et al.*, 2018) e ação como agonista inverso nos receptores GPR3, GPR6 e GPR12 (LAUN *et al.*, 2018).

Além do CBD, há outros fitocanabinóides, com poucos ou nenhum efeito psicotrópico, que podem ser utilizados com a finalidade de minimizar os efeitos colaterais psicotrópicos da *Cannabis*, entre eles o canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabinol (CBN), Delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ-9-THCV), canabidivarina (CBDV),

bem como os ácidos canabinóides, tais como o Delta-9-ácido-tetrahydrocannabinólico (Δ -9-THCA ou THCA) e ácido canabidiólico (CBDA) (IZZO *et al.*, 2009).

Além dos fitocannabinóides, a *Cannabis* também é composta por uma série de constituintes que podem influenciar na sua atividade, como por exemplo os terpenóides, que demonstraram em estudos pré-clínicos recentes suas propriedades anti-inflamatórias, embora menos potente que a do CBD (GALLILY *et al.*, 2018).

Figura 3 – Estrutura química dos principais fitocannabinóides



Fonte: Pertwee (2008).

2.4 Efeito entourage

Em um estudo em modelo animal, a equipe do pesquisador Raphael Mechoulam descreveu, em 1998, que a atividade biológica de 2-AG pode ser aumentada por 2-acilgliceróis endógenos relacionados, que por si só não mostram atividade significativa em qualquer um dos testes empregados. Este efeito de sinergismo foi então denominado “efeito entourage”, termo que atualmente é utilizado para se referir às potenciais sinergias entre compostos químicos presentes na planta *Cannabis* (BLASCO-BENITO *et al.*, 2018).

Estudos atuais para avaliação deste efeito entourage em modelos pré-clínicos de câncer de mama mostraram que preparações padronizadas de drogas canábicas ao invés de fitocanabinóides puros, no caso o THC, podem ser consideradas como parte do arsenal terapêutico, uma vez que foram mais potentes que o THC puro na produção de respostas antitumorais em cultura celular e modelos animais de ER+/PR+, HER2+ e câncer de mama triplo negativo (BLASCO-BENITO *et al.*, 2018).

Entre o próprio THC e o CBD um efeito sinérgico pode ser observado, uma vez que estudos sugerem que o CBD ajudaria a reduzir os efeitos adversos do THC, como no prejuízo de memórias declarativas e na redução e susceptibilidade à psicose (PAMPLONA, 2014).

Embora alguns canabinóides tenham um maior destaque e sejam os maiores alvos dos estudos já realizados, como o THC e o CBD (MARZO, 2018), acredita-se que alguns metabólitos secundários da *Cannabis*, assim chamados por não serem críticos para o seu crescimento, desenvolvimento e reprodução, como alguns terpenos que compartilham o intermediário geranyl difosfato ou geranyl pirofosfato (GPP) com os fitocanabinóides, também contribuem para seus benefícios terapêuticos (GROF, 2018).

Os terpenóides são os responsáveis pelo aroma da *Cannabis*, sendo relatados mais de duzentos na planta, dentre os quais predominam os monoterpenos (limoneno, mirceno e pineno), porém, devido a sua volatilidade e perdas durante o processamento, estão em menor proporção que os sesquiterpenos (especialmente o cariolifeno) em preparações da planta (RUSSO, 2011).

Para o limoneno, por exemplo, estudos pré-clínicos sugeriram que o mesmo tem ação ansiolítica, o que foi evidenciado em humanos em um estudo com

pacientes hospitalizados expostos à fragrância cítrica no meio ambiente. Estudos clínicos randomizados de fase II também indicaram que, em altas doses, o limoneno produziu apoptose de células de câncer de mama. O β -mirceno é relatado como anti-inflamatório, analgésico, sedativo, relaxante muscular e como bloqueador de carcinogênese hepática pela aflatoxina. O α -pineno é anti-inflamatório, broncodilatador e parece ser um antibiótico de amplo espectro, no entanto, sua atividade mais atraente parecer ser como inibidor da acetilcolinesterase, auxiliando na memória, o que poderia neutralizar os déficits de memória de curto prazo induzidos pela intoxicação por THC. O β -cariolifeno é relatado como anti-inflamatório e protetor gástrico, com demonstrada ação agonista seletiva no CB2 (RUSSO, 2011).

A capacidade de induzir efeitos sinérgicos quando combinados, o chamado efeito entourage ou efeito comitiva, traz também um dos principais desafios no estudo desta planta, o qual reside em encontrar um equilíbrio de composição/formulação em que os efeitos benéficos se sobreponham aos efeitos adversos (PAMPLONA, 2014).

No entanto, para que este “*fármaco complexo e multicomposto*” seja entregue de maneira eficaz seria necessário um fundo genético estável e uma padronização do crescimento do material vegetal. Esta padronização pode ser obtida através da seleção genética das espécies e pelo manejo adequado do cultivo (GROF, 2018).

2.5 A planta *Cannabis* e suas técnicas de cultivo e reprodução

Atualmente há uma discussão em andamento sobre se o gênero *Cannabis* é composto de uma espécie altamente variável (*Cannabis sativa* L.), duas ou três espécies, com base em diferenças morfológicas, geográficas, ecotípicas ou quimiotípicas (GROF, 2018).

De acordo com a codificação do DNA, *C. sativa* e *C. indica* não devem ser separadas em espécies, reconhecendo-se a nomenclatura formal de *C. sativa* subespécie *sativa* e *C. sativa* subespécie *indica*, baseado no teor de THC, sendo que plantas “*sativa*” produzem mais THC que CBD e apresentam um perfil terpenóide que cheira a “ervas” ou “doce”; já as plantas “*indica*” produzem mais CBD do que “*sativa*”, com uma relação THC para CBD mais próxima de 1: 1 e um perfil terpenóide que confere um aroma “acre” ou “desagradável”. O cruzamento e a

hibridização de “sativa” e “índica” tornaram suas distinções quase sem sentido. Há ainda uma outra variedade da espécie da *C. sativa*, a *C. sativa* subespécie *ruderalis*, que são plantas que exibem de uma a três das seguintes características: $CBD \cong THC$, morfologia de tipo selvagem ou floração precoce (MCPARTLAND, 2018).

As flores femininas não fertilizadas antes da senescência (inflorescências de *Cannabis*) são a principal matéria orgânica constituinte do produto farmacêutico, por serem a maior fonte de fitocanabinóides e terpenóides (RUSSO, 2011).

O cultivo ao ar livre é muito difícil, devido à forte probabilidade de contaminação fúngica, à possibilidade de colheita da inflorescência e à necessidade de controle de pragas e doenças, sendo a estufa ou o cultivo interno as opções preferidas e que proporcionam também a oportunidade de controlar as condições de luz, temperatura e umidade. Além da luminosidade, que é um fator chave, tanto a composição nutricional quanto uma outra série de fatores ambientais manipuláveis influenciarão na concentração e no perfil do metabólito secundário (GROF, 2018).

A necessidade de se estabelecer um perfil uniforme de canabinóides, terpenóides e flavonoides levou uma empresa do Reino Unido, a GW Pharmaceuticals, a implementar um programa de reprodução em estufas com genótipos de rendimento máximo ou elevada pureza de metabólitos secundários, criando uma série de quimiotipos com níveis elevados de canabinóides, incluindo THC, CBD, CBG, CBC, Δ -9-THCV, CBDV, Canabigerovarina (CBGV) e Canabícromevarina (CBCV). Esta é a empresa que produz o Sativex® (nabiximol), um medicamento padronizado multicomponente bem caracterizado extraído da *Cannabis Sativa L.*, em que cada ml contém o correspondente a 27 mg de Δ -9-THC e 25 mg de CBD, além de uma gama de outros derivados terpenóides que ocorrem naturalmente e que podem agir sinergicamente (POTTER, 2013).

Estratégias genéticas reversas também são utilizadas para melhoramento genético das espécies, como as empregadas com o uso de radiação ionizante ou agentes químicos, a fim de introduzir lesões mutagênicas aleatórias no DNA, criando assim mudanças fenotípicas. Um exemplo bem-sucedido tem sido utilizado empregando metanossulfonato de etila (EMS) para modificar o perfil do óleo de semente de cânhamo industrial, indicando o possível sucesso de uma estratégia genética reversa para manipular os perfis canabinóides e terpenóides da *Cannabis* (GROF, 2018).

Além da reprodução seletiva de quimiotipos de *Cannabis* ricos em fitocanabinóides e terpenóides que ofereçam atividades farmacológicas complementares poder fortalecer, ampliar as aplicações clínicas e melhorar o índice terapêutico de extratos de *Cannabis* contendo THC ou outros fitocanabinóides básicos (RUSSO, 2011), outros fatores também devem ser observados, como por exemplo os métodos de processamento e extração, além da formulação do material (POTTER, 2013).

2.6 Técnicas de extração de compostos da *Cannabis*

A técnica de extração de compostos com o CO₂ supercrítico é considerada na atualidade a mais indicada para obtenção dos componentes da *Cannabis*, por ser o método de extração mais seguro, limpo e cientificamente controlado, porém, é um método ainda caro. Esta técnica para obtenção seletiva de compostos ativos da *Cannabis* já está sendo utilizada no Brasil, através de um modelo de transferência de “know how” entre a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e uma startup brasileira, a Entourage Phytolab, uma empresa de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos à base de *Cannabis* (UNICAMP, 2018).

Outros métodos de extração também são utilizados para obtenção de fitocanabinóides, como o uso de solventes químicos, os quais provavelmente deixam resíduos indesejados, e o uso dos extratores, como o óleo de oliva ou de coco, os quais fornecem uma alternativa mais orgânica (GROF, 2018). Outra técnica de extração relatada é com o uso de extratores ultrassônicos, que também utiliza solventes, geralmente o etanol (HIELSCHER ULTRASOUND TECHNOLOGY, 2018).

2.7 Vias e formas de administração da *Cannabis* e compostos canabinóides

As principais formas de administração de *Cannabis* e de compostos canabinóides atualmente incluem as vias inalatórias (fumada ou vaporizada) e vias orais, seja esta através da alimentação como fonte de consumo ou através de formas farmacêuticas, incluindo a administração oromucosa (HAZEKAMP *et al.*, 2013).

Quando inalados, os canabinóides apresentam farmacocinética similar à quando são administrados por via intravenosa, atingindo rapidamente as concentrações plasmáticas máximas de THC e CBD, variando de 10 a 35% para o THC e cerca de 31% para o CBD, sendo estas mais altas quando comparadas à ingestão oral (LUCAS *et al.*, 2018).

Apesar de apresentarem farmacocinética comparável com os canabinóides fumados, a utilização de vaporizadores para administração de compostos canabinóides é a mais recomendada por evitar riscos associados ao consumo de *Cannabis* e a exposição a compostos tóxicos formados pela combustão (LUCAS *et al.*, 2018). Além destes fatos, a *Cannabis* fumada não apresenta um conteúdo consistente e a pirólise promove uma severa degradação dos canabinóides (LA OSSA *et al.*, 2012)

Os fitocannabinóides THC e CBD são altamente lipofílicos e apresentam uma baixa biodisponibilidade oral (cerca de 6%), visto passarem por um extenso metabolismo hepático de primeira passagem. A liberação bucal observada nas preparações oromucosas, como no caso do Sativex®/Mevatyl® (nabiximol), que passam por uma rápida absorção e, de certa forma, evitam este metabolismo hepático, produz uma maior concentração plasmática de fármaco em relação a dose oral, sendo particularmente útil para o alívio rápido de sintomas. No caso das formulações para ingestão oral, estas podem ser úteis para pacientes que necessitam deste alívio sintomático por um período mais prolongado (LUCAS *et al.*, 2018).

Esta constatação de que os fitocannabinóides possuem uma baixa biodisponibilidade oral levou a proposição de outros métodos viáveis de administração, como a via transdérmica, a administração intranasal e a adsorção transmucosa (BRUNI *et al.*, 2018). Devido a sua característica lipofílica, os fitocannabinóides possuem uma administração transdérmica limitada (LUCAS *et al.*, 2018). Além disso, sua natureza altamente lipofílica leva-os a serem vistos como candidatos adequados para sistemas avançados de administração de fármacos nanométricos, podendo ser aplicados através de uma série de rotas (BRUNI *et al.*, 2018).

Em relação especificamente ao CBD, *estudos in vitro* com pele humana indicaram que sua permeabilidade é 10 vezes maior do que a do Δ -9-THC e Δ -8-THC, o que vai de encontro à sua característica de ser relativamente menos lipofílico que os citados (LUCAS *et al.*, 2018). Já em um estudo realizado com modelo animal foi

verificado que o CBD administrado por via intranasal apresentou uma biodisponibilidade de 34 a 46% (PAUDEL *et al.*, 2010).

Além da via de administração, o sistema de liberação do fármaco é outro caminho a ser investigado. Em um estudo realizado com microesferas de poli- ϵ -caprolactona carregadas com CBD para o desenvolvimento de um sistema de administração alternativo para administração a longo prazo, houve um aumento na atividade antitumoral do CBD liberado a partir de microesferas em comparação com os resultados obtidos com o fármaco livre (LA OSSA *et al.*, 2012).

Outro fato importante a ser considerado em relação ao CBD é a indução de efeitos em curva dose-resposta em formato de U invertido (ou em formato de “sino”), sendo descrito em estudos com animais uma faixa de dose efetiva limitada (SILVA, 2017) e, em um estudo clínico, foi observado novamente que doses agudas únicas de CBD causam um padrão dose-resposta em forma de U invertido em indivíduos humanos submetidos a um modelo experimental de ansiedade, evidenciando a necessidade de estabelecer as janelas terapêuticas deste composto para diversas condições patológicas através de rigorosos estudos clínicos para que possam ser adequadamente traduzidos na prática clínica (LINARES *et al.*, 2018a)

O desenvolvimento de diferentes preparações (por exemplo inalados, adesivos ou I.V.), combinações de canabinóides (LINARES *et al.*, 2018a), ou de novos compostos que aumentem a biodisponibilidade do CBD e melhorem seus parâmetros farmacológicos, podem levar ao desenvolvimento de novas opções terapêuticas (SILVA, 2017). Da mesma forma, pesquisas que determinem mais precisamente os mecanismos de ação do CBD em diferentes condições patológicas e que avaliem o monitoramento terapêutico de drogas seriam úteis para otimizar os resultados e a segurança de uso do CBD (LINARES *et al.*, 2018a).

2.8 Canabidiol no Brasil

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), criada pela Lei nº 9782 de 26 de janeiro de 1999, é uma autarquia sob regime especial e tem como missão a proteção e a promoção da saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária (BRASIL, 1999). Cabe a ela, entre outras atribuições, a responsabilidade

pela autorização de estudos clínicos, pela concessão dos registros dos medicamentos e pela regulação dos produtos sujeitos à vigilância sanitária, entre eles o CBD (ANVISA, 2018).

Apesar de constarem registros de estudos com CBD no Brasil desde a década de 70, não existe, até o presente momento, nenhum medicamento com registro no Brasil que contenha somente o CBD. O único medicamento registrado no país é um composto que contém na sua composição THC e CBD na relação 1:1, o Mevatyl® (também registrado em outros países com o nome comercial Sativex®), o qual é indicado para esclerose múltipla (ANVISA, 2018).

Para que se obtenha o registro de um novo medicamento ou de uma nova indicação terapêutica, um dos pré-requisitos são os estudos clínicos. Antes que um medicamento seja avaliado clinicamente em humanos, ocorre a fase de testes pré-clínicos, onde os aspectos de segurança são avaliados em animais de experimentação. As pesquisas clínicas são estudos realizados em seres humanos cuja finalidade primária seria a avaliação dos parâmetros de segurança e eficácia. As pesquisas clínicas são divididas em fases I, II, III e IV, de acordo com a quantidade de participantes, necessidade de estudo unicêntrico ou multicêntrico, bem como com os objetivos específicos de cada etapa (ANVISA, 2018).

Quadro 1 – Etapas clínicas para registro, requisitos e objetivos

ETAPA CLÍNICA	PARTICIPANTES	ESTUDO	OBJETIVO
FASE I	<ul style="list-style-type: none"> Sadios número reduzido (20 a 100) 	Unicêntrico	Segurança e perfil farmacocinético
FASE II	<ul style="list-style-type: none"> afetados/doentes maior número (100 a 300) 	Unicêntrico ou Multicêntrico	Eficácia (perfil de segurança e eficácia do fármaco)
FASE III	<ul style="list-style-type: none"> afetados/doentes número substancialmente maior (1000 a 3000) 	Multicêntrico	Segurança, eficácia e interação farmacológica, podendo ser avaliadas possíveis ampliações de indicações terapêuticas
FASE IV	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes em tratamento (população em geral) 	Fase comercial	Farmacovigilância

Adaptação. Fonte: Oliveira *et al.* (2006).

Uma alternativa ao rito clássico para o registro de novos medicamentos pode ser observada em casos de medicamentos destinados a doenças raras, onde não há opções terapêuticas ou as mesmas são limitadas (ANVISA, 2018). De acordo com o Ministério da Saúde (MS), doença rara é aquela que acomete até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, sendo caracterizadas por uma ampla variedade de sinais e sintomas, os quais variam não só de doença para doença, mas também de pessoa para pessoa acometida pela mesma condição (BRASIL, 2018). Nestes casos, a empresa poderá solicitar o registro de um medicamento com estudos de fase II finalizados ou de fase III em andamento, entre outros procedimentos especiais e específicos determinados pela RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017 (ANVISA, 2017).

No caso do CBD, os caminhos para sua importação e uso começaram de uma forma diferente. Após a divulgação de um vídeo na internet de um caso nos EUA de sucesso no controle de crises convulsivas de uma criança portadora da Síndrome de Dravet (SD), uma forma de epilepsia refratária, tratada com um óleo de *Cannabis* rico em CBD, algumas mães começaram a pesquisar, trocar experiências e utilizar o mesmo em seus filhos, que eram portadores de algum tipo de epilepsia refratária às medicações disponíveis à época, importando este produto de países onde o mesmo era tratado apenas como um suplemento alimentar, embora ainda não estivesse regulamentado o uso do CBD no Brasil e o mesmo estivesse enquadrado na lista de substâncias proscritas (OLIVEIRA, 2016).

Estas importações ocorriam de forma irregular, até que uma das importações foi “barrada” pela Anvisa. A criança, uma brasileira de 5 anos, portadora da síndrome CDKL5, outra forma de epilepsia refratária, estava conseguindo controlar suas crises com o CBD, porém uma das remessas que chegavam ao Brasil através de correio postal não foi liberada pela Anvisa. Para conseguir a liberação, a mãe encontrou na mídia (TV, jornais, revistas, internet) uma das formas de conseguir legitimar este processo de importação. Paralelamente, era realizada a solicitação de liberação via judicial para este caso e, em 03 de abril de 2014, ocorreu a primeira importação “legalizada” do CBD, a qual foi autorizada judicialmente (OLIVEIRA, 2016).

A partir deste fato, provocado pela sociedade, houve uma mobilização na Anvisa para que houvesse o controle deste tipo específico de importação e que não ocorresse a judicialização destes processos. Foi então que, em dezembro de 2014, a Anvisa optou pela simplificação do processo de importação do CBD por pessoas

físicas para uso próprio, com autorizações de importações excepcionais e específicas, com validade de um ano (ANVISA, 2014).

Foi também em dezembro de 2014, através da publicação de uma Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM), a Resolução CFM Nº 2.113/2014, que foi aprovado o uso compassivo do CBD para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. Esta resolução detalha os critérios para o uso do CBD com finalidade terapêutica no país, restringindo sua prescrição aos profissionais de medicina para as especialidades de neurologia e suas áreas de atuação, de neurocirurgia e de psiquiatria (CFM, 2014).

Em uma decisão unânime da Diretoria Colegiada (Dicol) na reunião pública ocorrida em 14 de janeiro de 2015, o CBD foi retirado da lista de substâncias proscritas, passando para a lista C1 da Portaria SVS 344/1998. A publicação desta decisão em DOU ocorreu em 28 de janeiro de 2015 através da Resolução RDC nº 3 de 26 de janeiro de 2015 (ANVISA, 2015). Esta medida, na prática, visava facilitar a condução de estudos que pudessem levar ao desenvolvimento e registro de um medicamento em território nacional, assim como melhorar a disposição dos profissionais de saúde em utilizar o CBD como recurso quando a avaliação médica apontasse essa necessidade, já que o uso desta substância no país, desde que seguidos os trâmites legais, não seria mais considerado irregular, por não mais se tratar de uma substância proscrita (ANVISA, 2018).

Os critérios e procedimentos para importação no Brasil, em caráter de excepcionalidade, por pessoas físicas e para uso próprio de produtos à base de CBD em associação com outros canabinóides, dentre eles o THC, foram posteriormente estabelecidos através da Resolução RDC nº 17 em maio de 2015 e, com a publicação da RDC nº 66 em 21 de março 2016, uma atualização da Portaria SVS/MS 344/1998, ocorreu a permissão de prescrições médicas de produtos que continham CBD e THC, uma vez que, apesar da RDC nº 17/2015 prever a necessidade de prescrição médica, o artigo 61 da referida portaria impedia os médicos de prescreverem o THC (ANVISA, 2016).

Com a publicação da Resolução RDC nº 130 de 02 de dezembro de 2016, ocorreu a inclusão, no adendo da lista A3 da Portaria SVS 344/1998, de medicamentos registrados na Anvisa que possuam em sua formulação derivados de *Cannabis sativa*, em concentração de no máximo 30 mg de THC por mililitro e 30 mg

de CBD por mililitro, abrindo o caminho para que os medicamentos contendo THC e CBD pudessem chegar ao mercado nacional (ANVISA, 2016).

Esta medida possibilitou o registro no Brasil do primeiro medicamento à base de THC e CBD, o Mevatyl®, em 16 de janeiro de 2017, cumprindo todas as etapas necessárias para obtenção deste registro, incluindo a realização de ensaios pré-clínicos e clínicos (ANVISA, 2018). Mevatyl® é indicado para o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla e destinado a pacientes adultos não responsivos a outros medicamentos antiespásticos e que demonstram melhora clinicamente significativa dos sintomas relacionados à espasticidade durante um período inicial de tratamento, não sendo indicado para o tratamento da epilepsia, visto que o THC, presente em sua composição, possui potencial para agravamento das crises. Este medicamento já estava aprovado em outros 28 países, registrado com o nome comercial Sativex® (ANVISA, 2018).

Em 25 de junho de 2018 foi aprovado pelo órgão regulador dos EUA, o *United States Food and Drug Administration* (FDA), um medicamento a base de CBD, com o nome comercial Epidiolex®, indicado para o tratamento convulsões associadas a duas formas severas de epilepsia, tornando-se o primeiro medicamento à base de uma substância purificada derivada da planta *Cannabis sativa* a ser legalizado nos EUA, porém o acesso a este medicamento ocorreu somente após o órgão de repressão e controle de drogas dos EUA (DEA) alterar a classificação do CBD derivado de *Cannabis* para a lista dos medicamentos com menor potencial de abuso e que consistem em preparações contendo quantidades limitadas de certos narcóticos, neste caso limitando para não mais que 0,1% (p/p) o teor de tetrahydrocannabinóis residuais (DEA, 2018).

O FDA também aprovou para usos terapêuticos o Marinol® e o Syndros®, os quais contém como ingrediente ativo o dronabinol, um delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) sintético, ambos indicados para o tratamento da anorexia associada à perda de peso em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - AIDS. Outro medicamento aprovado pelo FDA, o Cesamet®, contém o ingrediente ativo nabilona, que tem uma estrutura química semelhante ao THC e é derivado sinteticamente, sendo indicado para náuseas e vômitos em pacientes com câncer (FDA, 2018).

A planta *Cannabis* e seus derivados, incluindo o THC, são classificados nos EUA como drogas sem uso medicinal atualmente aceito e com alto poder de abuso

(lista “schedule I”), na mesma classificação de drogas como a heroína, o LSD e o ecstasy (DEA, 2018).

Apesar da *Cannabis* estar classificada nos EUA como “droga sem uso medicinal atualmente aceito”, a sua patente está registrada desde 2003 nos EUA sob o número 6.630.507, na qual os canabinóides são descritos como antioxidantes e neuroprotetores úteis na prevenção e no tratamento de uma ampla variedade de doenças, incluindo doenças isquêmicas, tais como acidentes vasculares cerebrais e traumas, e doenças neurodegenerativas, como Parkinson, Alzheimer e demência associada ao HIV (ESTADOS UNIDOS, 2018). A pesquisa foi realizada pelo Instituto Nacional de Saúde, e a patente é atribuída ao Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA (US Department of Health and Human Services – HHS).

É evidente que esta classificação da *Cannabis* e seus derivados na lista “schedule I” não se sustenta, uma vez que as evidências científicas cada vez mais comprovam a utilidade terapêutica dos derivados da *Cannabis* (PAMPLONA, 2014).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo do estudo

A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica e pesquisa documental, de natureza exploratória e descritiva, sendo realizadas buscas nas bases de dados US National Library of Medicine National Institutes of Health (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), e Google Acadêmico, além de buscas em documentos legais (leis, normas e regulamentos) e sites disponíveis em meios eletrônicos sobre o tema.

As palavras chaves utilizadas foram: *Cannabis*, canabidiol, endocanabinóides, doença e legislação. Além destes descritores, foram analisados trabalhos que tratavam a respeito das questões legais sobre a utilização de *Cannabis* para fins medicinais.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão foram selecionados apenas os artigos de estudos pré-clínicos e clínicos cujo título ou resumo correspondia aos objetivos da presente revisão, além de artigos de opinião e revisão com maior relevância para o tema abordado. Como critérios de exclusão, usaram-se: acesso não integral ao artigo, publicação indisponível em língua portuguesa, espanhola ou inglesa e duplicados, limitando-se o período de janeiro de 2000 até janeiro de 2019. Posteriormente, fez-se pesquisa ativa por artigos relacionados e referências cruzadas, via análise das bibliografias dos artigos obtidos, visando obter bibliografia adicional conforme necessário.

3.3 Aspectos Éticos

Não foi identificada necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) visto se tratarem de fontes de informações oriundas de dados de domínio público.

4 RESULTADOS

4.1 Potencial Terapêutico do CBD

4.1.1 Ação antiepiléptica

O potencial do CBD como uma droga antiepiléptica já tem sido avaliado a bastante tempo e recentemente tem despertado um grande interesse da comunidade científica, especialmente no tratamento de epilepsias refratárias, cujo tratamento, frequentemente, é realizado às custas de efeitos adversos graves (SZAFLARSKI *et al.*, 2018).

Estudos clínicos de fase I em pequena escala conduzidos por pesquisadores brasileiros em 1980 já relatavam o poder anticonvulsivante do CBD em

humanos. Posteriormente, vários estudos em modelos animais de eletrochoque máximo demonstraram os efeitos anticonvulsivantes do CBD. Em 2010, um estudo do poder antiepiléptico e anticonvulsivante do CBD foi avaliado utilizando-se eletrofisiologia *in vitro* e um modelo animal *in vivo*, respectivamente. Neste estudo, observou-se que o CBD reduz a excitabilidade da atividade epiléptica *in vitro* e, no modelo de apreensão *in vivo*, seus efeitos benéficos na gravidade e letalidade das crises epilépticas induzidas pela administração de 80mg/kg de pentilenotetrazol (JONES *et al.*, 2010).

Com a finalidade de demonstrar o perfil anticonvulsivante do CBD um estudo foi realizado utilizando dois modelos estabelecidos de epilepsia de roedores (modelo de lobo temporal e de crise parcial), com doses estabelecidas de CBD puro de 1, 10 e 100 mg por kg. No modelo de lobo temporal (induzido com pilocarpina), todas as doses de CBD reduziram significativamente o percentual de animais que experimentaram as convulsões mais graves, porém estes achados não se refletiram sobre a mortalidade e a gravidade. Já no modelo de crise parcial (induzido com penicilina), o CBD, na dosagem igual ou maior que 10 mg/kg, diminuiu significativamente tanto a porcentagem de mortalidade como a gravidade das convulsões, além de reduzir, em todas as doses, a porcentagem de animais que experimentaram as convulsões tônico-clônicas mais graves (JONES *et al.*, 2012).

Em um estudo multicêntrico, retrospectivo, utilizando o tratamento com óleo de *Cannabis* enriquecido com CBD, na proporção de 20:1 (CBD:THC), em doses que variaram de 1 a 20mg/kg/dia, com 74 crianças e adolescentes (1 a 18 anos) portadoras de epilepsia refratária resistentes a mais de 7 drogas antiepilépticas, e ainda 66% destas apresentando falhas em tratamentos com dieta cetogênica, implante de estimulador do nervo vago ou ambos, verificou-se que houve um significativo efeito positivo na carga de convulsões. Na maioria dos casos (89%), houveram relatos de redução na frequência das crises, e apenas 7% relataram agravamento de convulsões que levaram à retirada do CBD. Os eventos adversos mais relatados foram sonolência, fadiga, agravamento convulsivo, distúrbios gastrointestinais e irritabilidade. Além disso, foram observadas melhoras no comportamento e no estado de alerta, linguagem, comunicação, habilidades motoras e sono (TZADOK *et al.*, 2016).

Em um estudo aberto com pacientes de um programa de acesso expandido realizado entre janeiro de 2014 e janeiro de 2015 foi investigada a dose de CBD oral

de 2-5mg/kg por dia, sendo a mesma titulada até a intolerância ou até uma dose máxima de 25mg/kg ou 50mg/kg por dia, dependendo do local do estudo, para avaliação de segurança, tolerância e eficácia em crianças e adultos jovens com epilepsia resistente a tratamento convencional, tendo no braço de segurança inclusos 19% de pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) e 20% com Síndrome de Dravet (SD), e no braço de eficácia 22% de pacientes com SLG e 23% com SD. Os eventos adversos mais comuns foram sonolência, perda de apetite, diarreia, fadiga e convulsões, representando 76% dos casos. O evento adverso grave mais comum foi o estado epiléptico, relatado em 6% dos casos. Com os resultados obtidos, os autores sugeriram que o CBD poderia reduzir a frequência de convulsões em crianças e adultos jovens com epilepsia resistente ao tratamento e que o mesmo poderia ter um perfil de segurança adequado, porém também relataram a necessidade de realização de estudos randomizados controlados para caracterizar o perfil de segurança e a verdadeira eficácia deste composto (DEVINSKY *et al.*, 2016).

Os resultados parciais de um programa de acesso expandido de tratamento a longo prazo com CBD realizado em 607 pacientes com idade média de 13 anos (variando de 0,4 a 62 anos) com epilepsia refratária foram recentemente publicados. Dos pacientes tratados, 76 % permaneceram com o tratamento, sendo os motivos mais comuns que levaram à desistência dos demais (24%) foram a falta de eficácia (15%) e a ocorrência de efeitos adversos (5%). A dose mediana de CBD foi de 25mg/kg/dia e a duração mediana do tratamento foi de 48 semanas (intervalo de 2 a 146 semanas). Os resultados revelaram que a adição de CBD pode ser uma opção eficaz de tratamento de longo prazo para pacientes com epilepsias resistentes a tratamento, visto ter reduzido o número de crises convulsivas medianas mensais em 51% e convulsões totais em 48% em 12 semanas, apresentando reduções semelhantes por 96 semanas. O CBD foi geralmente bem tolerado, sendo os mais comumente relatados a diarreia (29%) e a sonolência (22%), e os mais graves encontrados foram convulsão (9%), estado epiléptico (7%), pneumonia (5%) e vômitos (3%). Foram ainda verificadas alterações nos exames laboratoriais com relação às enzimas hepáticas com níveis maiores do que três vezes o limite superior em 10% dos pacientes, dos quais 75% faziam uso concomitante de valproato. Os relatos de sonolência nos pacientes que faziam uso de clobazam (CBZ) ocorreram em 38% (123/320), enquanto entre os que não utilizavam o CBZ foram em somente 14% (40/287). Outra possível interação foi observada entre o CBD e a varfarina, sendo

relatado um caso com necessidade de monitoramento. Os autores relatam como limitações do estudo o fato de o mesmo não ser controlado por placebo, a ausência do “cegamento” dos pacientes, a variabilidade entre os locais nos métodos de notificação e das razões pelas quais não foram coletadas algumas informações sobre reduções de doses das drogas antiepiléticas, além da dificuldade em coletar dados mais precisos quanto ao total de convulsões, já que foram considerados dados fornecidos de crises convulsivas menos graves como a ausência, as quais são de difícil percepção (SZAFLARSKI *et al.*, 2018).

4.1.1.1 Síndrome de Lennox-Gastaut

A Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é uma encefalopatia epilética de desenvolvimento grave multicausal e rara, sendo caracterizada por vários tipos de crises, grave comprometimento cognitivo e padrão eletroencefálico anormal, com ataques convulsivos normalmente iniciados antes dos 8 anos de idade e que persistem até a idade adulta em mais 90% dos casos. Estas convulsões incapacitantes persistem na maioria dos pacientes mesmo após os tratamentos convencionais (DEVINSKY *et al.*, 2018a).

Com a finalidade de avaliação da segurança e eficácia do uso do CBD como terapia complementar na SLG foi realizado um estudo clínico de fase III, randomizado, duplo cego, em 171 pacientes de 2 a 55 anos com SLG, os quais receberam a dose de 20mg/kg de CBD. Neste estudo, houve uma redução significativamente maior na frequência de convulsões mensais no grupo que recebeu CBD do que no grupo placebo, sendo este efeito estabelecido durante as 4 primeiras semanas e mantido pelo período completo de tratamento (14 semanas), e, embora nenhum paciente tenha ficado completamente livre de convulsões, três pacientes do grupo tratado com CBD ficaram 12 semanas inteiras livres de convulsões. Os eventos adversos foram relatados em ambos os grupos, ocorrendo em 86% dos pacientes tratados com CBD e em 69% do grupo placebo, em sua maioria de natureza leve a moderada, sendo os mais comuns diarreia, sonolência, febre, diminuição do apetite e vômitos (THIELE *et al.*, 2018).

Um outro estudo clínico de fase III, randomizado, duplo cego, foi realizado recentemente para avaliar a eficácia e segurança de uma solução purificada de CBD administrado via oral como tratamento adjuvante em crises de epilepsia associadas à

SLG. O estudo demonstrou que, quando administrado nas doses de 10mg e 20mg por quilograma por dia, ocorreu uma redução significativamente maior na frequência de crises do que o placebo, havendo uma redução percentual média da frequência basal na frequência de crises durante o período de tratamento de 41,9% no grupo CBD 20mg, 37,2% no grupo CBD 10mg e 17,2% no grupo placebo ($P=0,005$ para o grupo CBD 20mg vs grupo placebo, e $P=0,002$ para o grupo CBD 10mg versus grupo placebo). Os eventos adversos mais comuns relatados pelos pacientes foram sonolência, diminuição do apetite, diarreia, infecção do trato respiratório superior, febre e vômitos, sendo estes mais frequentes no grupo de dose mais alta. Eventos adversos graves foram relatados em 33 dos 225 pacientes (13 em cada grupo e 7 no grupo placebo), e 9% dos pacientes que receberam CBD apresentaram concentrações elevadas de aminotransferase hepática (DEVINSKY *et al.*, 2018a).

4.1.1.2 Síndrome de Dravet

A Síndrome de Dravet (SD) se caracteriza por ser um distúrbio de epilepsia infantil complexo, sendo uma forma genética rara de encefalopatia epiléptica que ocorre principalmente devido a mutações de perda de função no gene SCN1A, e está associada a convulsões resistentes a medicamentos e a uma alta taxa de mortalidade (DEVINSKY *et al.*, 2017).

Dados de estudos em modelo animal devidamente validado para SD revelaram que a duração e a gravidade das convulsões induzidas termicamente, bem como a frequência das convulsões espontâneas, foram reduzidas substancialmente com o uso do CBD em doses mais altas (100 mg/kg ou 200mg/kg), e, em doses menores (10mg/kg ou 20mg/kg), houve melhora nos déficits de interação social semelhantes ao autismo em camundongos com SD (KAPLAN *et al.*, 2017).

Em um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego, realizado com 120 pacientes selecionados com idade entre 2,3 e 18,4 anos, dos quais 90% concluíram o estudo, para avaliação da segurança e eficácia do CBD para tratamento de convulsões resistentes à drogas na SD, na dose de 20mg de CBD por kg por dia durante 14 semanas, observou-se que: 1) A mediana da frequência de convulsões por mês diminuiu de 12,4 para 5,9 com o CBD e de 14,9 para 14,1 no grupo placebo, sendo considerada uma redução de 22,8% na mediana ajustada da frequência de crises (intervalo de confiança de 95% -41,1 a -5,4; $P=0,01$); 2) A porcentagem de

pacientes que tiveram no mínimo 50% de redução na frequência de convulsões foi de 43% com CBD e 27% com placebo; 3) O estado geral do paciente melhorou em pelo menos uma das sete categorias da escala de Impressão Global de Mudança do Cuidador (CGIC) em 62% dos pacientes do grupo CBD em comparação com 34% do grupo placebo ($P = 0,02$); 4) A frequência de convulsões totais de todos os tipos foi significativamente reduzida com CBD ($P = 0,03$), mas não houve redução significativa nas crises não convulsivas ($P = 0,88$) e; 5) A porcentagem de pacientes que se tornaram livres de crises foi de 5% com CBD e 0% com placebo ($P = 0,08$), sendo também relatado que outros quatro pacientes estavam livres de crises no período de manutenção, porém três deles retiraram-se precocemente do estudo. Os eventos adversos foram mais frequentes no grupo CBD (93%) do que no grupo placebo (75%), e os mais comumente relatados incluíram sonolência, diarreia, diminuição do apetite, fadiga, vômitos, febre, infecções do trato respiratório superior, letargia e convulsão. Dos casos de sonolência relatados, mais de 80% faziam uso de clobazam, tanto no grupo CBD quanto no grupo placebo. Resultados anormais nos testes de função hepática também foram relatados, com maior frequência no grupo CBD do que no grupo placebo, e em 100% pacientes que faziam uso concomitante de valproato. Com base nestes resultados, os pesquisadores concluíram que o CBD conseguiu uma redução maior na frequência de crises convulsivas de crianças e adultos jovens com SD quando comparado ao placebo, associando ainda o uso do CBD a maiores taxas de eventos adversos, havendo ainda a necessidade de realização de estudos adicionais a fim de se avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo. Relatam ainda que a falta de uma redução significativa na frequência de convulsões não convulsivas (por exemplo crises breves, como as de ausência) sugere que o CBD tenha um efeito anticonvulsivante específico para as convulsões na SD ou que possa haver um erro na verificação destas crises breves pelos pais e/ou cuidadores (DEVINSKY *et al.*, 2017).

Um estudo aberto de tratamento longo prazo com CBD em pacientes com Síndrome de Dravet (SD) teve seus resultados publicados em dezembro de 2018, apresentando uma análise provisória da segurança, eficácia e resultados relatados pelos pacientes tratados complementarmente com uma formulação de CBD altamente purificado em solução oral na concentração de 100mg/ml. Neste estudo, ficou demonstrado que o CBD possui um perfil de segurança aceitável e com reduções na frequência de convulsões sustentáveis e clinicamente significativas no tratamento a

longo prazo com CBD em pacientes com SD resistentes ao tratamento convencional (DEVINSKY *et al.*, 2018b).

Com o objetivo de estabelecer a dosagem e a tolerabilidade de um óleo de *Cannabis* contendo CBD:THC na proporção de 50:1, além de avaliar seu impacto tanto nas convulsões quanto na qualidade de vida destes pacientes, foi realizado um ensaio prospectivo aberto no Canadá em 20 crianças com SD, com idades que variavam entre 1 a 18 anos, utilizando este óleo como terapia adjuvante. Neste estudo, o clobazam (CBZ) era o medicamento utilizado pela maioria dos pacientes. Além do pequeno número de participantes, esta seria outra limitação do estudo, dada a reconhecida ação inibitória que o CBD exerce sobre a CYP2C19 e a CYP3A4 (MCCOY *et al.*, 2018), enzimas que catalisam o metabolismo do N- desmetilclobazam (norclobazam), metabólito ativo do CBZ, que em estudos animais e *in vitro* demonstrou ser cerca de 20 a 100% mais potentes que o CBZ. O metabolismo do CBZ envolve também a CYP3A4 e em menor grau a CYP2C19 (GEFFREY *et al.*, 2015). Por esta ação inibitória, que leva a um aumento na exposição ao CBZ, pode ocorrer uma superestimação do impacto dos canabinóides nas crises. Como conclusão, os autores relatam que o óleo contendo CBD e THC demonstrou um perfil satisfatório de segurança e tolerabilidade e que foram observados também redução na frequência de crises e no índice de espículas observadas no eletroencefalograma (EEG), além de melhoria em certos aspectos do funcionamento adaptativo e nas medidas de qualidade de vida (MCCOY *et al.*, 2018).

4.1.1.3 Síndrome Epiléptica relacionada a infecção febril (FIRES)

A Síndrome Epiléptica relacionada a infecção febril (FIRES) é uma encefalopatia epiléptica que se inicia como uma enfermidade febril e evolui para uma epilepsia crônica, refratária, focal e com um significativo comprometimento cognitivo e comportamental. Seu início explosivo e a falta de marcadores genéticos a fazem se diferenciar de outras síndromes graves, como a SD. É uma epilepsia refratária a tratamento, com taxa de mortalidade na fase aguda variando entre 9 a 18%, e cujas atuais opções terapêuticas apresentam falhas impressionantes, à exceção da dieta cetogênica (GOFSHTEYN *et al.*, 2016).

Num estudo aberto, publicado em 2016, foram relatados os casos de 7 crianças de 5 centros clínicos que tinham o diagnóstico de FIRES, as quais não

havia respondido a drogas antiepiléticas, e que foram submetidas ao tratamento com CBD em protocolos emergenciais ou expandidos de investigação na fase aguda ou crônica da doença. Apesar das grandes limitações do estudo, resultados apontaram na direção de que o CBD possa ser uma alternativa para o tratamento de FRES, visto que depois de iniciar o tratamento com CBD, 6 dos 7 pacientes tiveram melhora tanto na frequência quanto na duração das convulsões, ocorrendo também o desmame de uma média de quatro drogas antiepiléticas (GOFSHTEYN *et al.*, 2016).

4.1.2 Transtornos do Espectro do Autismo (TEA)

Os transtornos do espectro do autismo são um conjunto de perturbações neurológicas e comportamentais que não são, necessariamente, provenientes dos mesmos fatores etiológicos diretos (MALCHER-LOPES, 2014). Cerca de 50% das crianças diagnosticadas com TEA apresentam problemas comportamentais (ARAN *et al.*, 2018), e de 40 a 47% manifestam alguma forma de epilepsia (MALCHER-LOPES, 2014).

Um estudo fase II, monocêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, registrado no CLINICAL TRIALS com o identificador NCT02956226, investigou o uso de canabinóides em 150 crianças com transtorno do espectro do autismo (TEA), avaliando a segurança, eficácia e tolerabilidade de misturas de canabinóides orais na proporção 20:1 (CBD:THC), com doses que variavam de 1 mg/kg a 10 mg/kg de CBD por dia, sendo esta mistura obtida de extratos de *Cannabis* ou de uma mistura de CBD e THC puros. As doses foram aumentadas até intolerância ou a dose máxima (10mg/kg), porém não conseguimos acesso aos dados restritos. Encontramos ainda um outro estudo clínico registrado no CLINICAL TRIALS com o identificador NCT03202303, porém este estudo investiga os efeitos de um homólogo do CBD, a Canabidivarina (CBDV), em 100 crianças com TEA (CLINICAL TRIALS, 2019).

Um grupo liderado pelo pesquisador Dr. Adi Aran, responsável pelas pesquisas supracitadas, divulgou recentemente relatório de um estudo retrospectivo que envolveu 60 crianças com TEA e problemas comportamentais graves que recebiam *Cannabis* medicinal rica em CBD como tratamento adjuvante. Este estudo apresentou resultados significantes, havendo melhora dos surtos comportamentais

em 61% dos pacientes, com relatos de melhora considerável em problemas de ansiedade e comunicação em 39% e 47% das crianças, respectivamente. Além disso, possibilitou ajustes de medicação e de doses em 33% e a retirada total de medicamento em 12% dos pacientes, no entanto, 8% tiveram que tomar mais medicamentos ou doses mais altas dos medicamentos que já utilizavam. Foi observado um caso de surto psicótico sério e transitório em uma paciente que utilizava uma cepa rica em THC (razão 6:1 de CBD:THC). Os eventos adversos mais comuns foram distúrbios do sono (14%), agitação (9%), irritabilidade (9%), e perda de apetite (9%). Embora os resultados sejam animadores, devem ser consideradas as limitações do estudo, visto o mesmo não ser controlado por placebo, o número reduzido de participantes, existirem variedades de *Cannabis* de diversos produtores e serem utilizadas diferentes doses de CBD. Além disso, deve-se observar que relatos iniciais de tratamentos promissores para tratamento de crianças com TEA são frequentemente encontrados e relacionados ao efeito placebo, e que o consumo de *Cannabis* na adolescência está associado a vários riscos neuropsiquiátricos e à dependência (ARAN *et al.*, 2018).

Um outro estudo, realizado por BARCHEL *et al.* (2018), com 53 pacientes (3 a 22 anos) diagnosticados com TEA, avaliou a eficácia e segurança do uso da administração de uma solução oral canabinóide (CBD/THC) nesta patologia, sendo a dose diária recomendada de CBD de 16 mg/kg (dose diária máxima de 600 mg) e de 0,8 mg/kg para o THC (dose máxima diária de 40 mg). Os dados de hiperatividade, tempo de sono, auto-injúria e ansiedade, além dos dados de segurança do medicamento, foram avaliados por um grupo independente de especialistas. Foram relatadas melhoras nos sintomas de auto injúria em 67,6%, nos sintomas de hiperatividade (68,4%), nos problemas de sono (71,4%) e na ansiedade (47,1%). Na avaliação comparativa com os tratamentos convencionais, onde a mudança de cada sintoma comórbido na coorte foi comparada com dados publicados, apenas para o sintoma de auto-injúria e raiva houve uma significância estatística limítrofe ($p=0,063$). Os efeitos adversos mais comuns foram leves e transitórios (sonolência e alteração no apetite). Com base nos relatos dos pais/cuidadores, os autores sugeriram que a administração de CBD poderia melhorar os sintomas comórbidos do TEA, porém os efeitos a longo prazo ainda devem ser avaliados em estudos de larga escala.

4.1.3 Ação nos distúrbios de sono-vigília

Desde a década de 1970 surgiram evidências de que o CBD exercia uma ação sedativa, sendo realizados vários estudos *in vivo* em diversos modelos animais e em humanos (ZUARDI, 2008).

No primeiro estudo realizado com humanos publicado em 1981 por pesquisadores brasileiros foi observado que, após a administração oral de CBD em participantes insones nas doses de 40, 80 e 160 mg, ocorreram significativas melhoras no tempo de sono no grupo que recebeu a dose de 160 mg e, em todas as doses administradas, foram relatadas reduções significantes de recordação dos sonhos, além de não ter causado efeitos de “ressaca”, quando comparados com o grupo placebo (CARLINI; CUNHA, 1981).

Este efeito sedativo foi novamente observado num estudo realizado em 1993 com participantes saudáveis onde foram administradas altas doses de CBD (600mg), onde os autores sugeriram sua interferência na secreção do cortisol (ZUARDI *et al.*, 1993).

Em 2013, foi realizado um estudo com ratos Wistar machos adultos para avaliação dos efeitos da administração sistêmica aguda de CBD nas doses de 2,5mg/kg, 10mg/kg, 40mg/kg ou placebo, sendo observado que a percentagem total de sono no período de luz do dia de teste aumentou significativamente nos grupos tratados com 10 e 40mg/kg de CBD em relação ao placebo. Observou-se ainda que a latência do sono de movimento rápido dos olhos (REM) aumentou o grupo que recebeu 40mg/kg e diminuiu significativamente no grupo tratado com 10mg/kg, demonstrando uma característica dose-dependente (CHAGAS *et al.*, 2013).

Este resultado reflete o encontrado em outro estudo realizado com participantes saudáveis em 2004 que receberam 15mg de CBD combinado com 15mg de THC, no qual os autores relataram que em doses baixas (15mg) o CBD parece ter propriedades de alerta, pois aumentou a atividade de vigília durante o sono e combateu a atividade sedativa residual do THC (NICHOLSON *et al.*, 2004).

Outro estudo realizado em 2006 em um modelo animal no qual o CBD foi administrado via intracerebroventricular numa dose de 10µg/5µl mostrou que, se administrado no período de luz, o CBD aumentava a vigília e diminuía o sono REM, e, através da análise por procedimentos de microdiálise e HPLC, verificou-se que o

CBD aumenta os níveis de dopamina, podendo ser explorado nos distúrbios do sono como a sonolência excessiva (MURILLO-RODRIGUEZ, 2006).

Em 2014, num estudo de uma série de casos de 4 pacientes com doença de Parkinson que apresentavam distúrbios do sono foram investigados os efeitos do CBD administrado cronicamente com doses de 75 ou 300 mg por dia, durante 6 semanas, sendo encontrada uma redução imediata, substancial e persistente na frequência de eventos relacionados aos distúrbios comportamentais do sono REM sem demonstrar efeitos colaterais, o que pode refletir em uma melhora na qualidade de vida destes pacientes (CHAGAS *et al.*, 2014a).

A eficácia do CBD para ansiedade pediátrica e insônia como parte do transtorno de estresse pós-traumático foi descrita em um outro relato de caso, publicado em 2016, onde foi observada uma diminuição constante dos sintomas (SHANNON; OPILA-LEHMAN, 2016). Este efeito também havia sido observado em um modelo animal, onde se concluiu que o CBD poderia bloquear a alteração do sono REM induzido pela ansiedade, porém esta ação se daria pelo seu efeito ansiolítico e não através da regulação do sono (HSIAO *et al.*, 2012).

Em 2018 foi publicado um estudo clínico de fase I, randomizado, duplo cego, para avaliação do efeito de uma dose ansiolítica de CBD no ciclo sono-vigília, no qual 27 participantes saudáveis receberam 300mg de CBD ou placebo via oral, porém nenhum efeito significativo foi observado, sugerindo que o CBD não interfira no ciclo sono-vigília de indivíduos saudáveis, porém são necessários estudos com maiores amostras e de uso crônico de diferentes doses de CBD a fim de se verificar a sua ação neste sistema (LINARES *et al.*, 2018b).

4.1.4 Ação ansiolítica

Os primeiros relatos de atividade ansiolítica do CBD em modelos animais (teste de conflito e paradigma de resposta emocional condicionada) tiveram resultados conflitantes, porém estudos posteriores em modelos de ansiedade de labirinto em cruz elevado demonstraram o efeito de curva dose-resposta em formato de sino e ajudaram a entender esta contradição. Desde então vários estudos foram conduzidos em diferentes modelos animais (SCHIER *et al.*, 2012).

Dados mais recentes de estudos pré-clínicos revelaram ainda que o CBD (1mg/kg, IP) exerce uma atividade ansiolítica em um teste de interação social realizado com ratos Wistar (controle), efeito este que não foi observado com doses maiores de CBD, e, ainda, não foi demonstrada sua atividade antipsicótica quando testado em ratos espontaneamente hipertensos, uma cepa útil para examinar os sintomas negativos e positivos da esquizofrenia (ALMEIDA *et al.*, 2013).

O efeito ansiolítico da administração crônica de CBD (30mg/kg, IP, 2h após o estressor diário) em camundongos estressados foi atribuído à ação proneurogênica no hipocampo adulto, facilitando a sinalização mediada por endocanabinóides. Este efeito de estimulação da proliferação de células progenitoras do hipocampo também foi observada no estudo *in vitro*, sendo o mesmo anulado pelo bloqueio farmacológico dos receptores canabinóide CB1 e CB2 ou pela superexpressão da enzima FAAH, a qual participa da degradação dos endocanabinóides (CAMPOS *et al.*, 2013).

A primeira pista de que o CBD poderia ter um efeito ansiolítico surgiram com um estudo de interação entre CBD e THC, em 1974, realizada com voluntários saudáveis, e, em 1982, um novo estudo com escalas de avaliação apropriadas confirmou a atividade ansiolítica do CBD (ZUARDI, 2008).

Em 2004, foi publicado um estudo duplo-cego, randomizado, conduzido com a participação de 10 indivíduos saudáveis do sexo masculino que haviam experimentado *Cannabis* menos de 5 vezes na vida, os quais receberam uma dose oral de CBD de 400mg ou placebo. Foi constatada uma diminuição significativa da ansiedade e aumento da sedação mental no grupo CBD, o que não ocorreu com o grupo placebo, sendo sugerido pelos autores que os efeitos ansiolíticos seriam mediados por sua ação nas áreas límbicas e paralímbicas do SNC (CRIPPA *et al.*, 2004).

Em um outro estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, publicado em 2009, foram verificados os efeitos distintos do THC e do CBD em 15 indivíduos saudáveis que já haviam experimentado *Cannabis* 15 vezes ou menos na vida. Os resultados revelaram que o THC e o CBD apresentaram efeitos muito distintos na resposta neuronal, eletrodérmica e sintomática de indivíduos durante o reconhecimento das expressões faciais de medo, sendo relatado que os efeitos do CBD na ativação das regiões límbicas e paralímbicas poderiam contribuir para a sua capacidade de reduzir a excitação autonômica e a ansiedade subjetiva (FUSAR-POLI *et al.*, 2009).

Um estudo duplo cego, em 2011, investigou os efeitos do CBD em pacientes com transtorno de ansiedade social generalizada e que não haviam recebido nenhum tratamento prévio, analisando o fluxo sanguíneo cerebral regional através de tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT), sendo observada uma redução significativa da ansiedade, efeitos estes detectados com a ingestão do CBD antes da situação que provocava a ansiedade, sugerindo que o mesmo facilitaria a habituação da ansiedade antecipatória na fobia social. Os resultados também apoiam a hipótese de que a ação ansiolítica do CBD está associada à sua ação nas áreas límbicas e paralímbicas do SNC (CRIPPA *et al.*, 2011).

Também em 2011, outro estudo preliminar foi divulgado, onde foi realizada a avaliação do CBD na ansiedade no teste de simulação de falar em público comparando indivíduos saudáveis e pacientes diagnosticados com transtorno de ansiedade social generalizada, os quais receberam CBD 600mg ou placebo uma hora e meia antes do teste, em um modelo duplo-cego randomizado. No grupo CBD foi observada uma redução significativa na ansiedade, no comprometimento cognitivo, no desconforto da fala e no estado de alerta em fala antecipatória, além do aumento da autoavaliação negativa durante o discurso ter sido quase abolida com o uso do CBD. Apesar dos resultados promissores, as limitações do estudo devem ser consideradas, sendo sugerido pelos próprios autores a necessidade de realização de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, com amostras maiores e a avaliação do uso crônico para confirmar as afirmações relatadas, bem como a necessidade de determinação de intervalos adequados de tratamento para cada transtorno, dada a característica bifásica do CBD (BERGAMASCHI *et al.*, 2011).

Em 2017, um estudo conduzido por pesquisadores brasileiros demonstrou que o efeito ansiolítico do CBD em seres humanos obedece ao mesmo padrão de resposta observada em modelos animais, resultando numa curva dose-resposta em formato de U invertido durante um teste de falar em público na vida real. Neste estudo, participaram 70 indivíduos saudáveis de ambos os sexos com idade entre 18 e 35 anos, que receberam placebo, clonazepam 1mg, CBD 100mg, CBD 300mg ou CBD 900mg, avaliados nos tempos (em minutos) após a administração do medicamento ou placebo: 0, -5 (basal), 80 (pré-teste), 153 (fala) e 216 (pós-fala), e como resultado verificou-se que na dose de 300 mg, o CBD diminuiu significativamente a ansiedade subjetiva em comparação ao grupo placebo durante a fase pós-fala do protocolo,

porém o mesmo não foi verificado nos grupos CBD 100 mg e CBD 900 mg. Houve também uma redução significativa nos escores de ansiedade subjetiva do grupo CBD 300mg em relação ao grupo CBD 900mg durante a fase de fala e ao grupo CBD 100mg durante a fase pós-fala. Já o grupo que recebeu clonazepam, além da redução significativa da ansiedade nas fases de fala e pós-fala, apresentou também um efeito sedativo maior que o CBD 300 e 900mg e uma menor indução de aumento da pressão arterial sistólica e diastólica que o CBD 300mg (ZUARDI *et al.*, 2017).

Em um outro estudo, publicado em 2018, onde foram comparados os efeitos agudos de diferentes doses de CBD (150, 300 e 600mg) e placebo em participantes saudáveis que realizaram um teste simulado de falar em público, a mesma resposta de curva em U invertido foi observada em um procedimento duplo-cego com medidas subjetivas e fisiológicas realizadas em seis momentos diferentes (0, 90, 104, 117, 125 e 155 minutos), sendo o tempo zero o momento da medicação (CBD ou placebo). Foi verificada uma redução significativa na ansiedade durante a fala no grupo CBD 300mg quando comparado com o grupo placebo, não sendo observadas diferenças significativas nos escores da ansiedade nos outros grupos (LINARES *et al.*, 2018a).

4.1.5 Ação antipsicótica

A esquizofrenia é uma desordem psiquiátrica caracterizada por delírios, alucinações e distúrbios cognitivos, cujo tratamento convencional atual se baseia em drogas que bloqueiam a transmissão do receptor dopaminérgico, no entanto, estes medicamentos produzem sérios efeitos colaterais, tornando a busca por novos tratamentos uma constante a fim de se obter uma maior adesão ao tratamento e melhores resultados (RENARD *et al.*, 2016)

A partir da observação de que os efeitos psicóticos do THC podem ser antagonizados pelo CBD, foi sugerida sua possível utilização como antipsicótico. Vários estudos pré-clínicos e clínicos com CBD relataram efeitos semelhantes ao haloperidol, sem, contudo, apresentar efeitos colaterais extrapiramidais. Antipsicóticos típicos (haloperidol) e atípicos (clozapina) produzem padrões distintos de expressão do proto-oncogene c-Fos no sistema nervoso central, sendo esta

medida comumente utilizada para detectar a ativação funcional neuronal específica (GUIMARÃES *et al.*, 2004). Este gene codifica a proteína nuclear c-Fos, a qual se relaciona a várias cascatas de sinais envolvidas em importantes processos fisiológicos e patológicos (BARROS, 2014).

Com base em estudos preliminares que descreveram que o CBD foi capaz de induzir imunorreatividade semelhante a Fos em áreas límbicas, como no núcleo septal lateral e no córtex pré-frontal, Guimarães *et al.* (2004) investigaram a ativação neuronal no estriado dorsal e no *nucleus accumbens* de ratos Wistar machos após a administração sistêmica (i.p.) de CBD (120 mg/kg), haloperidol (1 mg/kg) ou clozapina (20 mg/kg). Foi observado que tanto o haloperidol quanto o CBD são capazes de induzir a um aumento significativo do número de neurônios imunorreativos (FIR) em uma área límbica (*nucleus accumbens*), mas somente o haloperidol foi capaz de produzir este aumento no estriado dorsal (área motora), norteando este padrão de ativação como um possível perfil antipsicótico do CBD.

Em outro estudo, realizado por Moreira e Guimarães (2005), estes mesmos compostos (CBD, halopurinol e clozapina) foram testados em camundongos Swiss machos, sendo administrados via sistêmica (IP) para avaliar a capacidade de prevenir a hiperlocomoção induzida por anfetamina ou cetamida (modelos baseados em dopamina e glutamato como preditivos de atividade antipsicótica). O CBD e a clozapina inibiram a hiperlocomoção sem induzir a catalepsia, sugerindo que o CBD atua como um antipsicótico atípico. Além deste fato, somente o CBD não diminuiu a locomoção.

Utilizando o modelo de indução de sintomas tipo-esquizofrenia, ou seja, sintomas cognitivos positivos e negativos da esquizofrenia, pela administração do antagonista do receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), MK-801, Long *et al.* (2006) observaram que o tratamento com CBD na dose de 5 mg/kg (i.p.) restaurou significativamente as perturbações na inibição da resposta de sobressalto por pré-pulso (PPI) induzidas por MK-801 na dose de 1 mg/kg (i.p.), assim como a clozapina antipsicótica atípica (4 mg/kg, i.p.). Esta reversão foi impedida pelo pré-tratamento com capsazepina (20 mg/kg, i.p.), um antagonista do receptor TRPV1, fornecendo evidências preliminares de que os receptores TRPV1 estariam envolvidos nesta reversão.

Em estudos de comparação de efeitos do THC e do CBD, isoladamente ou em combinação, em comportamentos de ratos em campo aberto, Malone *et al.* (2009)

relataram que o CBD, isoladamente, não apresentou efeito, mas o pré-tratamento com CBD na dose de 20mg/kg conseguiu reverter as diminuições de interação social produzidas pela administração de THC na dose de 1mg/kg. Uma dose mais elevada de THC (10mg/kg) e de CBD (20mg/kg), isoladamente, não alteraram significativamente a interação social, no entanto, a combinação destas altas doses promoveram um prejuízo da interação social e uma redução significativa da atividade locomotora.

Uma série de testes comportamentais relevantes para ansiedade e esquizofrenia após administração aguda e crônica de THC e CBD em camundongos machos C57BL/6JArc foi realizado por Long *et al.* (2010). A administração crônica de CBD (50mg/kg) foi capaz de atenuar a hiperlocomoção induzida pela dexamfetamina (5mg/kg), indicando assim uma possível atividade antipsicótica do CBD, no entanto, a administração aguda de CBD, tanto em doses mais baixas (1mg/kg) quanto em doses altas (50mg/kg), não foi capaz de inibir esta hiperlocomoção. Ainda, a administração crônica de CBD, mas não a aguda, foi capaz de produzir efeitos ansiolíticos moderados.

Embora em estudos anteriores de Long *et al.* (2006), o CBD, isoladamente, não tenha demonstrado exercer efeito sobre a resposta de PPI em camundongos Swiss, mas ser capaz de reverter o déficit de PPI induzido por MK-801, neste novo estudo foi constatado que a administração aguda e crônica de CBD levaram a um aumento na resposta PPI, no entanto, a administração do MK-801 não interrompeu o PPI em nenhum grupo do estudo. Long *et al.* (2010) relataram ainda que este efeito pode ter sido mascarado devido aos camundongos terem experimentado duas sessões de PPI antes do teste sob MK-801, destacando que mais estudos são necessários para confirmar se o tratamento com CBD pode reverter o efeito psicomimético do MK-801 na PPI.

Um novo estudo com CBD foi conduzido por Gururajan *et al.* (2011) utilizando o modelo de aspectos de esquizofrenia induzida pelo MK-801 em roedores (ratos Sprague-Dawley), revelando que o tratamento com CBD (10mg/kg) interrompeu o efeito de inibição de pré-pulso, sendo este efeito acompanhado de uma redução significativa na resposta de sobressalto, e produziu hiperatividade, não exercendo efeito sobre o comportamento social. O pré-tratamento com CBD não exerceu efeito sobre a ruptura de PPI e hiperatividade induzida pelo MK-801, porém foi capaz de inibir, embora parcialmente, o isolamento social induzido por MK-801. Neste mesmo

estudo foram realizados testes com a clozapina, um antipsicótico atípico, a qual, isoladamente, não exerceu efeito sobre a PPI, porém produziu um efeito em forma de U na atividade locomotora e causou uma redução dose-dependente na interação social. O pré-tratamento com clozapina também não teve efeito na interrupção induzida por MK-801 de PPI, mas foi capaz de inibir a hiperatividade e o retraimento social.

Outro estudo pré-clínico avaliou se o tratamento repetido com CBD (30 e 60mg/kg) poderia atenuar as respostas comportamentais e as alterações gliais utilizando um modelo animal de esquizofrenia induzida por MK-801 em camundongos C57BL6/J, comparando também seus efeitos àqueles induzidos pela clozapina. Foi relatado que tanto as rupturas comportamentais quanto as mudanças na expressão dos marcadores gliais foram reduzidas pelo tratamento repetido com CBD e com clozapina, reforçando a possível indução de efeitos antipsicóticos pelo CBD. Os dados obtidos reforçam, ainda, a hipótese de que a inibição da atividade glial poderia melhorar os sintomas da esquizofrenia (GOMES *et al.*, 2015).

Recentemente um estudo sobre os efeitos do CBD na inibição de pré-pulso foi realizado com primatas não humanos (macacos-prego). Neste estudo, a administração de CBD isoladamente (doses de 15, 30 e 60mg/kg, IP) não foi capaz de alterar a PPI, no entanto, o pré-tratamento com CBD (60mg/kg, IP) foi capaz de bloquear o aumento da PPI induzida por MK-801 administrado em uma dose sub-crônica (0,02mg/kg, IM). Os autores relataram que este efeito estaria relacionado com o perfil ansiolítico do CBD, aspecto altamente relevante no contexto de uma resposta de sobressalto, mas não diretamente na diminuição do controle sensorio-motor (SALETTI *et al.*, 2017).

Um estudo utilizando a sensibilização induzida pela anfetamina (AMPH) e a ativação sensorio-motora em ratos Sprague-Dawley foi realizado com a finalidade de demonstrar se o CBD possui atividade antipsicótica e quais seriam os mecanismos envolvidos nesta ação. Aliando estes dois procedimentos aos registros eletrofisiológicos unitários *in vivo* na área tegmental ventral, e às análises moleculares para caracterizar as ações do CBD diretamente na casca do nucleus accumbens (NASh), foi constatado que o pré-tratamento intra-NASh com CBD (100ng/0,5µl) atenuou significativamente os fenômenos de sensibilização psicomotora comportamental induzida por anfetamina e o déficit de PPI, neutralizando a sensibilização neuronal e comportamental induzida por anfetaminas da via

mesolímbica dopaminérgica através de uma interação direta na sinalização do alvo da rapamicina em mamíferos mTOR/p70S6 quinase dentro da via mesolímbica (RENARD *et al.*, 2016).

Um dos modelos de avaliação de efeitos antipsicóticos em humanos é a percepção da inversão binocular de profundidade, uma ilusão visual que fornece um modelo de percepção prejudicada durante estados psicóticos. Este modelo foi utilizado para avaliar os efeitos da administração oral da nabilona (9-trans-cetocannabinóide sintético psicoativo), do CBD e de uma combinação das duas substâncias nos estados de inversão binocular e comportamental em nove voluntários saudáveis do sexo masculino. Foi reportado um comprometimento significativo da percepção binocular de profundidade quando a nabilona foi administrada, porém a aplicação combinada com CBD revelou efeitos reduzidos na inversão binocular de profundidade, indicando assim um efeito antipsicótico do CBD (LEWEKE *et al.*, 2000).

Com base no perfil de segurança demonstrado em estudos pré-clínicos e clínicos, vários ensaios clínicos abertos com um número reduzido de pacientes foram realizados por Zuardi *et al.* (2006b, 2009, 2010) para o tratamento de psicoses, apresentando resultados diversos, porém reforçando o perfil de segurança do CBD sob um amplo espectro de doses.

Os estudos de imagem também são utilizados para avaliação de um potencial antipsicótico de novas drogas. Uma série de estudos utilizando imagens de ressonância magnética funcional investigou os padrões de ativação cerebral do tratamento com THC e CBD em 15 participantes saudáveis durante tarefas relacionadas com a modulação de regiões cerebrais específicas, sendo verificado que estes fitocannabinóides, comparados com placebo, apresentam efeitos claramente distintos na ativação de diversas áreas cerebrais (BHATTACHARYYA *et al.*, 2009, 2010, 2012; BORGWARDT *et al.*, 2008; FUSAR-POLI *et al.*, 2009; WINTON-BROWN *et al.*, 2011).

Em um segundo experimento, realizado com 6 participantes saudáveis, foi administrado THC por via intravenosa, após placebo ou pré-tratamento com CBD, sendo verificado que o CBD foi capaz de prevenir a indução aguda de sintomas psicóticos causados pelo THC (BHATTACHARYYA *et al.*, 2010).

Um outro estudo, realizado por Englund *et al.* (2013), conduzido com 48 participantes saudáveis que receberam THC (1,5mg) por via intravenosa posteriormente a administração oral de CBD (600mg) ou placebo demonstrou que o pré-tratamento com CBD foi capaz de inibir a paranoia e os efeitos prejudiciais na

memória episódica causados pelo THC, além de diminuir a proporção de participantes que experimentaram psicose aguda clinicamente significativa provocada pelo THC.

Um dado relevante foi demonstrado por Demirakca *et al.* (2011), os quais, através de um estudo de imagem estrutural, constataram que usuários crônicos de maconha apresentam menor volume de massa cinzenta no hipocampo anterior direito quando comparados aos controles saudáveis. Através de uma análise de correlação, os usuários de *Cannabis* com alto teor de THC e baixo teor de CBD estavam associados a uma maior redução do volume de massa cinzenta, indicando efeitos neurotóxicos do THC, neuroprotetores do CBD e um possível mecanismo de influência destes canabinóides na neurogênese hipocampal. Este efeito neuroprotetor do CBD é uma característica interessante também para sua utilização como um medicamento antipsicótico, e um achado comum na esquizofrenia é justamente a redução do volume do hipocampo.

Outro modelo utilizado para avaliar a atividade antipsicótica é a administração de doses sub-anestésicas de cetamina, a qual induz uma reação psicótica que imita os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Este modelo foi utilizado em um estudo cruzado, duplo-cego, para estudar os efeitos antipsicóticos do CBD em dez participantes saudáveis, do sexo masculino, que receberam CBD via oral na dose de 600mg ou placebo antes da administração de cetamina. O tratamento prévio com CBD aumentou significativamente os efeitos psicomotores de ativação da cetamina, porém mostrou uma tendência não significativa na redução da despersonalização induzida por cetamina, revelando um padrão complexo de interações farmacológicas entre os compostos nas doses estudadas, o que não deixa de ser um dos fatores limitantes do estudo, além do pequeno número de participantes e da necessidade de estudo de mecanismos subjacentes que podem interferir nesta interação entre CBD e cetamina (HALLAK *et al.*, 2011).

Em um estudo clínico terapêutico-exploratório, fase II, monocêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado de CBD *versus* amisulpirida, realizado com 42 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou psicose esquizofreniforme verificou-se que o tratamento com CBD (800mg/dia, V.O) não revelou diferença em relação aos efeitos clínicos quando comparado ao tratamento com amisulpirida, um antipsicótico atípico, havendo uma melhora clínica significativa em ambos os grupos, e ainda foi associado significativamente a menos sintomas extrapiramidais, menor aumento de peso e menor aumento de prolactina, sendo bem tolerado e não afetando de forma

significativa as funções hepáticas e cardíacas. Esta melhora clínica observada com o tratamento foi associada a pacientes que apresentaram maiores níveis séricos de anandamida, sendo estes maiores no grupo CBD do que no grupo amisulpirida, sugerindo que o CBD reduziria os sintomas psicóticos através da inibição da atividade da FAAH, aumentando assim a sinalização da anandamida intrínseca (LEWEKE *et al.*, 2012).

Com a finalidade de avaliação da segurança e eficácia do CBD como tratamento adjuvante em pacientes com esquizofrenia (n=83) ou com transtorno psicótico relacionado (n=5) e que tenham demonstrado uma resposta pelo menos parcial à medicação antipsicótica, ou seja, que não tivessem doença resistente ao tratamento, foi realizado um estudo clínico fase II exploratório, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelos. Dos 88 pacientes randomizados, 83 completaram os estudos, sendo retirados dois pacientes devido a efeitos adversos e três devido à retirada do consentimento. No final do tratamento com CBD 1000mg/dia (10ml de uma solução oral de 100mg/ml), dividida em duas vezes ao dia (manhã e noite) durante 6 semanas, em comparação com o grupo placebo, foi observada uma melhora significativa tanto em sintomas psicóticos positivos quanto na impressão de melhora e gravidade da doença. Foram verificadas melhorias no desempenho cognitivo e no nível de funcionamento geral, porém ficaram aquém da significância estatística. Com relação à segurança, um terço dos pacientes de cada grupo relataram eventos adversos relacionados ao medicamento, sendo a maior parte de natureza leve e de resolução espontânea, indo de encontro ao já delineado perfil favorável de tolerabilidade demonstrado em outros estudos para o CBD (MCGUIRE *et al.*, 2018).

Estudos recentes têm proposto a utilização do CBD para o tratamento de psicoses de início precoce em usuários de *Cannabis* (HAHN, 2018) e para tratamento de apoio a retirada de drogas de abuso, isoladamente (HURD *et al.*, 2015) ou em combinação com o THC (BHARDWAJ *et al.*, 2018, cri *et al.*, 2018). O CBD foi inclusive utilizado com sucesso em um caso de síndrome de abstinência de *Cannabis* (CRIPPA *et al.*, 2013), porém grande parte dos benefícios atribuídos ao CBD tem como base ensaios pré-clínicos e/ou amostras com número reduzido de participantes, sendo necessária sua confirmação através de ensaios clínicos randomizados com dados robustos (HAHN, 2018).

Assim como estudos pré-clínicos recentes sugerem que a administração do CBD poderia reduzir as convulsões induzidas pela cocaína (GOBIRA *et al.*, 2015) e prevenir o risco de posterior transição para psicose quando administrado na peri-adolescência (PERES *et al.*, 2018), outros dados também caminham no sentido oposto, visto que o sistema endocanabinóide está envolvido numa série processos fisiológicos e qualquer alteração na sua sinalização, principalmente durante as fases críticas do desenvolvimento cerebral, seja na vida pré-natal, pós-natal precoce ou na adolescência, pode levar a consequências neuropsiquiátricas importantes (VIVEROS *et al.*, 2011; SCHERMA *et al.*, 2015; GRANT *et al.*, 2018).

4.1.6 Ação antidepressiva

Vários estudos pré-clínicos foram conduzidos avaliando o perfil antidepressivo do CBD em diversos modelos animais. Utilizando ratos Wistar, RÉUS *et al.* (2011) avaliaram os efeitos da administração de CBD, em doses agudas e crônicas, comparando-o à imipramina na dose de 30mg/Kg. Foi demonstrado que na dosagem de 30mg/kg, tanto o CBD (agudo e crônico) quanto a imipramina, foram capazes de reduzir o tempo de imobilidade e aumentar o tempo de nado, sendo o tempo de subida aumentado apenas com a imipramina, sem afetar a atividade locomotora. Além disso, observou-se ainda que o tratamento crônico com CBD na dose de 15mg/kg e imipramina na dose de 30mg/kg foi capaz de aumentar os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BNDF) na amígdala dos roedores.

Utilizando o teste de natação forçada em camundongos Swiss Webster e o teste de suspensão de cauda em camundongos DBA2, foi constatada que a administração aguda de CBD na dosagem de 200mg/kg, IP, exibiu um efeito antidepressivo significativo no teste de natação forçada, porém não apresentou mudança significativa no teste de suspensão de cauda em nenhuma dosagem (20, 100 e 200mg/kg) (EL-ALFY *et al.*, 2010).

Ensaio pré-clínicos mais recentes utilizando um modelo animal genético de depressão também avaliaram a atividade antidepressiva do CBD. No estudo realizado por SHOVAL *et al.* (2016) foram administradas doses orais de 15, 30 e 45 mg/kg de CBD em ratos Wistar-Kyoto (WKY), os quais foram avaliados através dos testes de consumo de sacarina, de labirinto em cruz elevado e de um novo teste de

exploração de objetos. Na dose de 30mg/kg, o CBD produziu um efeito pró-edônico (agradável) no teste de consumo de sacarina. Na dose de 45mg/kg foi efetiva no teste de exploração de objeto, aumentando a exploração e a locomoção, enquanto, neste teste, a dose de 15mg/kg aumentou apenas a locomoção. Foi observado ainda que nenhuma das doses exerceu efeito similar no teste de labirinto em cruz elevado e no comportamento de campo aberto na habituação ao teste de exploração de objeto.

Apesar dos dados pré-clínicos sinalizarem uma ação antidepressiva, somente em alguns estudos mais recentes os mecanismos envolvidos nesta ação começaram a ser explorados. Utilizando camundongos Swiss, verificou-se que o tratamento com CBD na dose de 30mg/kg foi capaz de reduzir o tempo de imobilidade no teste de natação forçada de forma semelhante à promovida pela imipramina (30mg/kg), um antidepressivo clássico, sem, contudo, alterar o comportamento exploratório no campo aberto. Esta ação foi atribuída à sua atuação nos receptores 5-HT_{1A}, visto que o pré-tratamento com um antagonista deste receptor, o WAY100635, na dose de 0,1mg/kg, bloqueou os efeitos do CBD no teste de natação forçada (ZANELATI *et al.*, 2010).

Mais recentemente, estudos pré-clínicos confirmaram a participação dos receptores 5-HT_{1A} na atividade antidepressiva do CBD. Um deles determinou, através do modelo da bulbectomia olfatória em depressão, os efeitos da administração aguda e crônica de CBD, em camundongos C57BL6. Neste estudo foi demonstrado que na dose de 10mg/kg o CBD exerce um efeito antidepressivo após duas semanas de tratamento, no entanto, com a administração de uma dose elevada (50mg/kg) no início do tratamento, a reversão da hiperatividade neste modelo de depressão ocorre a partir da primeira injeção, com efeito anti-anedônico surgindo apenas uma semana após o início do tratamento. Tanto o efeito antidepressivo como a neurotransmissão aumentada de 5-HT/glutamato cortical induzida por CBD foram prevenidos pelo bloqueio do receptor 5-HT_{1A}, sendo também encontradas alterações adaptativas na funcionalidade do receptor 5-HT_{1A} pré e pós-sináptico após o tratamento crônico com CBD (LINGE *et al.*, 2016).

Os efeitos da administração infralímbica (IL) e pré-límbica (PL) do CBD foram avaliados com a finalidade de avaliar se esta região do SNC, o córtex pré-frontal ventromedial, estaria envolvida nos efeitos semelhantes aos antidepressivos provocados pelo CBD, utilizando ratos Wistar. A administração de CBD (IL: 45-60 nmol; PL: 10-60 nmol), assim como a do agonista 5-HT_{1A} utilizado (8-OH-DPAT,

10nmol/lado), causaram uma redução significativa da imobilidade no teste de natação forçada, sem alteração na atividade locomotora conforme avaliação no teste de campo aberto. Os autores testaram ainda um pré-tratamento com dois antagonistas de 5-HT_{1A}, o WAY100635 e o AM251, sendo relatado que o WAY100635 (30nmol/lado) não induziu este efeito, porém bloqueou os efeitos do CBD, da AEA e de 8-OH-DPAT, e o AM251 bloqueou os efeitos do CBD, sugerindo que a atividade antidepressiva do CBD ocorreria por sua ação indireta na ativação dos receptores CB1 e 5-HT_{1A} (SARTIM *et al.*, 2016).

Outro estudo avaliou o comportamento de camundongos machos C57BL/6J expostos ao pré-tratamento com CBD nas doses de 5, 15 e 30mg/kg em diferentes alvos do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em condições de linha de base e de estresse. Em condições basais, todas estas doses induziram alterações no receptor 5-HT_{1A} na amígdala e no hipocampo, porém não modificou nenhum elemento do eixo supracitado. Em doses baixas e intermediárias (5 e 15 mg/kg), bloqueou os efeitos induzidos pelo estresse agudo sobre o fator liberador de corticotropina no núcleo paraventricular, da pró-opiomelanocortina no núcleo arqueado do hipotálamo e do receptor de glicocorticóide no hipocampo. Em doses intermediárias e altas (15 e 30mg/kg), o estresse de restrição induziu a efeitos opostos na expressão do gene do receptor de serotonina 5-HTR_{1A} no hipocampo e na amígdala (VIUDEZ-MARTÍNEZ *et al.*, 2018).

Uma outra via, que se daria através do aumento da neurogênese, foi sugerida por SCHIAVON *et al.* (2016). Estes pesquisadores constataram, através da administração de CBD em doses de 3 e 30mg/kg, IP, em camundongos Swiss não estressados, que na dose mais baixa (3mg/kg), a administração aguda e crônica de CBD foram capazes de reduzir o tempo de imobilidade no teste de suspensão de cauda com efeito comparável à administração de imipramina na dose de 20mg/kg. Além desta constatação, a administração crônica de CBD (3mg/kg) promoveu aumento da proliferação celular e neurogênese tanto no giro dentado quanto na zona subventricular do hipocampo, enquanto na dose de 30mg/kg, efeitos opostos foram relatados.

Em um outro estudo, SARTIM *et al.* (2018) propuseram a participação da sinalização hipocampal do alvo da rapamicina em mamíferos (BDNF-TrkB-mTOR) no mecanismo de ação antidepressiva do CBD, o qual foi observado no comportamento de enfrentamento de estresse induzido pelo CBD no teste de natação forçada. Neste

estudo, foram utilizadas as doses de 10, 30 e 60 nmol/0,2µl de CBD injetadas diretamente no hipocampo ou sistemicamente (10mg/kg) em camundongos Swiss, utilizando testes de natação forçada e de campo aberto. Foi constatado que a administração sistêmica de CBD (10mg/kg), além de induzir a efeitos semelhantes aos antidepressivos, promoveu um aumento nos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo dorsal, sendo este efeito bloqueado pela administração sistêmica de rapamicina (inibidor de mTOR, 0,2nmol/0,2µl), mas não pelo antagonista do receptor tirosina quinase (Trk), o K252a (0,01nmol/0,2µl). Na administração hipocampal de CBD (10nmol/0,2µl), tanto o pré-tratamento com rapamicina quanto com o K252a foram capazes de antagonizar os efeitos observados de redução do tempo de imobilidade causados pelo CBD no teste de natação forçada.

Estudos recentemente publicados relatam que o efeito antidepressivo induzido pelo CBD é dependente dos níveis de serotonina no SNC, visto que o pré-tratamento com um inibidor da síntese de serotonina bloqueou os efeitos semelhantes a antidepressivos induzidos pelo CBD no teste de natação forçada (SALES *et al.*, 2018). Novos estudos revelaram ainda que o tratamento subcrônico com CBD (30mg/kg) induz a um efeito moderado do tipo antidepressivo em ratos diabéticos, porém o tratamento agudo não produziu este efeito neste modelo animal, mas sim em ratos normoglicêmicos, avaliados em um teste de natação forçada (MORAIS *et al.*, 2018).

A participação do sistema endocanabinóide na depressão tem sido avaliada em estudos em humanos, porém, a maioria deles, *post-mortem*, o que pode levar a erros de interpretação nos resultados, uma vez que os níveis de endocanabinóides podem variar muito dependendo do período em que são avaliados, sendo relatado um aumento nos níveis de AEA em cerca de sete vezes no intervalo de 6 horas pós-morte e um rápido declínio nos níveis de 2-AG na primeira hora, permanecendo relativamente estáveis a partir de então (VINOD, 2012).

Estudos *post mortem* sugeriram a participação da sinalização endocanabinóide anormal na etiologia da depressão e do suicídio, fornecendo evidências da associação da regulação positiva do receptor CB1 no córtex pré-frontal com o suicídio (HUNGUND *et al.*, 2004; VINOD *et al.*, 2005). Uma interação anormal do sistema endocanabinóide com o eixo neuroendócrino hipotálamo-pituitária-adrenal e com os sistemas de neurotransmissores de monoaminas, especialmente a

serotonina e a noradrenalina, também pode constituir, pelo menos parcialmente, a fisiopatologia subjacente da depressão e do comportamento suicida (VINOD, 2012).

Estudo pré-clínico publicado em 2013 revelou que a regulação positiva da ligação do receptor CB1 no córtex pré-frontal ventromedial promove estratégias proativas de enfrentamento após exposição ao estresse crônico utilizando um teste de natação forçada em ratos Sprague-Dawley (MCLAUGHLIN *et al.*, 2013).

Achados recentes confirmaram que vítimas de suicídio com depressão maior apresentavam um aumento na funcionalidade de receptores CB1 no córtex pré-frontal quando comparados a controles combinados, sendo maior no subgrupo de depressão maior com teste de sangue negativo para antidepressivos (MATO *et al.*, 2018).

O Rimonabanto, um antagonista de receptor CB1, lançado como uma promessa para o tratamento da obesidade relacionada a síndrome metabólica, teve sua comercialização proibida mundialmente por ter sido demonstrado que seus usuários tiveram aproximadamente o dobro de risco de desenvolver problemas psiquiátricos, como ansiedade, depressão, ideação suicida, do que os não usuários (ANVISA, 2008).

Além do envolvimento dos receptores CB1 como já descrito, foi constatada ainda a expressão funcional de receptores CB2 em áreas relacionadas com o estresse e a depressão em camundongos tipo selvagem (amígdala, hipocampo, núcleo dorsal da rafe e núcleo mediano da rafe). Ensaios realizados com camundongos CB2xP associaram a superexpressão do receptor CB2 à redução nos comportamentos depressivos e agudos do tipo depressivos, além de terem sido observadas alterações basais na expressão gênica do BDNF no hipocampo destes camundongos. Este conjunto de evidências suportam a possibilidade do envolvimento do receptor CB2 na regulação de comportamentos semelhantes à depressão (GARCÍA-GUTIÉRREZ *et al.*, 2010).

4.1.7 Ação nas desordens de movimento e doenças neurodegenerativas

Os primeiros estudos que revelaram uma possível ação do CBD em desordens de movimento surgiram na década de 1980, quando foi relatado que a administração oral de CBD em doses de 100 a 600mg/dia durante 6 semanas em

conjunto com a medicação padrão mostrou efeito antidistônico em todos os cinco pacientes com distonia, sendo este um estudo aberto. Ainda na década de 80 foi realizado um estudo preliminar da eficácia do CBD na doença de Huntington, também em um desenho não-cego, avaliando a dose oral de 10mg/kg/dia em 4 pacientes, no qual foi demonstrado efeitos benéficos do CBD. Esta ação, porém, não foi confirmada quando posteriormente foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, comparando o CBD na dose diária média de 700mg/dia com o placebo em pacientes com doença de Huntington. Mais recentemente começaram a ser relatados estudos em modelos animais demonstrando os efeitos neuroprotetores do CBD na doença de Parkinson e em outras doenças degenerativas (ZUARDI, 2008).

4.1.7.1 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo, sendo caracterizada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos e que apresenta um quadro clínico e uma taxa de progressão variados, com tratamento sintomático bastante eficaz na doença precoce, porém com curso clínico complicado pelo aparecimento de flutuações motoras e discinesias em doenças mais avançadas. Além das complicações motoras, os problemas cognitivos, psiquiátricos e autonômicos tornam a vida dos pacientes incômoda e incapacitante (SETHI, 2002).

Com a finalidade de avaliar se os canabinóides CBD e THC são eficazes na neuroproteção contra a toxicidade causada pela 6-hidroxidopamina, foi realizado um estudo utilizando modelos *in vitro* e *in vivo*. Neste estudo, verificou-se que, após a administração diária de CBD na dose de 3mg/kg durante 2 semanas pós lesão, ocorreu uma diminuição no comprometimento dopaminérgico e uma completa recuperação dos valores de controle em alguns casos, assim como foi observado com a administração de THC na dose de 3mg/kg/dia, porém com a vantagem de não induzir tolerância, podendo ser utilizado em doses mais elevadas que o THC e durante mais tempo, sendo assim mais vantajoso como potencial terapia neuroprotetora na DP. Foi sugerido que as suas propriedades neuroprotetoras eram devidas às suas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias (LASTRES-BECKER *et al.*, 2005).

Seu efeito neuroprotetor também foi demonstrado em um estudo em modelo *in vitro* publicado em 2015, no qual foi relatado que o efeito neuroprotetor do CBD ocorreria por um mecanismo independente do fator de crescimento neuronal

(FCN), porém o mesmo envolveria os receptores tirosina quinase A (TrkA) e o aumento de expressão de proteínas axonais e sinápticas, podendo esta ação neuroprotetora ser útil no tratamento da DP (SANTOS *et al.*, 2015).

Um outro estudo, publicado em 2017, foi realizado com CBD e um análogo sintético do CBD (Abn-CBD), o qual, ao contrário do CBD, exerce uma função agonista no receptor GPR55. Neste estudo, em modelo animal, foram utilizadas doses de 5mg/kg de ambos os compostos, sendo observado que apenas o Abn-CBD preveniu o comprometimento motor e, embora tenha protegido os corpos dopaminérgicos, não preveniu a degeneração dos terminais e não preservou os níveis de dopamina no estriado. Em ambos os compostos, foi verificada que ocorreram alterações morfológicas na micróglia compatíveis com fenótipo anti-inflamatório, porém não relacionado com uma atividade neuroprotetora, sendo sugerido que a ativação do receptor GPR55 poderia ser benéfica no tratamento da DP (CELORRIO *et al.*, 2017).

Com a finalidade de avaliar o efeito antipsicótico do CBD, um estudo piloto foi realizado em 6 pacientes com DP, no qual foi observado um início rápido desta ação, que foi atribuída às alterações na neurotransmissão dopaminérgica. Foi constatado que a administração de CBD não piorou a função motora dos pacientes, tendo inclusive melhorado, porém sem significância estatística, além de não induzir qualquer diminuição na função cognitiva e não ocorrerem efeitos adversos, demonstrando que poderia ser utilizado no tratamento de psicose na DP. Os autores relataram ainda que seriam necessários mais estudos, incluindo estudos randomizados duplo-cegos, a fim de se confirmar sua segurança e eficácia nesta patologia (ZUARDI *et al.*, 2009).

Em um estudo exploratório duplo-cego publicado em 2014 foi verificado que o tratamento de 21 pacientes com DP sem comorbidades psiquiátricas realizado através da administração oral de 75 ou 300mg/dia não provocou melhora na função motora ou nos sintomas gerais desses pacientes. A administração de CBD na dose de 300mg/dia promoveu a estes pacientes uma melhora na qualidade de vida, que, segundo os autores, poderiam ser explicadas pelas possíveis atividades do CBD como ansiolítico, antidepressivo, antipsicótico e sedativo. Foi relatada pelos autores a necessidade de estudos com um maior número de participantes e com objetivos específicos a fim de que se possam ser traçadas conclusões definitivas sobre os efeitos do CBD na doença de Parkinson (CHAGAS *et al.*, 2014b).

4.1.7.2 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo caracterizado pela deposição do peptídeo β -amilóide em placas senis, pela presença de emaranhados fibrilares, perda neuronal seletiva e progressivo déficit cognitivo, além da invariável ativação microglial (MARTÍN-MORENO *et al.*, 2011). A hiperativação microglial é, inclusive, uma característica comum a várias doenças degenerativas além da, como Parkinson, Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ELA) e esclerose múltipla (EM) (BOOZ, 2011).

Em 2004, um estudo *in vitro* obteve evidências de que poderia haver uma aplicação clínica do CBD na DA através da prevenção da perda neuronal, visto ter identificado que o CBD diminuía a neurotoxicidade induzida pelo peptídeo β -amilóide através de uma combinação de efeitos neuroprotetores, antioxidantes e antiapoptóticos, indicando que a via de sinalização para esta neuroproteção seria através da inibição da enzima apoptótica caspase 3 (IUVONE *et al.*, 2004)

Com a finalidade de avaliar a atuação do CBD e outros canabinóides na redução da ativação da micróglia *in vitro*, no comportamento de aprendizagem e expressão de citocinas em modelo animal, um estudo realizado, publicado em 2011, revelou que o CBD é capaz de modular a função das células microgliais *in vitro* e induzir efeitos benéficos em um modelo *in vivo* da (MARTÍN-MORENO *et al.*, 2011).

Em um outro estudo realizado em 2011 foram investigados se os efeitos do CBD poderiam estar ligados à sua atividade no receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama (PPAR γ), o qual estaria envolvido na etiologia das características patológicas da. O CBD atuaria ativando este receptor, o que resultaria nos efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores que foram observados nos modelos *in vitro* e *in vivo* propostos (ESPOSITO *et al.*, 2011). Esta ação dependente da ativação seletiva do CBD sobre o PPAR γ foi confirmada em outro estudo *in vitro* publicado posteriormente (SCUDERI *et al.*, 2014).

Outro estudo em modelo animal, publicado em 2015, comparou a atividade de medicamentos à base de *Cannabis* contendo THC, CBD ou ambos, e a avaliação dos resultados mostrou que a combinação de THC e CBD exibe um melhor perfil terapêutico do que cada componente de *Cannabis* isoladamente, reforçando a hipótese de que um medicamento à base de *Cannabis* possa ser útil como potencial terapia contra a DA (ASO *et al.*, 2015).

4.1.7.3 Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla é uma doença neuroinflamatória desmielinizante, na qual as lesões inflamatórias causam danos à bainha de mielina que reveste as fibras nervosas, perda axonal e cicatrizes gliais no SNC, podendo levar a sintomas que vão desde dormência até a paralisção de um membro, causando a incapacidade crônica do paciente (BÖRNSEN *et al.*, 2015; ELLIOTT *et al.*, 2018).

O medicamento Sativex® (no Brasil denominado Mevatyl®), que contém THC e CBD em proporções similares, é registrado em muitos países, sendo indicado para o tratamento sintomático dos espasmos moderados a graves relacionada à esclerose múltipla e destinado a pacientes adultos não responsivos a outros medicamentos (ANVISA, 2018). Em relação ao CBD, seria vantajoso seu uso isoladamente por não apresentar os efeitos psicotrópicos do THC, porém sua característica geralmente bifásica, retratada na curva dose-resposta em formato de sino encontrada em vários estudos, dificulta o alcance de uma dose ideal (GALLILY; YEKHTIN, 2018).

Em um estudo em modelo animal, publicado em 2011, foi demonstrado que o CBD, quando administrado na fase inicial da encefalomielite autoimune experimental (EAE), um modelo animal de doença desmielinizante do SNC, foi capaz de reduzir os sinais clínicos da mesma, sendo acompanhado por diminuição de perda neuronal e da inflamação, além de promover ativação microglial e recrutamento de células T na medula espinhal. Foi verificado ainda, *in vitro*, que o CBD é capaz de inibir a proliferação de células T específicas de mielina, tanto a baixas quanto a altas concentrações do antígeno de mielina, sendo que este efeito não foi mediado pelos receptores CB1 e CB2 (KOZELA *et al.*, 2011).

Em 2013, um novo estudo *in vitro* revelou que tanto o THC quanto o CBD diminuem a produção e secreção da citocina interleucina 17 (IL-17) por células T específicas de mielina derivadas em um modelo de EAE induzida, a qual estaria ligada à patogênese da esclerose múltipla e de outras doenças inflamatórias autoimunes. Além disso, ambos atuam suprimindo outra citocina autoimune chave, a IL-6, sendo observado ainda que o pré-tratamento com CBD resultou em níveis aumentados da citocina anti-inflamatória IL-10 (KOZELA *et al.*, 2013).

A ação do CBD como protetor dos efeitos deletérios da inflamação foi avaliada utilizando um modelo viral de esclerose múltipla (EM), onde constatou-se que o CBD diminuiu a transmigração de leucócitos sanguíneos pela regulação negativa da expressão da molécula de adesão vascular VCAM-1, das quimiocinas (CCL2 e CCL5) e da citocina pró-inflamatória IL-1 β , assim como pela redução da ativação da micróglia. Outra constatação foi que o CBD, se administrado no momento da infecção viral, exercia efeitos de longa duração, melhorando os déficits motores na fase crônica da doença, juntamente com a ativação microglial reduzida e a produção de citocinas pró-inflamatórias (MECHA *et al.*, 2013).

Utilizando um modelo animal de encefalomielite autoimune experimental, um estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar a capacidade do CBD, administrado via intraperitoneal, de impedir a cascata de mediadores que levam à morte celular neuronal na esclerose múltipla. Os autores relataram que o CBD possui um poder anti-apoptótico contra os processos neurodegenerativos subjacentes ao desenvolvimento da esclerose múltipla (GIACOPPO *et al.*, 2015).

Estudo recente em modelo animal de encefalomielite autoimune experimental (EAE), revelou que o CBD atenuou a EAE principalmente através da indução de imunossupressão por células supressoras derivadas de mieloides, mas também por uma combinação de outras vias anti-inflamatórias, incluindo a diminuição de citocinas pró-inflamatórias e a indução de citocinas anti-inflamatórias (ELLIOTT *et al.*, 2018).

Em outro estudo em modelo animal realizado posteriormente, considerando os efeitos benéficos do CBD verificados na encefalomielite autoimune experimental, foi comparada a eficácia do CBD e de extratos de *Cannabis Avidekel*TM ricos em CBD e com baixo THC (CBD 18% e THC 1%) com um medicamento imunossupressor utilizado clinicamente, o acetato de glatirâmer (Copaxone[®]), o qual é indicado para reduzir a frequência de recidivas nos pacientes com esclerose múltipla remissiva recidivante. Neste estudo, foi verificado que o CBD, na dose de 5mg/kg, e o AvidekelTM, na dose de 50mg/kg, foram mais eficientes que a dose padrão de 50mg/kg de Copaxone[®] nas fases I e II da recaída, mostrando supressão da EAE similar na fase III. Já no tratamento prolongado, verificou-se que os efeitos supressores foram pronunciados para todos os fármacos. Outra diferença observada foi que o efeito imunossupressor foi alcançado mais tardiamente pelo uso de Copaxone[®], enquanto que com o CBD ou com AvidekelTM ocorreu um alívio imediato,

e, quando foram utilizados concomitantemente ao tratamento com Copaxone®, não houve um incremento de efeito supressor significativo (GALLILY; YEKHTIN, 2018).

4.1.7.4 Doença de Huntington

A doença de Huntington (DH), também conhecida como Coreia de Huntington é um distúrbio neurodegenerativo predominantemente hereditário, autossômico dominante, sendo caracterizado por anormalidades motoras, disfunção cognitiva e sintomas psiquiátricos produzidos pelas lesões seletivas no córtex cerebral e no estriado (SAGREDO *et al.*, 2007).

Em um estudo utilizando um modelo animal com lesões estriatais causadas pelo ácido 3-nitropropiónico (3NP), publicado em 2007, foi avaliado qual seria o mecanismo de ação do CBD na DH, fornecendo como resultado que sua ação neuroprotetora, verificada pela redução na atrofia estriatal gerada pela exposição ao 3NP, poderia ser baseada no potencial antioxidante e seria independente de sua ação nos receptores canabinóides, TRPV1 e adenosina A_{2A} (SAGREDO *et al.*, 2007).

Utilizando novamente o modelo animal de lesão causada pelo 3NP, Sagredo *et al.* (2011) estudaram a neuroproteção com o uso de um extrato botânico a base de *Cannabis* contendo THC e CBD na relação 1:1, sendo verificada uma ação neuroprotetora, porém sem envolver os receptores canabinóides para ambos os fitocannabinóides, atribuindo novamente sua atividade às propriedades antioxidantes do THC e CBD.

Em um estudo em modelo animal experimental com lesões geradas por malonato, utilizando um extrato botânico da combinação de canabinóides THC:CBD na proporção 1:1, foi levantada a possibilidade de participação dos receptores CB1 e CB2 na ação neuroprotetora deste composto, sugerindo ainda que o receptor CB2 desempenha um papel particularmente importante neste efeito. Como conclusão, os autores relataram que, somando-se aos dados anteriores de participação deste composto na neuroproteção pela interferência nos mecanismos oxidativos de lesão do estriado, estes dados dariam suporte pré-clínico para uma avaliação clínica no sentido deste composto ser capaz de fornecer neuroproteção com a finalidade de retardar a doença e não somente como um tratamento sintomatológico, como anteriormente avaliado (VALDEOLIVAS *et al.*, 2012). Em 2017, foi publicado um estudo em modelo animal experimental utilizando camundongos geneticamente

modificados R6/2 (modelo transgênico de DH) para avaliação dos efeitos de uma combinação dos fitocanabinóides THC e CBD tipo Sativex® na progressão da doença de Huntington. Neste estudo, os autores verificaram que, quando administrada no início dos sintomas motores, esta combinação foi capaz de produzir certos benefícios na progressão da deterioração do estriado, apoiando a tese inicialmente levantada no estudo de 2012. Foi ainda sugerido que, apesar da falha na avaliação clínica observada em um número pequeno de pacientes com o uso do Sativex® conforme relatamos anteriormente, a melhora observada em alguns parâmetros comportamentais e neuroquímicos verificada neste estudo fornece evidências para uma futura terapia modificadora desta doença, a qual deveria ser investigada através de mais estudos clínicos com diferentes doses, maior número de participantes e por um tempo mais prolongado (VALDEOLIVAS *et al.*, 2017).

O primeiro relato de utilização do CBD em um estudo clínico na doença de Huntington foi encontrado em uma publicação datada de 1991, sendo este um ensaio clínico randomizado, cruzado, duplo-cego, onde foi avaliada a eficácia e segurança do CBD em 15 pacientes sintomáticos diagnosticados com DH, com idade entre 15 e 52 anos e que não estavam fazendo uso de drogas neurolépticas. Foram comparadas doses orais administradas de 10mg/kg/dia de CBD e placebo, durante 6 semanas, sendo verificado que o CBD foi ineficaz na redução da severidade da coréia, a principal variável terapêutica desses pacientes (CONSROE *et al.*, 1991).

Com a finalidade de avaliar a segurança e eficácia do Sativex® na DH, foi realizado um estudo clínico piloto, duplo-cego, randomizado, cruzado, controlado por placebo, com 26 pacientes randomizados dos quais 24 completaram o estudo. Após 12 semanas de tratamento, não foram observados efeitos adversos graves ou agravamento clínico, porém nenhum efeito sintomático significativo foi detectado, além de não serem observadas alterações moleculares significativas nos biomarcadores (MORENO *et al.*, 2016).

Em ambos os ensaios clínicos, observamos um número reduzido de participantes, comprovando mais uma vez a necessidade de estudos com um número maior de amostras.

4.1.8 Ação anti-inflamatória e analgésica

A possibilidade de utilização do CBD como terapia na artrite foi avaliada em um estudo em modelo animal de artrite induzida por colágeno tipo II. Neste estudo, foram utilizadas as vias de administração intraperitoneal (IP) e a oral (VO), sendo o CBD igualmente eficaz em ambos os casos, bloqueando a progressão da doença, tanto na artrite aguda clássica quanto na recidivante crônica. Foi verificado o efeito da curva-resposta em formato de sino, com doses ideais determinadas em 5mg/kg/dia via IP ou 25mg/kg/dia por via oral. Resultados de ensaios *in vitro* deste mesmo estudo apontaram que a liberação espontânea do fator de necrose tumoral pelas células sinoviais destes animais artríticos era suprimida pelo tratamento com CBD, além de atenuar a proliferação celular e a liberação de interferon gama específicos para colágeno tipo II. Os resultados levaram os autores a concluir que o potencial anti-artrítico do CBD poderia ser resultado da combinação da atividade imunossupressora com a ação anti-inflamatória (MALFAIT *et al.*, 2000).

Utilizando um modelo de artrite em animais, foi avaliada a ação do CBD como anti-inflamatório e analgésico através da administração transdérmica de géis de CBD nas concentrações diárias de 0,6mg/dia, 3,1mg/dia, 6,2mg/dia ou 62,3mg/dia, durante 4 dias consecutivos após a indução da artrite. Foram verificadas que as doses de 6,2mg e 62mg/dia eram efetivas, e que o CBD apresentou um perfil farmacocinético linear nas doses até 6,2mg/kg e um perfil achatado na dose de 62,3mg/dia. Não foram observados efeitos psicoativos (HAMMELL *et al.*, 2016).

Os efeitos da administração local do CBD na atenuação da inflamação e dos danos nervosos foram avaliados em um estudo que utilizou um modelo animal de osteoartrite induzida pela injeção de monoiodoacetato de sódio (MIA). O tratamento tópico com CBD foi capaz de diminuir a sinovite aguda, reduzindo o tráfego de leucócitos e a hiperemia nas articulações, conseguindo assim prevenir a progressão da dor persistente da osteoartrite (PHILPOTT *et al.*, 2017).

Em 2004, foi publicado um estudo em modelo animal de inflamação induzida por carragenina para verificar se o CBD administrado oralmente possuía atividade anti-inflamatória e anti-hiperalgésica. Foi constatada que a atividade anti-hiperalgésica era dependente do tempo e da dose após uma única ingestão, ocorrendo também redução do edema de uma forma dose-dependente, sendo observado que doses diárias subsequentes causaram reduções adicionais (COSTA *et al.*, 2004). Em um novo estudo em modelo animal, Costa *et al.* (2007) demonstraram eficácia do CBD administrado por via oral na dor inflamatória crônica e na dor

neuropática. Em ambos os estudos, foram relatadas reduções nos níveis plasmáticos de mediadores como a prostaglandina E2 e o óxido nítrico, além da redução da atividade tecidual da ciclooxigenase (COSTA *et al.*, 2004, 2007).

Estudo *in vitro* realizado posteriormente propôs diferentes vias pelas quais se dariam a atividade anti-inflamatória do CBD, relatando que o CBD reduz a atividade da via fator nuclear kappa B (NF- κ B, via primária que regula a expressão de genes pró-inflamatórios), regula positivamente a ativação do fator de transcrição STAT3 (elemento do mecanismo homeostático que induz eventos inflamatórios) e diminui a ativação do fator de transcrição STAT1 induzido por lipopolissacarídeo (fator chave nos processos pró-inflamatórios dependentes de IFN β) (KOZELA *et al.*, 2010).

Outra via proposta em um estudo foi que o CBD e o desidroxil-CBD (DH-CBD) suprimem a dor inflamatória e neuropática persistente através de sua ação nos receptores de glicina $\alpha 3$ em roedores (XIONG *et al.*, 2012).

Em 2012, foi publicado um estudo realizado com a finalidade de investigar o efeito do CBD como anti-inflamatório num modelo animal de lesão pulmonar aguda induzida por lipopolissacarídeo, sendo verificado que a administração IP de CBD em dose única de 20mg/kg antes da lesão foi capaz de reduzir vários parâmetros da inflamação pulmonar, como a migração de leucócitos (neutrófilos, macrófagos e linfócitos), a atividade de mieloperoxidase e a produção de citocinas pró-inflamatórias/quimiocinas e permeabilidade vascular. Os autores descreveram que a ação anti-inflamatória do CBD ocorreria pelo aumento da sinalização da adenosina através do receptor A_{2A} (RIBEIRO *et al.*, 2012). Esta ação anti-inflamatória do CBD resultante da sua ação no receptor A_{2A} já havia sido descrita em um estudo utilizando modelos inflamatórios *in vitro* e *in vivo* publicado em 2008 sobre a mediação do CBD na inflamação da retina, no qual se verificou que seus efeitos estariam ligados à inibição da captação de adenosina (LIOU *et al.*, 2008), e em outro estudo *in vivo* realizado anteriormente (CARRIER *et al.*, 2006).

Posteriormente, Ribeiro *et al.* (2015) publicaram um novo estudo neste mesmo modelo experimental de lesão pulmonar induzida por lipopolissacarídeo, porém com a administração de CBD (20 e 80mg/kg) após a indução da inflamação, com a finalidade de avaliar seu efeito como tratamento em doenças inflamatórias pulmonares, sendo verificado que o CBD foi capaz de exercer sua ação anti-inflamatória e melhorar a função pulmonar, podendo ser útil como ferramenta terapêutica nessas patologias.

Para a asma, outra doença inflamatória, foi relatado, em um estudo com CBD em modelo de asma induzida por ovoalbumina, que a administração intraperitoneal de 5mg/kg foi capaz de diminuir os níveis séricos de todas as citocinas analisadas à exceção da IL-10 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-6 e TNF- α). Apesar das limitações deste estudo pela falta de evidência direta da inflamação das vias aéreas devido à incapacidade de determinação dos efeitos nas citocinas do lavado broncoalveolar e pela falta de medição da função pulmonar, foi a primeira evidência de um efeito benéfico em um modelo de asma (VUOLO *et al.*, 2015).

Um estudo conduzido por pesquisadores brasileiros investigou o potencial terapêutico do CBD na alodinia mecânica em um modelo de dor pós-operatória e no reforço negativo produzido pelo alívio da dor da incisão espontânea em ratos Wistar (machos). Foi observado um efeito antialodínico de longa duração, com curva dose-resposta em forma de sino, após a administração do CBD via sistêmica ou diretamente no córtex cingulado anterior rostral, área que, entre outras regiões cerebrais, está implicada no processamento da dor afetiva. Foi relatado ainda que administrações de CBD em doses que não alteram a dor da incisão provocada pela estimulação mecânica foram capazes de reduzir significativamente o paradigma de preferência do lugar condicionado induzida pelo bloqueio do nervo periférico e de produzir este paradigma por si só, demonstrando que as dimensões sensoriais e afetivas da dor podem ser moduladas de forma diferencial pelo CBD (GENARO *et al.*, 2017).

Em um estudo do CBD em modelo animal para avaliação da sua ação na resposta inflamatória e na recuperação da função após a lesão da medula espinhal, verificou-se que, após a administração intraperitoneal de CBD (1,5mg/kg) em camundongos lesionados (fêmeas), ocorreu uma diminuição significativa nas citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias associadas a diferenciação e invasão de células T, além de uma diminuição na invasão de células T no cordão lesionado e na sensibilidade térmica após a lesão medular (LI *et al.*, 2018).

Em 2018, foi publicado um estudo avaliando a eficácia do CBD aplicado topicamente como anti-inflamatório e antinociceptivo em um modelo experimental de hiperalgesia corneana em camundongos. Neste estudo, foram avaliados também o delta-8-tetrahidrocanabinol (isômero mais estável do Δ -9-THC) e o derivado CBD HU-308, um agonista seletivo e altamente potente no receptor CB2. Em todos os casos, foram observadas reduções nos escores da dor e da infiltração de neutrófilos. Para o CBD, foi observado que sua ação anti-inflamatória e antinociceptiva foi bloqueada por

antagonista de 5-HT_{1A}, revelando que sua ação ocorre através da ativação destes receptores (THAPA *et al.*, 2018).

Em relação especificamente ao CBD, estudo conduzido em modelos *in vivo* e *in vitro* indicam que o tratamento adjuvante com CBD inibe a dor neuropática induzida pelo paclitaxel através de sua ação nos receptores 5-HT_{1A}, sem, contudo, diminuir a função do sistema nervoso ou a eficácia da quimioterapia. Foi relatado ainda que, em concentrações ótimas, as combinações de CBD e paclitaxel produziram efeitos aditivos na inibição da viabilidade células de câncer de mama. Além disso, o CBD demonstrou não ter efeitos no sistema nervoso, como resposta condicionada ou comprometimento cognitivo (WARD *et al.*, 2014).

Em outro estudo pré-clínico mais recente, foram avaliados os efeitos únicos e combinados de THC e CBD em um modelo de dor neuropática induzida pela quimioterapia com paclitaxel. Foi relatado que o CBD pode ser potente e eficaz na prevenção do desenvolvimento de neuropatia periférica, e ainda ter seu uso clínico aumentado pela co-administração de baixas doses de THC, visto ter ocorrido um sinergismo entre CBD e THC. Além disso, foram testados os efeitos do CBD na sensibilidade mecânica induzida pela oxaliplatina e pela vincristina, sendo observado que, enquanto o CBD atenuou apenas a sensibilidade mecânica induzida pela oxaliplatina, o THC atenuou apenas a sensibilidade mecânica induzida pela vincristina, e que a combinação da dose baixa dos dois canabinóides atenuou significativamente a sensibilidade mecânica induzida pela oxaliplatina, mas não pela vincristina (KING *et al.*, 2017).

Em doenças inflamatórias intestinais, como a colite ulcerativa, um estudo *ex vivo* publicado em 2011, descreveu que o CBD reduziria a inflamação através de um controle no eixo neuroimune. Neste estudo foram analisadas biopsias de 18 indivíduos, dos quais 10 eram diagnosticados com colite ulcerativa e 8 estavam em bom estado de saúde sem qualquer histórico médico ou cirúrgico prévio, além de análise de biopsias de um modelo experimental de inflamação intestinal induzida por lipopolissacarídeo (LPS). Foi relatado que o CBD tem como alvo a gliose reativa entérica, neutralizando o ambiente inflamatório induzido por LPS em camundongos e em culturas de cólon humano derivadas de pacientes com colite ulcerativa, levando a uma redução do dano intestinal mediado pela via do receptor PPAR γ (DE FILIPPIS *et al.*, 2011).

O primeiro ensaio clínico controlado de um medicamento a base de *Cannabis* contendo THC e CBD em concentrações semelhantes (Sativex®) no tratamento da dor causada pela artrite reumatoide foi publicado em 2006 e demonstrou efeitos analgésico e supressor da atividade da doença significativos após o tratamento realizado. Este ensaio foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, em que os 58 participantes com artrite reumatoide crônica, ativa, não controlada adequadamente pela medicação padrão, receberam Sativex®, durante 5 semanas. Não foram observados efeitos adversos graves e moderados no grupo de tratamento ativo, sendo os efeitos adversos em sua maioria de natureza leve ou moderada em ambos os grupos (BLAKE *et al.*, 2006).

Considerando a utilização do CBD para o tratamento da doença de Crohn, uma doença inflamatória intestinal crônica, um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, foi conduzido com 20 pacientes portadores de doença de Crohn moderadamente ativa, revelando que o CBD de baixa dosagem (20mg/dia), administrado via oral, é seguro, porém não é eficaz para o tratamento desta patologia (NAFTALI *et al.*, 2017).

Um estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou o uso de um extrato botânico rico em CBD com até 4,8% de THC no tratamento sintomático da colite ulcerativa foi publicado em 2018. Dos 60 participantes randomizados com colite ulcerativa leve a moderada, 39 concluíram o estudo, onde foram utilizadas doses iniciais de 50mg duas vezes ao dia subindo para 250 mg duas vezes ao dia, se bem tolerado, durante 10 semanas. Não foi observada diferença significativa entre as taxas de remissão de tratamento entre o grupo CBD (28%) e o placebo (26%), e os eventos adversos foram predominante leves e moderados, em maior proporção no grupo CBD, sendo os eventos adversos gastrointestinais, que são indicativos de piora da colite ulcerativa, mais observados no grupo placebo (IRVING *et al.*, 2018).

Vários estudos clínicos de fase II e III relatam o uso de um medicamento a base de *Cannabis* contendo THC e CBD (Sativex®) em pacientes de câncer que apresentam dor intratável (JOHNSON *et al.*, 2010; PORTENOY *et al.*, 2012; FALLON *et al.*, 2017).

No Canadá, este medicamento tem licenças adicionais para uso como tratamento adjuvante para alívio sintomático em pacientes com dor neuropática associada a esclerose múltipla e para tratamento adjuvante em pacientes adultos com

câncer avançado que experimentam dor moderada a grave durante a dose mais alta tolerada de terapia com opioides para dor persistente no segundo plano, refletindo a natureza promissora das evidências clínicas de eficácia e segurança, as quais devem ser confirmadas por estudos posteriores (CANADÁ, 2007).

4.1.9 Ação antitumoral

Em estudos conduzidos *in vitro* para avaliação da ação do CBD em células humanas de glioma foram verificados pela primeira vez que seu efeito antiproliferativo estava correlacionado com a indução de apoptose e, em menor escala, com a inibição do metabolismo oxidativo mitocondrial. Neste mesmo estudo, em um modelo *in vivo*, foi também verificado que a administração subcutânea de CBD promoveu um significativo decréscimo no volume do tumor, inibindo o crescimento de células de glioma humano U87 implantadas subcutaneamente (MASSI *et al.*, 2004).

Em estudo *in vitro* posterior, Massi *et al.* (2006) investigaram o possível envolvimento da ativação de caspases e da indução de espécies reativas de oxigênio (EROs) neste efeito apoptótico do CBD, chegando à conclusão que os mecanismos envolveriam uma produção precoce de EROs, depleção de glutathiona intracelular e ativação da enzima apoptótica caspase 3 em células tumorais.

Outro estudo *in vitro* foi realizado com a finalidade de entender se o CBD poderia prevenir a migração das células do glioma maligno e sobre o envolvimento dos receptores canabinóides. Ficou demonstrado que o CBD pode inibir a migração de células de glioma humano U87 *in vitro*, não sendo elucidado através de qual mecanismo, visto que não houve inibição de sua ação por antagonistas de receptores CB1 e CB2, isolados ou em conjunto, nem por antagonista do receptor TRPV1, reforçando a hipótese de que os efeitos antiproliferativos do CBD se dariam por mecanismos independentes dos receptores canabinóides e vanilóides (VACCANI *et al.*, 2005). Foi proposto, em um novo estudo utilizando modelos *in vitro* e *in vivo* realizado por Massi *et al.* (2008), que as enzimas 5-lipoxigenase (LOX) e amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) mediavam a atividade antitumoral do CBD.

Estudos avaliando a atividade do Δ -9-THC e do CBD, tanto isoladamente como em conjunto com uma substância medicinal botânica enriquecida (BDS), aliados à radioterapia em várias linhagens de glioma (T98G, U87MGe GL261) constataram

que o CBD foi mais eficaz que o CBD-BDS, enquanto que o Δ -9-THC foi menos eficaz do que o Δ -9-THC-BDS e que o pré-tratamento com CBD em conjunto com Δ -9-THC antes da irradiação aumentou a radiosensibilidade, se comparado aos compostos administrados isoladamente. Neste mesmo estudo, em um modelo de glioma ortotópico murino, constataram reduções significativas nos volumes tumorais quando o CBD e o Δ -9-THC foram administrados conjuntamente antes da irradiação (SCOTT *et al.*, 2014).

Em um estudo *in vitro* com linhagens celulares de glioblastoma (U251 e SF126), o CBD foi significativamente mais potente que o Δ -9-THC na inibição do crescimento de células cancerígenas, além de potencializar os efeitos inibitórios do Δ -9-THC na proliferação e sobrevivência das células do glioblastoma. O tratamento com os dois compostos juntos, e não separadamente, levou a modulações significativas do ciclo celular, a indução de espécies reativas de oxigênio (EROs) e apoptose, bem como modulações específicas da quinase regulada por sinal extracelular (ERK) e atividades de caspases (3, 7 e 9). A adição de CBD ao Δ -9-THC não resultou no aumento dos efeitos inibitórios deste na invasividade de células de glioblastoma U251, embora ambos separadamente tenham sido capazes de exercer este efeito (MARCU *et al.*, 2010).

Utilizando um modelo *in vivo* de células de glioblastoma multiforme, foi demonstrado que a co-administração do CBD com agentes quimioterápicos utilizados para esta patologia (temozolomida, carmustina ou doxorubicina) foi capaz de aumentar a captação destes fármacos e agir sinergicamente na indução de apoptose nas células de glioma, sem causar efeitos em astrócitos normais. Esta ação ocorre através do aumento da expressão e atividade do receptor TRPV2, desencadeando o influxo de cálcio dependente de TRPV2 (NABISSI *et al.*, 2013).

Um outro estudo abordou os efeitos do CBD, isoladamente ou em conjunto com o bortezomibe, utilizando linhagens celulares de mieloma múltiplo. Neste estudo, foi constatado que o CBD induz a citotoxicidade em células de mieloma múltiplo, sendo este efeito maior em células positivas para TRPV2. Foi relatado ainda que o CBD, utilizado sozinho ou como tratamento adjuvante ao bortezomibe, atuou de forma sinérgica a este, inibindo fortemente o crescimento, interrompendo a progressão do ciclo celular e induzindo a morte das células de mieloma múltiplo, através da regulação das vias de quinases reguladas por sinais extracelulares (ERK), da proteína quinase B (AKT) e do fator nuclear kappa B (NF- κ B), exercendo efeitos importantes nas células

positivas para TRPV2, demonstrando assim um papel importante deste receptor na ação antitumoral do CBD (MORELLI *et al.*, 2013).

Ensaio *in vitro* utilizando modelos de invasão de matrigel indicam um efeito anti-invasivo do CBD em células de câncer cervical humano (HeLa, C33A) e células de câncer de pulmão humano (A549), os quais foram revertidos por antagonistas de receptores canabinóides (CB1, CB2) e vanilóide (TRPV1), sugerindo o envolvimento destes receptores. Além disso, foi sugerido que esta inibição se daria por meio da regulação positiva de metaloproteinases de matriz 1 (TIMP1). Nos estudos *in vivo*, o CBD apresentou, em comparação com o placebo, uma inibição significativa da metástase pulmonar A549 (RAMER *et al.*, 2010a).

Em um outro estudo, desta vez utilizando apenas células de câncer de pulmão humano, Ramer *et al.* (2010b) descreveram que a ação anti-invasiva do CBD se daria também através da diminuição do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1). Posteriormente, Ramer *et al.* (2013), utilizando células cultivadas de câncer de pulmão e células primárias de um paciente com câncer de pulmão, observaram que os efeitos pró-apoptóticos do CBD estariam associados a um outro mecanismo subjacente, a indução da enzima ciclooxigenase 2 (COX-2) e do receptor PPAR γ .

Com a finalidade de avaliar a atividade antitumoral dos fitocannabinóides, Ligresti *et al.* (2006) relataram que, em um estudo conduzido com uma linhagem celular de carcinoma de mama humano altamente maligna (MDA-MB-231), tanto o CBD quanto um extrato rico em CBD utilizados foram capazes de neutralizar, *in vitro* e *in vivo*, o crescimento celular e ainda, *in vivo*, a metástase tumoral. Esta ação se daria através de mecanismos combinados de ativação direta ou indireta dos receptores CB2 e TRPV1 e da indução de estresse oxidativo.

A eficácia do tratamento com CBD foi demonstrada em um estudo sobre os efeitos do CBD no câncer de mama, utilizando dois modelos de metástase em camundongos imunocompetentes. Neste estudo foi constatada uma redução significativa da massa tumoral primária, do tamanho e do número de focos pulmonares metastáticos. Esta ação anti-invasiva e antiproliferativa se deu através da modulação das vias de quinases reguladas por sinais extracelulares (ERK) e de espécies reativas de oxigênio (EROS), as quais levam à regulação negativa da expressão de Id-1, além do CBD também regular positivamente o fator de pró-diferenciação Id-2 (MCALLISTER *et al.*, 2011).

Ainda em 2011, foi publicado um estudo utilizando várias linhagens de células de câncer de mama (MDA-MB-231, MCF-7, SK-BR-3, ZR-75-1 e MCF-10A), no qual se demonstrou que o CBD induz o estresse do retículo endoplasmático e, subsequentemente, inibe a sinalização da via AKT/mTOR, além de diminuir os níveis da ciclina D1 em células MDA-MB-231, atuando assim na promoção da autofagia e apoptose das células de câncer de mama (SHRIVASTAVA *et al.*, 2011).

Um novo mecanismo de apoptose induzida por CBD foi descrito recentemente em um estudo que utilizou duas linhagens diferentes de câncer de mama (T-47D e MDA-MB-231). Foi constatado que o tratamento com CBD inibiu a sobrevivência celular e induziu a apoptose de um modo dose-dependente em ambas as linhagens. Este efeito apoptótico foi acompanhado de uma regulação negativa da proteína quinase mTOR e da ciclina D1, além de uma regulação positiva e localização da expressão da PPAR γ no núcleo e no citoplasma das células testadas (SULTAN *et al.*, 2018).

A ação dos fitocanabinóides no câncer de próstata foi avaliada através de um estudo publicado em 2013, no qual os autores verificaram que o CBD é um potente inibidor da viabilidade do carcinoma da próstata em condições de privação de soro, enquanto os extratos são mais eficazes em condições normais de cultura. Ainda neste estudo, na avaliação *in vivo* com extratos de *Cannabis* enriquecidos com CBD, foi verificada a eficácia destes, isoladamente ou em combinação com outros compostos comumente utilizados no tratamento do câncer de próstata (docetaxel ou bicalutamida), o que ocorreu principalmente através da indução de apoptose. Os autores relataram que o efeito pró-apoptótico do CBD ocorre através de uma combinação de mecanismos moleculares e celulares independentes dos receptores canabinóides, sendo observado ainda que sua ação é mais efetiva em linhagens de células diferenciadas em um modelo *in vitro* de carcinoma de próstata invasivo e intratável (PETROCELLIS *et al.*, 2013).

Foi relatado, em um estudo com linhagem celular de leucemia, que o tratamento com CBD, através de mediação pelo receptor CB2, reduziu a viabilidade celular e induziu a apoptose, além de levar, *in vivo*, a uma redução significativa da carga tumoral e a um aumento nos tumores apoptóticos. Este efeito foi acompanhado de um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio e na expressão de NADPH oxidases (MCKALLIP *et al.*, 2006).

Foi relatado também que o CBD induz apoptose em uma variedade de células transformadas, incluindo leucemias linfocíticas e monocíticas e, paradoxalmente, tem uma sensibilidade diferencial entre linfócitos e monócitos normais. Esta diferença também foi observada entre monócitos periféricos humanos recém-isolados, que foram sensíveis ao efeito pró-apoptótico do CBD, e os monócitos pré-isolados, não sensíveis, sendo sugerido que este efeito contrastante estaria ligado ao nível celular de glutathione e à capacidade antioxidativa das células (WU *et al.*, 2018).

Outro relato encontrado foi de que os efeitos anticancerígenos dos fitocanabinóides (CBD + THC ou CBD + CBG), quando administrados aliados à quimioterapia clássica (vincristina ou citabarina), em células de leucemia, poderiam ser melhorados através de alteração da sequência de administração dos mesmos, permitindo assim uma redução na dose de agentes citotóxicos sem que haja uma perda de eficácia. Neste estudo, os melhores resultados foram obtidos quando os fitocanabinóides foram administrados após ou em conjunto com a quimioterapia (SCOTT *et al.*, 2017).

Um relatório de respostas clínicas objetivas de pacientes com câncer publicado recentemente concluiu, ao analisar dados de 119 pacientes com câncer durante um período de quatro anos, que o CBD sintético de grau farmacêutico, administrado em um esquema on-off (3 dias CBD, depois 3 dias sem medicação), apresenta atividade antitumoral, com respostas clínicas ocorrendo em 92% dos 119 casos com tumores sólidos, havendo inclusive, em muitos casos, redução nas células tumorais circulantes e, em outros casos, uma redução do tamanho do tumor, sem apresentar qualquer tipo de efeito colateral em nenhum caso. Este estudo apresenta dados relevantes de vários pacientes que faziam uso do CBD em forma de extrato de óleo de *Cannabis* obtidos da internet e que tiveram insucesso com este tratamento, seja antes ou durante o estudo. Outra observação importante foi o aumento na capacidade de apoptose celular quando administrado após a quimioterapia (KENYON *et al.*, 2018).

4.1.10 Ação imunossupressora

A ação imunossupressora do CBD foi demonstrada em vários modelos experimentais de encefalomielite autoimune como relatamos anteriormente (KOZELA *et al.*, 2013; ELLIOTT *et al.*, 2018; GALLILY; YEKHTIN, 2018).

Um estudo clínico de fase II randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, prospectivo, avaliou a ação do CBD na prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) após o transplante de células hematopoiéticas (aloACT). Os resultados do tratamento com a administração oral de CBD na dose de 300mg/dia em adição à profilaxia padrão (ciclosporina e metotrexato) demonstraram pela primeira vez o potencial papel do CBD na prevenção desta patologia, apesar das limitações do estudo, como a ausência de dados farmacocinéticos, farmacodinâmicos e dos mecanismos celulares envolvidos. Os dados obtidos com as baixas taxas de incidência de DECH aguda e crônica moderada a grave foram de magnitude similar às taxas de incidência de DECH reveladas por estudos de fase I e II entre pacientes tratados com novos agentes como maraviroc e bortezomibe, sendo ainda comparados favoravelmente às taxas obtidas em pacientes tratados com vorionostat (YESHURUN *et al.*, 2015).

4.1.11 Ação no diabetes e suas complicações

Um estudo publicado em 2006 relatou que o CBD reduz significativamente a incidência de diabetes em camundongos diabéticos não obesos (NOD) jovens, podendo inibir ou retardar a produção de insulite destrutiva e citocinas inflamatórias Th1. Neste estudo verificou-se ainda que o tratamento com CBD resultou em redução significativa dos níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias interferon gama (IFN- γ) e TNF- α (WEISS *et al.*, 2006). Em outro estudo, WEISS *et al.* (2008) relataram que o CBD interrompe o aparecimento de diabetes auto-imune em camundongos que estavam em estágio latente ou com sintomas iniciais do diabetes, sendo também verificadas outras alterações significativas como a redução no nível de citocina pró-inflamatória IL-12 e a elevação no nível de citocina anti-inflamatória IL-10.

Os efeitos neuroprotetores e de conservação da barreira hemato-retiniana do CBD foram estudados em um modelo de diabetes experimental, no qual ficou demonstrado que o tratamento com CBD foi capaz de reduzir a neurotoxicidade, a inflamação e a degradação desta barreira. Estes efeitos foram associados à inibição

da MAP quinase p38, proteína-quinase cuja ativação é relatada em neurônios sensoriais e células endoteliais mantidos sob condições de glicose elevada e em retinas diabéticas, e está implicada na morte apoptótica das células ganglionares da retina, na morte retiniana neuronal induzida pelo NMDA (N-metil-D-aspartato), na hipersensibilidade vascular em retinas diabéticas, e na permeabilidade induzida pelo fator de crescimento endotelial vascular e pelo TNF- α (EL-REMESSY *et al.*, 2006).

Um estudo utilizando um modelo de camundongos com cardiomiopatia diabética tipo I ou cardiomiócitos humanos expostos a alta glicose foram conduzidos, respectivamente, para avaliação dos efeitos do tratamento com CBD na prevenção do desenvolvimento de alterações características da cardiomiopatia diabética tipo I e na reversão destas alterações caso já estejam em desenvolvimento. Foi relatado que o CBD atenua a disfunção miocárdica, o estresse oxidativo, a fibrose, as vias inflamatórias e as vias de sinalização de morte celular na cardiomiopatia diabética. Os autores sugeriram que o CBD, através da atenuação do estresse oxidativo/nitrosativo, poderia ser avaliado como uma alternativa terapêutica no tratamento de complicações diabéticas cardiovasculares e outras patologias (RAJESH *et al.*, 2010).

Ainda em 2010 foi publicado um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, sobre a ação do medicamento a base de *Cannabis* (Sativex®/Mevatyl®) que contem THC e CBD na proporção 1:1, como tratamento adjuvante na neuropatia diabética periférica em 38 pacientes, porém não foi verificado ser mais eficaz que o placebo nas medidas de escores de dor e nas avaliações de qualidade de vida. Foi sugerido pelos autores que a depressão foi uma das principais causas de confusão e que esta pode ter implicações importantes nos futuros estudos sobre a neuropatia diabética periférica, sendo proposta a triagem destes pacientes antes do recrutamento (SELVARAJAH *et al.*, 2010).

Um estudo publicado em 2013 revelou que a incubação *in vitro* com CBD a 10 μ M por 2h melhorou a função vascular em aortas e artérias femorais de ratos Zucker obesos diabéticos (ZDF) através, pelo menos em parte, da vasodilatação endotélio-dependente (STANLEY *et al.*, 2013). Em 2014, um novo estudo propôs que esta melhora na vasodilatação em ratos ZDF ocorreria através de seus efeitos diretos na atividade da enzima ciclooxygenase (WHEAL *et al.*, 2014).

Em 2016, um novo estudo revelou que o tratamento experimental com CBD (5mg/kg, IP) em camundongos NOD reduziu a inflamação pancreática precoce no diabetes tipo 1, indo de encontro ao relatado por Weiss *et al.* em 2006, no entanto,

não foram verificadas alterações nos níveis sistêmicos de citocinas, incluindo IFN- γ e TNF- α , ou nas concentrações plasmáticas de moléculas de adesão solúveis, o que pode ser explicado pelo desenho do estudo, onde amostras de sangue de ambos os grupos de camundongos NOD foram coletadas após o início da doença. Esta ação anti-inflamatória seria decorrente da capacidade do CBD reduzir a ativação de células imunes dentro da microcirculação pancreática em diabetes tipo I precoce (LEHMANN *et al.*, 2016).

4.1.12 Ação antiemética

O primeiro estudo em um modelo experimental com roedores machos (ratos Sprague-Dawley) sobre o potencial anti-náusea do CBD relata que tanto o CBD quanto seu homólogo sintético dimetil- heptil (CBD-DMH) suprimiram as reações de náuseas, tanto as provocadas pelo cloreto de lítio quanto as condicionadas por um sabor semelhante ao cloreto de lítio. De acordo com os autores esta ação se daria possivelmente através da inibição da captação da anandamida (PARKER *et al.*, 2002).

Este efeito anti-náusea do CBD é bifásico, visto que em estudo posterior Parker *et al.* (2004) relataram que, em menores doses, o CBD produziu supressão e, em doses mais altas, produziu aumento do vômito induzido por lítio. Neste mesmo estudo, o Δ -9-THC apresentou um perfil linear, com doses mais altas produzindo maior efeito supressor.

Em outro estudo, utilizando um modelo animal de náusea e vômito antecipatório, Parker *et al.* (2006) descreveram que tanto o Δ -9-THC quanto o CBD interferem nas reações de náuseas condicionadas, o que não é verificado com o ondansetron, um antiemético que interfere no vômito agudo na espécie utilizada (*Suncus murinus*).

Nestes estudos, quando avaliados os receptores envolvidos, verificou-se que a ação anti-náusea e antiemética do CBD não estava ligada ao receptor CB1, ao contrário do THC (PARKER *et al.*, 2002, 2004). Em um estudo para avaliar qual seria o receptor responsável por estes efeitos do CBD, verificou-se que possivelmente envolveria uma ação agonista indireta nos receptores 5-HT_{1A} (ROCK *et al.*, 2012).

Em 2010, os resultados de um ensaio clínico piloto fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, indicaram que o tratamento com um spray

oromucoso a base de *Cannabis* (Sativex®/Mevatyl®) contendo THC e CBD (1:1) na pós-quimioterapia como adjuvante ao tratamento antiemético padrão foi bem tolerado e eficaz na redução de incidência de náuseas e vômitos tardios. Os eventos adversos mais comuns foram sonolência, boca seca e fadiga. Dois (12,5%) de um total de 16 participantes apresentaram eventos adversos graves, sendo um do grupo placebo (fadiga severa, leve sonolência e disgeusia com vômitos) e um do grupo THC:CBD (ansiedade, sonolência, alucinações visuais e confusão), o qual foi retirado do estudo (DURAN *et al.*, 2010).

4.1.13 Ação antibiótica

Foi relatado, em um estudo que avaliou a atividade antibacteriana dos cinco principais canabinóides (CBD, CBC, CBG, THC e CBN), que todos apresentaram uma potente atividade antibacteriana contra uma variedade de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA). Este estudo focou na relação estrutura-atividade destes compostos, especialmente do CBD e do CBG, revelando ser o quimiotipo canabinóide antibacteriano bem tolerante à modificação estrutural da porção terpenóide e sua relação com a cadeia n-pentila, modulando assim sua afinidade lipídica e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade celular. Apesar de sua elevada potência, não foi elucidado qual seria o mecanismo de atividade específico dos canabinóides (APPENDINO *et al.*, 2008).

Um estudo publicado recentemente investigou a atividade antimicrobiana de extratos etanólicos de folhas de *Cannabis sativa*, *Thuja orientalis* e *Psidium guajava*, usados isoladamente ou em combinação, contra a variedade de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA), porém os extratos foram caracterizados apenas em relação a outros componentes das plantas, como alcalóides, saponinas, flavonóides, terpenos, taninos, fenóis, entre outros, e não especificamente ao CBD, objeto deste trabalho de revisão, portanto, não iremos abordá-lo profundamente. Foram relatadas inibições de crescimento de MRSA quando os extratos foram usados individualmente em altas concentrações (50%), porém um sinergismo profundo foi encontrado quando *C. Sativa* e *T. orientalis* e quando *P. guajava* e *T. orientalis* foram utilizados na proporção 1:1, sendo este efeito

atribuído ao efeito inibitório dos compostos fenólicos presentes (quercetina e ácido gálico) e flavonóides (catequina) (CHAKRABORTY *et al.*, 2018).

4.1.14 Ação em doenças dermatológicas

O sistema endocanabinóide cutâneo desempenha fisiologicamente o papel de controlar constitutivamente a proliferação, a diferenciação e a sobrevivência adequadas e bem equilibradas, bem como a imunocompetência e/ou tolerância das células da pele. O rompimento deste equilíbrio pode promover ou levar ao desenvolvimento de condições patológicas e doenças de pele, como por exemplo acne, seborreia, psoríase, entre outras. Por outro lado, a manipulação adequada deste sistema pode ser benéfica para o tratamento destas doenças (BÍRÓ *et al.*, 2009).

A ação de vários fitocanabinóides, entre eles o CBD, como inibidores da proliferação de queranócitos humanos, foi relatada em um estudo *in vitro* publicado em 2007, destacando seu potencial terapêutico no tratamento da psoríase, doença inflamatória da pele caracterizada pela hiperproliferação epidérmica de queranócitos seguida de infiltração e aumento de mediadores pró-inflamatórios na pele. Os autores relataram ainda não ser esta ação predominantemente exercida através dos receptores canabinóides clássicos (CB1 e CB2), apesar dos mesmos desempenharem um papel circunstancial na proliferação de queranócitos, destacando a necessidade de maiores estudos para identificar qual seria o mecanismo de ação envolvido, sendo sugerido o envolvimento dos receptores ativados por proliferador de peroxissoma gama (PPAR γ) nestes efeitos antiproliferativos (WILKINSON; WILLIAMSON, 2007).

Um novo estudo sobre o uso de *Cannabis* na psoríase refratária foi publicado recentemente, onde os autores sugeriram que o envolvimento da ativação do receptor CB1 neste mecanismo antiproliferativo ocorreria através da regulação negativa da expressão de queratinas K6 e K16 dentro dos queratinócitos humanos. Além da participação dos receptores canabinóides, outro mecanismo participaria desta ação antiproliferativa, a via anti-inflamatória colinérgica, visto que, através de seus efeitos na estimulação do nervo vago, levaria ao aumento da liberação de acetilcolina e subsequente imunomodulação via inibição da produção de TNF pelos macrófagos produtores de citocinas (DERAKHSHAN; KAZEMI, 2016).

Foi investigada a ação do CBD no tratamento do sarcoma de Kaposi, uma neoplasia causada pelo herpes-vírus (KSHV), comum em indivíduos imunocomprometidos, cujos tratamentos atuais podem inibir o crescimento do tumor, mas não são capazes de eliminá-lo do hospedeiro. Neste estudo, *in vitro*, verificou-se que o tratamento com CBD, embora não tenha sido capaz de afetar a eficiência com que os endotélios sejam infectados pelo KSHV, reduziu a proliferação e induziu a apoptose nos endotélios infectados. Esta ação se daria através da redução dos níveis de várias proteínas que desempenham papéis importantes na iniciação, crescimento, metástase e sobrevivência do sarcoma de Kaposi, no entanto, os autores destacam a necessidade de estudos adicionais para elucidar completamente o mecanismo de ação do CBD para que o mesmo possa ser utilizado no tratamento do sarcoma de Kaposi. (MAOR *et al.*, 2012).

Em 2014 foi publicado um estudo *in vitro* e *ex vivo* sobre os efeitos sebstáticos e anti-inflamatórios do CBD nos sebócitos humanos. Segundo os autores, as ações lipostáticas e antiproliferativas do CBD seriam mediadas pela ativação do receptor potencial transitório de vanilóide tipo-4 (TRPV4), enquanto a ação anti-inflamatória estaria relacionada à regulação positiva do receptor de adenosina A_{2A} e à inibição da sinalização do fator nuclear kappa B (NF-κB). Estas ações combinadas do CBD o tornam potencialmente um agente promissor para o tratamento da acne vulgar (OLÁH *et al.*, 2014).

4.1.15 Ação anti-isquêmica

Um estudo publicado em 2005 para verificar os efeitos do CBD na prevenção do infarto cerebral em um modelo de oclusão da artéria cerebral média (ACM) revelou que o tratamento com CBD foi capaz de reduzir o volume do infarto e que sua ação ocorria através de um mecanismo serotoninérgico dependente do receptor 5-HT_{1A} (MISHIMA *et al.*, 2005).

Utilizando este modelo de oclusão da ACM, desta vez comparando os efeitos neuroprotetores do CBD com o Δ-9-THC, um novo estudo constatou que o tratamento pré e pós-isquêmico com CBD proporcionou uma neuroproteção potente e duradoura, através de um mecanismo anti-inflamatório independente do receptor CB1 e CB2. Com relação ao Δ-9-THC, apenas no tratamento pré-isquêmico o mesmo

foi capaz de reduzir o infarto. O tratamento com CBD não afetou o excesso de liberação de glutamato no córtex após a oclusão da ACM, ao contrário do Δ -9-THC, e ainda suprimiu a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e a atividade da enzima mieloperoxidase nos neutrófilos, os quais desempenham papel fundamental na lesão inflamatória pós isquemia transitória (HAYAKAWA *et al.*, 2007).

Em estudo posterior, Hayakawa *et al.* (2008) descreveram que o tratamento com CBD previne a lesão pós-isquêmica progressivamente induzida por meio de um mecanismo de inibição da proteína HMGB1 em monócitos/macrófagos, impedindo a ativação glial e o comprometimento neurológico induzido por isquemia cerebral. Com base nesta constatação, em um novo estudo, Hayakawa *et al.* (2009) avaliaram qual seria a janela de tempo terapêutico do tratamento do CBD na fase tardia da lesão isquêmica, e observaram que tratamento repetido com CBD a partir de 1 a 3 dias após a isquemia foi capaz de melhorar os déficits funcionais e as taxas de sobrevivência, porém a partir do quinto dia não foi capaz de melhorar o dano isquêmico.

Com a finalidade de verificar se a neuroproteção do CBD é capaz de se sustentar por um período mais prolongado, um estudo foi conduzido com ratos Wistar recém-nascidos submetidos à lesão hipóxico-isquêmica e posteriormente tratados com CBD (1mg/kg). Este tratamento proporcionou a modulação da excitotoxicidade cerebral, do estresse oxidativo e da inflamação durante 7 dias após a lesão. A administração de CBD reduziu o volume de infarto cerebral ($p < 0,05$) e diminuiu a extensão do dano histológico (PAZOS *et al.*, 2012).

Outro estudo, publicado em 2017, confirmou dados anteriores sobre a ação neuroprotetora a longo prazo do CBD em modelo neonatal de acidente vascular cerebral isquêmico, visto que também houve uma redução em danos cerebrais e uma melhora da recuperação funcional, porém não foi observada redução do volume do infarto, mas sim uma redução no volume de gliose perilesional. O tratamento com CBD foi capaz de reduzir a perda neuronal e a astrogliose, e de modular a apoptose, o distúrbio metabólico, a excitotoxicidade e a neuroinflamação (CEPRIÁN *et al.*, 2017).

Em um estudo em modelo *in vitro* de lesão cerebral hipóxico-isquêmico em camundongos recém-nascidos foi verificado que o CBD induz uma neuroproteção robusta, através de mecanismos subjacentes à morte de células hipóxico-isquêmicas, sendo estes efeitos mediados por receptores CB2 e receptores de adenosina, principalmente A_{2A}, apoiando a hipótese de que seu papel como neuroprotetor estaria ligada a sua ação como anti-inflamatório (CASTILLO *et al.*, 2010).

Os mecanismos de neuroproteção do CBD foram avaliados em um estudo que utilizou suínos recém-nascidos hipóxico-isquêmicos. A administração de CBD (1mg/kg) após a hipóxia-isquemia (HI) preveniu danos aos neurônios e astrócitos, modulando a excitotoxicidade, o estresse oxidativo e a inflamação através de sua ação nos receptores 5-HT_{1A} e CB2, visto que a ação neuroprotetora foi revertida quando o CBD foi administrado conjuntamente com antagonistas destes receptores. Foi relatado ainda que esta ação nos receptores CB2 não seriam devidas aos efeitos do CBD sobre o aumento nos níveis dos endocanabinóides (PAZOS *et al.*, 2013).

Um estudo que avaliou os efeitos do tratamento com CBD (10mg/kg) sobre os prejuízos cognitivos e emocionais induzidos pela oclusão da artéria carótida comum bilateral (BCCAO) em camundongos demonstrou que o tratamento a curto prazo foi capaz de prevenir deficiências cognitivas e emocionais, além de atenuar a neurodegeneração hipocampal e da substância branca, e de reduzir a resposta glial induzida pela lesão isquêmica. Foram relatados ainda aumento nos níveis de proteína BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), estímulo da neurogênese e reestruturação dendrítica no hipocampo dos animais submetidos ao procedimento de oclusão da BCCAO (MORI *et al.*, 2017).

4.1.16 Ação nas doenças cardiovasculares

Entre outras vias, a atividade anti-inflamatória do CBD é mediada pelo aumento da sinalização de adenosina, e estes receptores de adenosina são alvos promissores de doenças cardíacas isquêmicas. Com base neste conhecimento, um estudo *in vivo* e *ex vivo* foi realizado para avaliar os efeitos do tratamento com CBD em corações de ratos isquêmicos. Para isto, no estudo *in vivo* os ratos foram tratados por 7 dias com CBD na dosagem de 5mg/kg (IP) ou somente com veículo (placebo) após uma oclusão de 30 minutos da artéria coronária descendente anterior esquerda (LAD). A administração de CBD reduziu acentuadamente o tamanho do infarto, a inflamação miocárdica e os níveis de interleucina 6 (IL-6), além de manter a função cardíaca preservada. No estudo *ex vivo* não foi observada nenhuma diferença significativa entre os corações tratados com CBD e com placebo, sugerindo que os efeitos de proteção tecidual não se deviam a sua ação diretamente sobre o miocárdio,

e sim à prevenção através de uma resposta inflamatória sistêmica (DURST *et al.*, 2007).

Em um estudo posterior, Walsh *et al.* (2010) demonstraram que a administração de uma dose única de CBD (50µg/kg, IV) 10 minutos antes de 30 minutos de oclusão da artéria coronária ou 10 minutos antes da reperfusão poderia reduzir significativamente o tamanho do infarto após a ligadura da artéria coronária LAD. Além deste fato, CBD (50µg/kg, IV) administrado 10 minutos antes da oclusão coronária reduziu significativamente a incidência de batimentos ectópicos ventriculares (taquicardia ventricular) e, quando administrado 10 minutos antes da reperfusão, foi capaz de reduzir de forma significativa, porém transitória, a pressão arterial média, sem, contudo, afetar a frequência cardíaca (WALSH *et al.*, 2010).

Um estudo publicado em 2009 demonstrou que o CBD, e, principalmente seu derivado dimetil éter (Cannabidiol-2',6'-Dimethyl Ether), tem atividade inibidora da 15-lipoxigenase (15-LOX), a qual atua na oxidação do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade), sendo este reconhecido o primeiro passo para o desenvolvimento da aterosclerose (TAKEDA *et al.*, 2009). Já um estudo mais recente revelou que o tratamento com CBD modula a homeostase do colesterol nas células da micróglia, efeito este revertido pelo pré-tratamento com um agente quelante do colesterol, a metil-β-ciclodextrina, sem interferir nos efeitos anti-inflamatórios do CBD (RIMMERMAN *et al.*, 2011).

Em um estudo dos efeitos vasculares do CBD em artérias de ratos realizado *in vitro* por miografia foi relatado que a administração de CBD causou vasorelaxamento dependente do tempo (mais de 2 horas) de aortas pré-constritas, apresentando sensibilidade ao antagonismo do PPARγ e à inibição da superóxido desmutase, porém esta ação vasodilatadora estaria mais ligada à inibição do canal de cálcio, sendo considerada a ativação do receptor PPARγ um mecanismo subjacente (O'SULLIVAN *et al.*, 2009).

Posteriormente, foi relatado que o CBD causa vasorelaxamento das artérias mesentéricas humanas via ativação do receptor CB1, dos canais TRPV, da ativação do endotélio e do canal de potássio, causando o vasorelaxamento dependente do tempo das artérias mesentéricas humanas de forma independente da ativação do PPARγ. Este efeito vasorelaxante foi reduzido em indivíduos do sexo masculino, em pacientes com diabetes tipo 2, hipercolesterolemia, e nos que fazem

uso de estatinas, betabloqueadores e medicações hipoglicemiantes (STANLEY *et al.*, 2015).

4.1.17 Ação antiespasmódica

Em um estudo observacional realizado durante seis meses com 15 pacientes com lesão medular crônica que apresentavam espasticidade refratária que utilizaram Sativex® (THC:CBD) administrado via oral (transmucosa) como tratamento adjuvante, foi notada uma melhora significativa em três escalas (escala de Ashworth modificada, escala de frequência de espasmo de Penn e escala de classificação numérica) das quatro registradas durante o estudo, com ligeiras melhoras clínicas nestes parâmetros. Dois pacientes foram retirados do estudo devido a efeitos colaterais graves, com alterações cognitivas, e apenas outros dois pacientes apresentaram efeitos colaterais mais leves, como tontura (2 casos) e fadiga (1 caso) (CASTELLOTE *et al.*, 2017).

Ainda com relação ao Sativex® (THC:CBD), um protocolo de um estudo piloto duplo-cego, cruzado, controlado, monocêntrico, foi publicado com o intuito de avaliar sua ação como uma terapia adicional na espasticidade após acidente vascular cerebral (pós-AVC). O estudo foi conduzido com 50 pacientes que apresentavam espasticidade pós-AVC e receberam Sativex® ou placebo, durante 1 mês, com intervalo de 2 semanas, sendo avaliados pela escala de classificação numérica para espasticidade, escala de Ashworth modificada e pelo registro eletromiográfico do reflexo de estiramento, porém os dados ainda não estão disponíveis publicamente (MARINELLI *et al.*, 2017).

Recentemente foi publicado um estudo clínico de fase II, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliando a segurança e eficácia dos nabiximóis (THC/CBD spray oromucoso, Sativex®) nos sintomas de espasticidade em 59 pacientes com esclerose lateral amiotrófica (possível, provável, provável apoiada por exames laboratoriais ou definitiva) ou com esclerose lateral primária, e que apresentaram sintomas da doença do neurônio motor por pelo menos 3 meses. Foi demonstrado um efeito positivo nos sintomas de espasticidade e um perfil aceitável de segurança e tolerabilidade, porém não houveram alterações significativas na intensidade dos espasmos, na qualidade do sono e nas pontuações de escala

numérica, sendo notada apenas uma melhora significativa no escore de dor em comparação ao grupo placebo (RIVA *et al.*, 2019).

4.1.18 Ação estimuladora sobre o crescimento ósseo

Dados de estudos pré-clínicos comprovaram o envolvimento do sistema endocanabinóide na regulação da massa óssea e na perda óssea resultante da deficiência de estrogênio, sendo demonstrado que os antagonistas farmacológicos dos receptores canabinóides representam uma nova classe de inibidores de osteoclastos, podendo ser úteis no tratamento de osteoporose e outras doenças ósseas associadas ao aumento da atividade dos osteoclastos, enquanto os agonistas de receptores canabinóides atuam como estimuladores da reabsorção óssea (IDRIS *et al.*, 2005, 2008).

Outro estudo demonstrou que a sinalização fisiológica do receptor CB2 pode exercer, ainda, uma repressão tônica da osteoclastogênese, dependendo da concentração dos ligantes CB2, visto que a administração de um potente e seletivo agonista CB2, o HU-308, exerce seu efeito na osteoclastogênese em concentrações de duas a três ordens de grandeza menores em comparação com a dose antagonista efetiva (OFEK *et al.*, 2006).

Em relação a distribuição no sistema esquelético, sabe-se que o receptor CB1 está presente principalmente nas terminações nervosas simpáticas esqueléticas, regulando assim a restrição tônica adrenérgica da formação óssea, enquanto o CB2 é expresso em osteoblastos e osteoclastos, estimulando a formação óssea e inibindo a reabsorção óssea. Vários componentes do sistema endocanabinóide têm sido identificados nos ossos em níveis semelhantes aos encontrados no sistema nervoso central, como por exemplo a anandamida (AEA) e o 2-AG (BAB *et al.*, 2009).

Além destes receptores, foi demonstrada a participação do receptor GPR55, um receptor acoplado à proteína G, na regulação e na função dos osteoclastos. Estudos demonstraram a participação de um ligante endógeno, o lisofosfatidilinositol (LPI) e de certos canabinóides na ativação deste receptor, sendo verificado ainda, *in vivo*, ser o tratamento com CBD capaz de reduzir significativamente a reabsorção óssea (WHYTE *et al.*, 2009).

Estes resultados avaliaram os efeitos de ligantes canabinóides em células murinas, e, em um novo estudo *in vitro* utilizando células ósseas humanas conduzido por Whyte *et al.* (2012), foi observado que baixas concentrações de canabinóides ativam os osteoclastos, ocorrendo uma regulação dinâmica da expressão do receptor CB2 e da produção de endocanabinóides durante a diferenciação de osteoclastos, sugerindo que particularmente os antagonistas dos receptores CB2 podem atuar como uma terapia anti-reabsorção, podendo ser úteis em doenças como a osteoporose pós-menopausa. Foi demonstrado ainda que, tanto canabinóides sintéticos quanto endocanabinóides, aumentam significativamente a polarização e a reabsorção dos osteoclastos humanos, no entanto, em concentrações fisiológicas, os canabinóides não afetam a formação de osteoclastos humanos, mas sim estimulam a sua ativação.

Um efeito do CBD na cicatrização óssea foi relatado por Kogan *et al.* (2015), que, utilizando CBD para tratamento de fraturas do meio do fêmur em ratos, observaram uma melhora significativa na cicatrização dos mesmos quando comparados com o grupo placebo, sendo o tratamento capaz de melhorar a maturação do colágeno. Este efeito ocorreu durante as fases posteriores da cicatrização (após 6 semanas) e a adição de THC em uma mistura 1:1 potencializou o efeito do CBD, aumentando significativamente a rigidez em 8 semanas e a dureza em 6 semanas, porém atenuou o efeito do CBD em 8 semanas. O CBD atuou estimulando a expressão osteoblástica de uma enzima de reticulação de colágeno, a lisil hidroxilase 1 (PLOD1), a qual está relacionada com a qualidade óssea.

4.1.19 Síndrome Disautonômica após vacinação contra HPV

Devido aos efeitos benéficos que o tratamento com CBD tem demonstrado em diversas patologias, como epilepsia, esclerose múltipla, entre outros, diversos estudos estão sendo conduzidos no sentido de avaliar os efeitos deste tratamento em uma série de outras doenças. Um estudo retrospectivo foi conduzido com 12 pacientes do sexo feminino, com idade entre 12 e 24 anos, que apresentaram síndrome clínica (astenia, dor intensa, erupções cutâneas, taquicardia sinusal, amenorreia, neurite óptica, dor de cabeça, perturbações do sono) e altos títulos de autoanticorpos após a vacinação contra o HPV, a fim de verificar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade

do tratamento com CBD nesta patologia. As doses foram padronizadas em 25mg/ml/dia de um óleo rico em CBD via sublingual, com uma suplementação de 2 a 5 mg/ml, uma vez por semana, até a intolerância ou uma dose máxima de 150mg/ml/dia, por um período de três meses. Foram relatadas melhoras significativas nos escores do componente físico, vitalidade, função social e na dor corporal avaliadas por meio do questionário de qualidade de vida Short-Form-36 (SF-36), que abrange oito domínios (vitalidade, percepção geral de saúde, capacidade funcional, função física, função emocional, funcionamento do papel social, dor corporal e saúde mental). Das 12 participantes iniciais, duas foram excluídas do estudo devido a efeitos colaterais leves (hiperglicemia em uma participante diabética e sonolência/confusão em outra participante), enquanto que outras duas se retiraram espontaneamente por não terem observado nenhum benefício com o tratamento. Apesar das grandes limitações, como o número de participantes, o tipo de estudo ser aberto e não controlado, e ainda ao formulário ser autoadministrado, podendo levar a análises não objetivas, o estudo continua em andamento para a avaliação a longo prazo e abre caminho para futuras investigações neste sentido (PALMIERI *et al.*, 2017).

Quadro 2 – Revisão dos efeitos farmacológicos do CBD

Doença/Condição patológica	Efeitos/modelos	Referências
Epilepsia	Anticonvulsivante <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> ; redução da frequência de convulsões em pacientes com epilepsia resistente a tratamentos.	JONES <i>et al.</i> (2010), JONES <i>et al.</i> (2012), TZADOK <i>et al.</i> (2016), SZAFLARSKI <i>et al.</i> (2018), DEVINSKY <i>et al.</i> (2016, 2017, 2018a, 2018b), THIELE <i>et al.</i> (2018), KAPLAN <i>et al.</i> (2017), MCCOY <i>et al.</i> (2018), GOFSHTEYN <i>et al.</i> (2016).
Transtornos do espectro do autismo	Redução dos problemas comportamentais graves, de ansiedade, comunicação, hiperatividade, tempo de sono, auto-injúria em pacientes com TEA (estudos clínicos retrospectivos, sem grupo controle).	ARAN <i>et al.</i> (2018), BARCHEL <i>et al.</i> (2018).
Distúrbios do sono	Aumento do sono no período de luz e alterações dose-dependente no sono REM (<i>in vivo</i>); relatos de casos de redução de distúrbios comportamentais do sono REM em pacientes com DP e melhora em um caso de ansiedade e insônia pós-traumática. Não alterou ciclo sono-vigília em estudo clínico fase I (300mg, VO)	CHAGAS <i>et al.</i> (2013, 2014a), NICHOLSON <i>et al.</i> (2004), MURILLO-RODRÍGUES <i>et al.</i> (2006), SHANNON; OPILA-LEHMAN (2016), HSIAO <i>et al.</i> (2012), LINARES <i>et al.</i> (2018b).
Ansiedade	Ansiolítico em diversos modelos animais; ansiolítico e sedativo em humanos, com respostas de diminuição de ansiedade apresentando curva dose-resposta em formato de U invertido (sino).	ALMEIDA <i>et al.</i> (2013), CAMPOS <i>et al.</i> (2013), CRIPPA <i>et al.</i> (2004, 2011), FUSAR-POLI <i>et al.</i> (2009), BERGAMASCHI <i>et al.</i> (2011), ZUARDI <i>et al.</i> (2017), LINARES <i>et al.</i> (2018a).

(continua)

(continuação)

Doença/Condição patológica	Efeitos/modelos	Referências
Psicoses	Antipsicótico semelhante ao haloperidol (antipsicótico típico) porém sem efeitos colaterais extrapiramidais e à clozapina (antipsicótico atípico) em diferentes modelos animais. Em humanos, atividade antipsicótica constatada em testes de percepção da inversão binocular de profundidade, estudos de imagem, porém com número reduzido de participantes. Em estudos clínicos de fase II, constatada atividade antipsicótica, em um deles semelhante a amisulpirida (atípico), porém com menos sintomas extrapiramidais.	GUIMARÃES <i>et al.</i> (2004), MOREIRA; GUIMARÃES (2005), LONG <i>et al.</i> (2006, 2010), MALONE <i>et al.</i> (2009), GURURAJAN <i>et al.</i> (2011), GOMES <i>et al.</i> (2015), SALETTI <i>et al.</i> , 2017), RENARD <i>et al.</i> (2016), LEWEKE <i>et al.</i> (2000, 2012), ZUARDI <i>et al.</i> (2006b, 2009, 2010), ENGLUND <i>et al.</i> (2013), BHATTACHARYYA <i>et al.</i> (2009, 2010, 2012); BORGWARDT <i>et al.</i> , 2008; FUSAR-POLI <i>et al.</i> , 2009; WINTON-BROWN <i>et al.</i> , 2011, DEMIRAKCA <i>et al.</i> (2011), HALLAK <i>et al.</i> (2011), MCGUIRE <i>et al.</i> (2018).
Depressão	Antidepressivo: <i>In vitro</i> e <i>in vivo</i> . Estudos <i>post mortem</i> indicam a participação do sistema endocanabinoide na depressão.	RÉUS <i>et al.</i> (2011), EL-ALFY <i>et al.</i> (2010), SHOVAL <i>et al.</i> (2016), ZANELATI <i>et al.</i> (2010), LINGE <i>et al.</i> (2016), SARTIM <i>et al.</i> (2016, 2018), VIUDEZ-MARTÍNEZ <i>et al.</i> (2018), SCHIAVON <i>et al.</i> (2016), SALES <i>et al.</i> (2018), MORAIS <i>et al.</i> (2018).
Doença de Parkinson	Neuroproteção em modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> . Melhora na qualidade de vida pelas ações ansiolíticas, antidepressivas, antipsicóticas e sedativas.	LASTRES-BECKER <i>et al.</i> (2005), ZUARDI <i>et al.</i> (2009), CHAGAS <i>et al.</i> (2014a, 2014b), SANTOS <i>et al.</i> (2015), CELORRIO <i>et al.</i> (2017).
Doença de Alzheimer	Efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios em modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	IUVONE <i>et al.</i> (2004), ASO <i>et al.</i> (2015), MARTIN-MORENO <i>et al.</i> (2011), ESPOSITO <i>et al.</i> (2011), SCUDERI <i>et al.</i> (2014),

(continua)

(continuação)

Doença/Condição patológica	Efeitos/modelos	Referências
Esclerose Múltipla	Efeitos neuroprotetores, anti-inflamatórios e imunossupressores em modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	KOZELA <i>et al.</i> (2011, 2013), MECHA <i>et al.</i> (2013), GIACOPPO <i>et al.</i> (2015), ELLIOTT <i>et al.</i> (2018), GALLILY; YEKHTIN (2018)
Doença de Huntington	Neuroprotetor e antioxidante em modelos animais.	SAGREDO <i>et al.</i> (2007, 2011),
Doenças inflamatórias e dor, incluindo artrite reumatoide e dor neuropática	Propriedades anti-inflamatórias e anti-hiperalgésica em vários modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> . Em combinação com paclitaxel, além de inibir a dor neuropática, exibiu efeito aditivo na inibição da viabilidade das células de câncer de mama. Estudos clínicos sem sucesso para Doença de Crohn e colite ulcerativa. Estudos clínicos com THC e CBD (1:1) revelaram melhores resultados (artrite reumatoide, dor neuropática, dor em câncer)	MALFAIT <i>et al.</i> (2000), HAMMELL <i>et al.</i> (2016), PHILPOTT <i>et al.</i> (2017), COSTA <i>et al.</i> (2004, 2007), KOZELA <i>et al.</i> (2010), XIONG <i>et al.</i> (2012), RIBEIRO <i>et al.</i> (2012, 2015), LIOU <i>et al.</i> (2008), CARRIER <i>et al.</i> (2006), VUOLO <i>et al.</i> (2015), GENARO <i>et al.</i> (2017), LI <i>et al.</i> (2018), THAPA <i>et al.</i> (2018), DE FILIPPIS <i>et al.</i> (2011), NAFTALI <i>et al.</i> (2017), IRVING <i>et al.</i> (2018), WARD <i>et al.</i> (2014), KING <i>et al.</i> (2017).
Câncer	<i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> : Ações antiproliferativas e anti-invasivas em vários tipos de câncer; indução de autofagia e apoptose das células cancerígenas. Em adição a vários quimioterápicos, potencializou seus efeitos, sendo importante avaliar a sequência de administração para se obter os melhores resultados. Relatos importantes da ação antitumoral em pacientes que utilizaram CBD no esquema on-off.	MASSI <i>et al.</i> (2004, 2006, 2008), VACCANI <i>et al.</i> (2005), SCOTT <i>et al.</i> (2014), MARCU <i>et al.</i> (2010), NABISSI <i>et al.</i> (2013), MORELLI <i>et al.</i> (2013), RAMER <i>et al.</i> (2010a, 2010b, 2013), LIGRESTI <i>et al.</i> (2006), MCALLISTER <i>et al.</i> (2011), SHRIVASTAVA <i>et al.</i> (2011), SULTAN <i>et al.</i> (2018), PETROCELLIS <i>et al.</i> (2013), MCKALLIP <i>et al.</i> (2006), WU <i>et al.</i> (2018), SCOTT <i>et al.</i> (2017), KENYON <i>et al.</i> (2018).

(continua)

(continuação)

Doença/Condição patológica	Efeitos/modelos	Referências
Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)	Ação imunossupressora em estudo clínico prospectivo fase II	YESHURUN <i>et al.</i> (2015)
Diabetes e suas complicações	Estudos pré-clínicos: Redução na incidência de diabetes em camundongos NOD jovens e de diabetes auto-imune em camundongos com estágio latente ou com sintomas iniciais. Ação neuroprotetora e de conservação da barreira hemato-retiniana. Atenuação de alterações características da cardiomiopatia diabética. Melhora na função vascular. Redução na inflamação pancreática precoce no diabetes tipo I em camundongos NOD.	WEISS <i>et al.</i> (2006, 2008), EL-REMESSY <i>et al.</i> (2006), RAJESH <i>et al.</i> (2010), STANLEY <i>et al.</i> (2013), WHEAL <i>et al.</i> (2014), LEHMANN <i>et al.</i> (2016).
Náuseas/Vômitos	Ação anti-náusea, tanto para as náuseas provocadas quanto condicionadas, com efeito bifásico (doses menores, supressão, doses maiores indução) em modelos animais.	PARKER <i>et al.</i> (2002, 2004, 2006), ROCK <i>et al.</i> (2012)
Infecções (<i>S. aureus</i>)	Atividade contra o <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA)	APPENDINO <i>et al.</i> (2008)
Doenças dermatológicas	Inibição da proliferação de queranócitos, redução da proliferação e indução de apoptose em endotélios infectados pelo herpes-vírus (KSHV) <i>in vitro</i> . Efeitos sebostáticos e anti-inflamatórios em sebócitos, <i>in vitro</i> e <i>ex vivo</i> .	WILKINSON e WILLIAMSON (2007), MAOR <i>et al.</i> (2012), DERAKHSHAN; KAZEMI (2016), OLÁH <i>et al.</i> (2014).

(continua)

(continuação)

Doença/Condição patológica	Efeitos/modelos	Referências
Lesão por Hipóxia-isquemia	<i>In vitro</i> e <i>in vivo</i> : Redução do volume do infarto cerebral, neuroproteção através de mecanismo anti-inflamatório; prevenção da lesão pós-isquêmica, redução da perda neuronal e da astrogliose, modulação da apoptose, do distúrbio metabólico, da excitotoxicidade do estresse oxidativo e da neuroinflamação.	MISHIMA <i>et al.</i> (2005), HAYAKAWA <i>et al.</i> (2007, 2008, 2009), PAZOS <i>et al.</i> (2012, 2013), CEPRIÁN <i>et al.</i> (2017), CASTILLO <i>et al.</i> (2010), MORI <i>et al.</i> (2017).
Doenças cardiovasculares	<i>in vivo</i> : redução do tamanho do infarto e da inflamação, com manutenção da função cardíaca <i>In vitro</i> : inibição da enzima que atua na oxidação do colesterol, modulação da homeostase do colesterol nas células da micróglia, vasorelaxamento. Vasorelaxamento em pacientes, estando diminuído nos indivíduos do sexo masculino, em pacientes com diabetes tipo2, hipercolesterolemia, e nos usuários de estatinas, betabloqueadores e hipoglicemiantes.	DURST <i>et al.</i> (2007), WALSH <i>et al.</i> (2010), TAKEDA <i>et al.</i> (2009), RIMMERMAN <i>et al.</i> (2011), O'SULLIVAN <i>et al.</i> (2009), STANLEY <i>et al.</i> (2015).
Espasmos	THC:CBD (1:1): estudos clínicos fase II na espasticidade em pacientes com ELA ou com esclerose lateral primária revelaram apenas melhora no escore de dor	CASTELLOTE <i>et al.</i> (2017). MARINELLI <i>et al.</i> (2017), RIVA <i>et al.</i> (2019).

(continua)

(Conclusão)

Doença/Condição patológica	Efeitos/modelos	Referências
Crescimento ósseo	melhora na cicatrização, na maturação do colágeno e redução da reabsorção óssea, em modelos <i>in vivo</i>	IDRIS <i>et al.</i> (2005, 2008), OFEK <i>et al.</i> (2006), BAB <i>et al.</i> (2009), WHITE <i>et al.</i> (2009, 2012) KOGAN <i>et al.</i> (2015).
Síndrome Disautônômica após vacinação contra HPV	Melhora nos componentes físicos, vitalidade e função social em pacientes avaliados em estudo retrospectivo aberto, não controlado	PALMIERI <i>et al.</i> , 2017.

Fonte: elaborada pelo autor.

4.2 Aspectos legais

O Brasil é signatário das convenções internacionais da Organização das Nações Unidas (1961, 1971 e 1988), que formam o regime internacional de controle de drogas, e participa das reuniões internacionais sobre o tema. Os Decretos 54.216/1964, 79.388/1977 e 154/1991 internalizaram estas convenções, que proíbem e mantêm sob supervisão a planta *Cannabis*, a resina da *Cannabis*, os extratos e as tinturas de *Cannabis* (Convenção de 1961 sobre Substâncias Entorpecentes) e o THC (Convenção de 1971 sobre Substâncias Psicotrópicas), com exceção de usos para fins médicos e científicos (ANVISA, 2019).

A Lei 11.343 de 23 de agosto de 2006, regulamentada pelo Decreto 5.912/2006, constituiu o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas (SISNAD), prescreveu medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas, estabeleceu normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas, definiu crimes, entre outras providências. Em seu artigo 2º, proibiu as drogas, seu plantio, cultura, colheita e exploração de vegetais e substratos dos quais as drogas possam ser extraídas, ressalvada a hipótese de autorização legal ou regulamentar a respeito de uso ritualístico-religioso. Ainda neste artigo, em seu parágrafo único, determinou que a União pode autorizar o plantio, a cultura e a colheita destes vegetais exclusivamente para fins medicinais e científicos, mediante fiscalização.

A Lei 11.343/2006 definiu, em seu artigo 66, que as drogas seriam as substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial da Portaria do Ministério da Saúde (MS) SVS nº 344, de 12 de maio de 1998.

O CBD é considerado uma substância sujeita a controle especial constante atualmente da lista C1 (outras substâncias sujeitas a controle especial) da Portaria SVS/MS nº 344/1998, estando sujeito, ainda, quando importado diretamente por pessoas físicas para uso próprio, a uma legislação específica, a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17, de 06 de maio de 2015 e suas atualizações (ANVISA, 2015).

A atualização da Portaria SVS/MS nº 344/1998 é de competência da Anvisa, sendo realizada através de publicações em Diário Oficial da União (DOU) de Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC), onde podem ocorrer as alterações, inclusões ou exclusões de substâncias. Na atual Resolução, a RDC nº 277 de 16 de abril de 2019,

o THC figura na lista F2 (substâncias psicotrópicas de uso proscrito no Brasil), enquanto a *Cannabis sativa L.* (maconha) consta da Lista E (plantas proscritas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas), ou seja, ambos são considerados de uso proscrito no Brasil (ANVISA, 2019).

Apesar de ser considerada como proscrita, seu uso é permitido para fins médicos e científicos, de forma controlada e supervisionada, sendo possível, inclusive, o registro de medicamento a base da substância e/ou planta proscrita. A Anvisa entende que, especificamente em relação ao cultivo de *Cannabis*, o tema merece uma regulamentação específica, incluindo a obtenção de insumo para a fabricação de medicamentos registrados ou para o tratamento de pacientes autorizados pelas autoridades governamentais (ANVISA, 2019).

A Anvisa tem trabalhado no intuito de elaborar esta regulamentação e criou um Grupo de Trabalho (GT) específico para esse tema, cujos integrantes realizam reuniões internas e com as autoridades sanitárias de outros países, tais como Israel, Canadá, Holanda, Chile e Estados Unidos, a fim de obter conhecimento da estrutura regulatória e das experiências relacionadas ao tema, para subsidiar as suas discussões. Antes de finalizar a proposta de regulamentação que posteriormente será encaminhada para apreciação popular através de consulta pública, serão realizadas reuniões com outros órgãos do governo que tem atribuições sobre o tema, pesquisadores da área acadêmica e associações de pacientes. Estas ações são necessárias para conduzir a atividade regulatória de forma que todos os parâmetros necessários à segurança de uso e acesso sejam considerados no processo (ANVISA, 2019).

4.3 Cenário mundial atual

De acordo com dados da Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes (JIFE) ou International Narcotics Control Board (INCB), que é um órgão de fiscalização independente para a implementação das Convenções Internacionais das Nações Unidas de controle de drogas e foi estabelecida em 1968 de acordo com a Convenção de Drogas de 1961, o uso lícito de *Cannabis* tem aumentado consideravelmente a partir do ano 2000, tendo aumentado de uma produção de 1,4 toneladas naquele ano para 211,3 toneladas em 2016. Até então, o uso lícito era restrito

a pesquisas científicas e reportadas apenas pelos EUA, sendo cada vez mais a *Cannabis* e os seus extratos utilizados para uso médico e para pesquisas científicas por um número cada vez maior de países (INCB, 2017).

O crescimento do interesse científico aliado ao aumento do uso medicinal da *Cannabis* pela população resultou na necessidade de regulamentação do tema em diversos países. O Uruguai foi pioneiro, através da Lei nº 19.172/2013, sendo o primeiro país do mundo a regulamentar legalmente a *Cannabis*, em todas as etapas, desde a produção até o consumo, medicinal ou recreacional, submetendo-a ao controle do Estado (VON HOFFMANN, 2016). A política uruguaiana em relação a *Cannabis* está estruturada em uma abordagem de saúde pública, e tem como principal objetivo reduzir o tráfico e o crime organizado no país, além de buscar promover uma diminuição da violência e do encarceramento por delitos relacionados (REIS, 2017).

No Canadá, a “Lei da *Cannabis*” foi aprovada em 21 de junho de 2018, que entrou em vigor em 17 de outubro de 2018, controlando e regulando o cultivo, a distribuição e a venda, e legalizando o acesso recreativo da maconha, sendo o segundo país no mundo a fazê-lo, muito embora seu uso médico já fosse reconhecidamente legalizado desde 2001 (CANADA, 2019). À medida em que o país se afasta da proibição criminal e traça uma estrutura centrada na minimização de danos e na saúde pública e segurança, desenha um modelo que pode se mostrar uma ferramenta útil para futuras políticas em outras jurisdições (COX, 2018).

Nos Estados Unidos, após a aprovação do medicamento Epidiolex®, o FDA reclassificou o CBD derivado de *Cannabis* para a lista dos medicamentos com menor potencial de abuso, a lista Schedule V, porém a *Cannabis*, seus extratos e os tetrahydrocannabinóis continuam na lista Schedule I, de drogas com alto potencial de abuso e sem uso medicinal aceito (DEA, 2018). Diferentes estados dos EUA possuem leis próprias, mas em sua maioria o uso de *Cannabis* medicinal é permitido (ABUHASIRA *et al.*, 2018), e em alguns, como no Colorado e Washington, estas leis incluem o uso “recreativo” da *Cannabis* (CRIPPA *et al.*, 2018).

No México, o uso terapêutico e científico é legalizado desde 2017, quando foram reformadas a Lei Geral de Saúde e o Código Penal Federal, estando sujeito à autorização prévia do Ministério da Saúde, sendo este o órgão responsável pelo controle sanitário da *Cannabis* e derivados (MÉXICO, 2019). No Congresso, está em andamento um projeto de lei que pretende descriminalizar a *Cannabis*, regulando sua produção, venda e consumo (SENADO DA REPÚBLICA DO MÉXICO, 2019).

Em Porto Rico, foi aprovada a Lei nº 42/2017, a chamada “Ley Medicinal”, reafirmando a proibição do uso recreacional da *Cannabis*, porém promovendo os estudos, o desenvolvimento e a investigação da *Cannabis* para seu uso medicinal e científico. Esta Lei foi regulamentada através do regulamento 9038, de 02 de julho de 2018 (PORTO RICO, 2019).

O Panamá iniciou em 2018 as discussões sobre esta legalização através de uma proposta de lei, e o acesso ao CBD e ao THC para uso médico e científico foi permitido através das suas novas classificações pela Resolução nº. 410 de 12 de julho de 2018 (PANAMÁ 2019).

Na Europa, de um modo geral, o uso de *Cannabis* medicinal parece estar restrito especialmente ao uso do extrato de *Cannabis*, o nabiximol (Sativex®), mostrando, diferentemente dos EUA, um cenário altamente regulado (BRAMNESS *et al.*, 2018; CRIPPA *et al.*, 2018). Apesar do uso off-label ser prevalente em alguns países, o uso medicinal é restrito a algumas condições médicas centrais, como náuseas e vômitos após quimioterapia, e espasticidade e dor relacionadas à esclerose múltipla (BRAMNESS *et al.*, 2018).

Diversos países membros da União Europeia já regulamentaram o uso medicinal, como Alemanha, Áustria, Finlândia, Portugal, Itália, República Checa, Reino Unido e Luxemburgo, no entanto, nenhum país permite que este consumo seja através da *Cannabis* fumada (FUNDAÇÃO DAYA, 2019).

Na Holanda, o governo formou em 1972 uma comissão de especialistas sobre drogas, os quais concluíram que o uso responsável da *Cannabis* era viável e comparável ao consumo de álcool e tabaco. Desde 1976, quando foi implementada a nova Lei do Ópio, a qual diferencia drogas leves e pesadas, o país pratica uma política de tolerância, descriminalizando o uso e se tornando o país o primeiro do mundo a fazê-lo. A venda é limitada, e as chamadas “cafeterias” (*coffee shops*) estão autorizadas a estocar e vender pequenas quantidades de *Cannabis* a compradores adultos, desde que sigam uma regulamentação específica (BURGIERMAN, 2011; INGRAHAM, 2015).

O Gabinete de *Cannabis* Medicinal (Office of Medicinal *Cannabis* - OMC) é, desde 01 de janeiro de 2001, a agência governamental responsável pela implementação da Convenção Única dos Entorpecentes e por supervisionar a produção de *Cannabis* para fins medicinais e científicos, tendo todo o controle do fornecimento de *Cannabis* medicinal às farmácias, hospitais, importação e exportação (PAÍSES BAIXOS, 2019).

Na Espanha, foi através da movimentação dos clubes canábicos, associações auto gerenciadas pelos consumidores, que os movimentos canábicos conquistaram a tolerância do Estado e da sociedade em relação ao consumo e ao cultivo da maconha (REIS, 2017).

Em Israel, o Ministério da Saúde mantém um programa de *Cannabis* medicinal e o órgão autorizado a emitir as licenças para o uso de *Cannabis* é a “Medical Cannabis Unit”. Esta unidade trabalha em parceria com os médicos, produtores, fornecedores, pacientes, com associações de classe (médicos, farmacêuticos, etc.), com outros órgãos governamentais, como os Ministérios da Agricultura, da Segurança Pública, da Justiça, das Finanças e com a Polícia Israelense (ABLIN *et al.*, 2016).

Na Austrália, foi aprovada em 29 de fevereiro de 2016 pelo Parlamento australiano a “Narcotic Drugs Amendment Act 2016”, legislação que permite o cultivo de *Cannabis* para fins medicinais e de pesquisa, entrando em vigor em 30 de outubro de 2016. O marco regulatório foi estabelecido e implementado para permitir licenças e autorizações para o cultivo, produção e fabrico de produtos medicinais de *Cannabis*. Os produtos medicinais de *Cannabis* estão disponíveis para grupos específicos de pacientes sob rigorosa supervisão médica. A *Cannabis* cultivada para fins medicinais, bem como o produto resultante, está sujeita a medidas rigorosas de segurança e controle de qualidade., enquanto que a *Cannabis* cultivada para outros fins permanece ilegal (AUSTRÁLIA, 2019).

A Colômbia aprovou, em 2016, a Lei N° 1787, a qual regulamentou o acesso seguro e informado ao uso médico e científico da *Cannabis* e seus derivados em território nacional, sob a tutela do Estado, delegando aos Ministérios da Justiça e do Direito, da Saúde e Proteção Social e da Agricultura, conjuntamente, a prerrogativa de regulamentar, de acordo com as suas competências, todas as etapas do processo, desde a importação até a exploração dos cultivos de *Cannabis*, e especificamente ao Ministério da Saúde, a regulamentação correspondente ao uso médico e científico (COLÔMBIA, 2016).

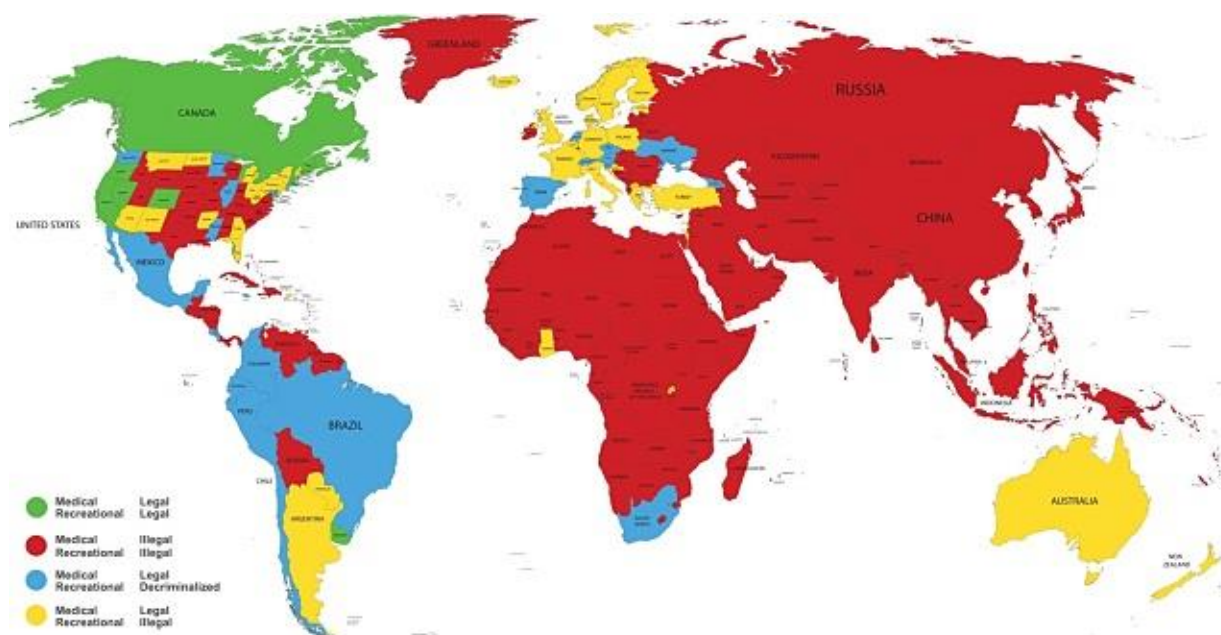
Em 2014, o Chile deu início ao cultivo das primeiras sementes de maconha para uso medicinal autorizadas oficialmente, no município de La Florida, porém iniciou a venda simbólica do primeiro medicamento a base de *Cannabis* de produção nacional em meados de 2018. Esta iniciativa faz parte de um programa do governo chileno de ajuda a pacientes com câncer para tratar os sintomas da doença. O cultivo pessoal de *Cannabis* é um direito contemplado na Lei N° 20.000/2005, sendo esta a via de acesso

da grande maioria dos mais de 25.000 pacientes que foram tratados na Fundação Daya. Está em tramitação no Senado, um projeto de lei que também descriminaliza o cultivo doméstico da maconha para fins recreativos (FUNDAÇÃO DAYA, 2019).

A Argentina legalizou o uso médico e científico da *Cannabis* e seus derivados através da Lei N° 27.350/2017, estabelecendo um marco regulatório para pesquisas médicas e científicas sobre o uso medicinal, terapêutico e/ou paliativo da dor através do uso da planta de *Cannabis* e seus derivados, garantindo e promovendo uma atenção integral à saúde. Através desta lei, foi criado o Programa Nacional para o Estudo e Pesquisa do Uso Medicinal da Planta *Cannabis*, seus derivados e tratamentos não convencionais, dentro da órbita do Ministério da Saúde (ARGENTINA, 2017).

O Peru também regulamentou o uso medicinal e terapêutico da *Cannabis* em novembro de 2017, através da Lei N° 30.681, a qual foi regulamentada somente recentemente, em fevereiro de 2019, através do Decreto Supremo N°. 005-2019-AS (PERU, 2019); o Paraguai o fez em dezembro de 2017, quando o governo promulgou a Lei n° 6.007 e estabeleceu a criação de um programa nacional para o estudo e a pesquisa médica e científica do uso medicinal da planta *Cannabis* e seus derivados. Em agosto de 2018, foi disponibilizado o primeiro medicamento produzido a partir de *Cannabis* no país, uma solução oral de CBD do laboratório Lasca (PARAGUAI, 2019).

Figura 4 – O estado legal atual da *Cannabis* em todo o mundo



Fonte: Cullinane (2019).

O Brasil parece acompanhar esta tendência mundial no sentido de regulamentar o uso da *Cannabis* medicinal, uma vez que as reclassificações das substâncias canabinóides estão acontecendo, não há óbice à importação destas substâncias por pessoas físicas e por instituições com finalidade de pesquisa e desenvolvimento desde que seguidos os trâmites legais (ANVISA, 2019), e o debate acerca do tema está em andamento no Congresso Nacional (SENADO, 2018).

Na Anvisa, estão em fase de análise de impacto regulatório (AIR) as iniciativas que visam regulamentar a produção para fins medicinais e o plantio de *Cannabis* para fins de pesquisa científica. Apesar de ser apenas um primeiro passo para a criação da norma que regulará a nível nacional a produção e o plantio desta planta, a importância do tema está definida nesta Agência, fazendo parte da atual agenda regulatória 2017-2020 como tema 1.14 (regularização do cultivo de plantas controladas) com status de priorização de urgência e relevância (ANVISA, 2018).

A Anvisa deve abrir até julho de 2019 a discussão sobre o registro de produtos à base da *Cannabis* e sobre seu cultivo com finalidade médica e científica, não descartando desta discussão assuntos como o plantio, inclusive com fins de exportação. Este debate inicia-se com a apreciação pela Diretoria Colegiada (DICOL) de uma proposta de iniciativa regulatória, com o debate de duas novas regras, as quais versam sobre o registro e sobre o plantio para fins medicinais e de pesquisa (VARGAS, 2019).

Há ainda nesta Agência outros temas definidos na agenda regulatória 2017-2020 ligados ao controle e fiscalização de substâncias sob controle especial e plantas que podem originá-las, os quais devem atingir diretamente as pesquisas, visto que se tratam de processos que visam mitigar os riscos relacionados a tais substâncias, assim como aperfeiçoar, modernizar e desburocratizar os procedimentos relativos ao controle internacional desses produtos, a fim de garantir maior eficiência nas operações (ANVISA, 2018).

Um destes temas, que figura na agenda regulatória como tema 1.13, já foi submetido à Consulta Pública (CP), a qual foi publicada no DOU de 27 de dezembro de 2018 com o número CP 587/2018. Após esta etapa de consulta, o processo seguiu novamente para análise técnica, com a finalidade de elaboração do instrumento regulatório e posterior apresentação desta proposta final para apreciação e deliberação pela Diretoria Colegiada (ANVISA, 2019).

Já no Congresso Nacional está em andamento um projeto de Lei, o PLS 133/2014 que dispõe sobre importações de bens destinados à pesquisa científica com vistas a simplificar o procedimento de importação de substâncias sujeitas a controle especial para pesquisa científica e tecnológica. De acordo com o texto, a importação destas substâncias, inclusive padrões e reagentes analíticos, por pesquisadores credenciados no CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), deverá ser autorizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) por meio de procedimento simplificado e gratuito, preferencialmente eletrônico, com prazos e quantidades máximas definidos em regulamento, devendo o pesquisador assinar uma declaração atestando a responsabilidade sobre a posse e o uso das substâncias que importar (SENADO, 2018).

Outro projeto de Lei, o PLS 514/2017, que altera o art. 28 da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, a fim de descriminalizar o cultivo da *Cannabis* para uso pessoal terapêutico, também está em tramitação no Senado Federal, tendo sido aprovado em novembro de 2018 na Comissão de Assuntos Sociais e posteriormente encaminhado para a Comissão de Constituição, Justiça e Cidadania. De acordo com o texto, o que se pretende é a permissão da semeadura, do cultivo e da colheita de *Cannabis* para uso pessoal terapêutico, em quantidade não mais do que suficiente ao tratamento, de acordo com a indispensável prescrição médica (SENADO, 2018).

Várias organizações mundiais representativas estão se manifestando sobre este novo cenário. Em junho de 2018, foi realizada a quadragésima reunião do Comitê de Especialistas sobre Dependência de Drogas (ECDD) da Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO) em uma sessão especialmente convocada e dedicada a realização de pré-revisões de *Cannabis* e das substâncias a ela relacionadas, realizando ainda uma revisão crítica do canabidiol (CBD). No relatório final, foi recomendado que as preparações de CBD puro sejam retiradas do controle internacional de drogas, e ainda que a *Cannabis* e a resina de *Cannabis* sejam retiradas da lista IV da Convenção Única sobre Drogas Narcóticas, que contém substâncias consideradas perigosas e sem qualquer importância terapêutica (WHO, 2019).

Na segunda sessão regular de 2018 do Conselho de Chefes Executivos da Organização das Nações Unidas (CEB), ocorrida em novembro passado, os mesmos se comprometeram, entre outras medidas, a promover alternativas à condenação e punição em casos apropriados, incluindo a descriminalização do porte de drogas para uso pessoal (CEB, 2019).

5 DISCUSSÃO

Conforme demonstrado nos diversos estudos pré-clínicos e clínicos citados anteriormente, o CBD demonstrou propriedades ansiolíticas, antiepiléticas, antipsicóticas, neuroprotetoras, anti-inflamatórias, entre outras. Atualmente, novas descobertas têm revelado cada vez mais os mecanismos envolvidos nestas ações, no entanto, novas dúvidas surgem, revelando o vasto campo de exploração que o sistema endocanabinóide pode proporcionar (CRIPPA *et al.*, 2018).

Há ainda várias pesquisas sendo conduzidas com derivados sintéticos do CBD, como com seus análogos fluorados (BREUER *et al.*, 2016), que melhoram sua efetividade e potência, e em diversas situações clínicas, trazendo a esperança de que novos produtos que atuem no sistema endocanabinóide expandam o arsenal médico atualmente disponível (PAMPLONA, 2014) e reforçando a necessidade de realização de ensaios clínicos mais abrangentes a fim de se determinar a segurança destes compostos, assim como as faixas de dose precisas para cada patologia (CRIPPA *et al.*, 2018).

Importante ressaltar que em vários os estudos, especialmente nos estudos sobre epilepsia, o CBD foi utilizado como tratamento adjuvante, em adição aos medicamentos de primeira escolha, devendo ser observadas as possíveis interações medicamentosas que podem vir a acontecer ao ser adicionado a estes tratamentos. Entre os efeitos adversos mais comumente relatados, a sonolência foi mais comum em pacientes que utilizam concomitantemente o clobazam, que ocorre devido à ação do CBD como inibidor do CYP2C19, aumentando significativamente os níveis do metabólito ativo N-desmetilclobazam. Ainda o notado aumento da incidência de elevações de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase durante o tratamento com CBD foi relacionado a pacientes que faziam uso concomitante do valproato. Essas e outras interações devem ser melhor estudadas, além da necessidade de estudos com outras formulações, dado o potencial terapêutico adicional que estes compostos podem ter para pacientes com epilepsia (GASTON; SZAFLARSKI, 2018).

Devem ser também considerados vários outros fatores, como a necessidade de padronizar os diferentes produtos de *Cannabis* quanto às suas formas de administração e à dosagem padrão de seus compostos ativos (BRAMNESS *et al.*, 2018). Ainda há considerações quanto a sua melhor forma de cultivo, extração,

desenvolvimento de cepas, contaminação por agrotóxicos, ou seja, muitas variáveis estão envolvidas.

O CBD é apenas um dos mais de cem fitocannabinóides presentes na *Cannabis* e, apesar de dados robustos sustentarem a recente aprovação de medicamentos que o contenham, os efeitos adversos a longo prazo e em uma grande massa da população ainda são desconhecidos, haja vista o ocorrido com o Rimonabanto, um antagonista de receptor CB1, que foi retirado do mercado após sua comercialização.

Além disto, deve-se ter toda a cautela quanto às possíveis consequências negativas para a saúde pública, tomando-se os devidos cuidados para a implementação das políticas governamentais, que devem ter uma base sólida, evitando que interesses comerciais ou políticos se sobreponham aos sociais. Deve notar-se que, em muitos países, há uma distância considerável entre as autorizações oficiais e o real acesso dos pacientes à *Cannabis* medicinal (ABUHASIRA *et al.*, 2018).

Assim como é crescente a popularidade da *Cannabis* medicinal na opinião pública e os dados científicos são cada vez mais promissores, interesses comerciais e políticos são despertados. E, por este motivo, toda a regulamentação deve ser centrada em defesa da saúde pública.

Atenção especial deve ser tomada em relação à população jovem, pediátrica e adolescente, visto que a facilitação de acesso pode ser associada a um aumento do consumo de *Cannabis* (BRAMNESS *et al.*, 2018), e suas consequências a longo prazo ainda não são bem conhecidas. Ainda, o uso cada vez mais frequente de tratamentos com CBD purificado ou com extratos padronizados de *Cannabis* enriquecidas com CBD para tratamento de epilepsia refratária em pacientes pediátricos pode levar a um efeito nocivo no desenvolvimento cerebral pela modulação precoce do sistema endocanabinóide, visto que as informações por ora levantadas são insuficientes sobre as possíveis alterações a longo prazo (SCHONHOFEN *et al.*, 2018).

Quando discutimos as possíveis utilidades terapêuticas do CBD, não discutimos, de maneira aprofundada, os outros fitocannabinóides que também constituem a planta *Cannabis*. E, quando discutimos a regulamentação da *Cannabis* medicinal, esta questão inevitavelmente deve ser considerada. O THC, seu componente psicoativo, assim como seus metabólitos 11-OH-THC e THC-COOH, são capazes de atravessar a placenta humana, e estudos limitados comprovaram que a concentração do THC no leite materno foi 8,4 vezes maior do que no plasma (WANG,

2017). O uso de *Cannabis* durante a gravidez expõe os fetos aos canabinóides, e, como vimos, a exposição na vida pré-natal, pós-natal precoce, primeira infância e adolescência pode levar a consequências neuropsiquiátricas imprevisíveis (WANG, 2017; GRANT *et al.*, 2018).

Além desta exposição, há ainda que se considerar a exposição passiva que ocorre pela inalação de vapores e fumaça da maconha, a qual possui componentes cancerígenos, entre outros (WANG, 2017). Não é por acaso que vários países, ao liberar o uso medicinal, não liberaram o uso da maconha fumada, que, além de atingir diretamente quem a está consumindo, também é prejudicial a todos que são expostos indiretamente.

A diversidade de componentes desta planta, os diferentes mecanismos pelos quais seus componentes podem agir e interagir, as possibilidades de alterações genéticas em espécies e as próprias diferenças entre as subespécies de *Cannabis*, já nos dão a dimensão da complexidade que envolve os estudos com esta planta. Isto sem contar as formas de plantio, cultivo, colheita, extração, dosagem, esquemas e vias de administração, enfim, há muito a descobrir, portanto, pesquisar é primordial.

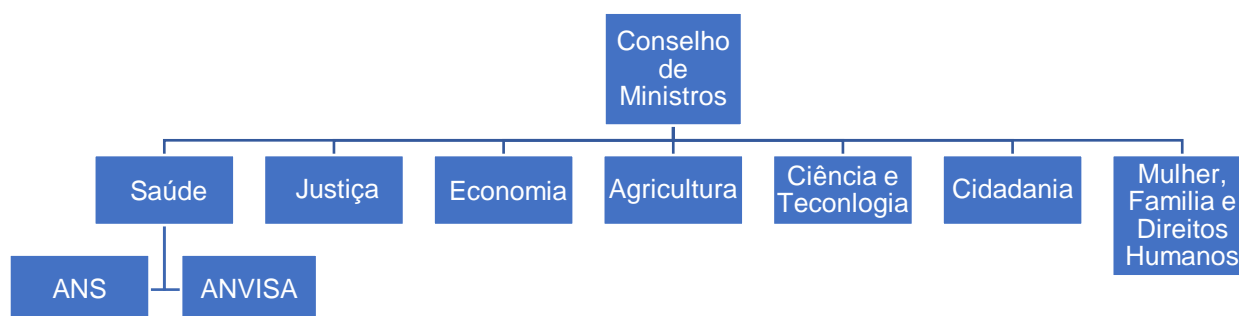
Com base nestas observações, o que propomos é que a regulamentação seja baseada no conhecimento sobre a *Cannabis*, ou seja, que haja um embasamento científico sobre a planta e seus derivados, e no debate aberto, de forma que todos os entes envolvidos, seja a comunidade científica, os demais órgãos governamentais que tenham atribuições sobre o tema, ou a comunidade em geral, possam participar da elaboração desta proposta de regulamentação, a fim de que seja a mais próxima possível da nossa realidade.

Deve ser baseada ainda nas experiências anteriores, levando em consideração os modelos regulatórios já implementados em outros países, especialmente os que possuem um território comparável com o nosso país em termos de grandeza geográfica e que estão em estágios regulatórios mais avançados, além dos países onde as políticas públicas tenham conseguido chegar o mais próximo possível de garantir o acesso a população a uma nova opção terapêutica, com qualidade, segurança e eficácia. Para tanto, é necessário que este modelo regulatório preveja formas de incentivo à pesquisa e à produção nacional, especialmente com o envolvimento das instituições públicas, e ainda, que garanta a população o acesso à informação para o uso consciente destes produtos, a fim de se evitar o aumento do consumo inadequado e um possível impacto na saúde pública. A fiscalização é outra

vertente a ser fortalecida, tanto no sentido de garantir a qualidade dos produtos, desde o produtor até o consumidor final, quanto no sentido do controle nacional e internacional a que estes produtos devem estar submetidos.

O levantamento das informações científicas e dos modelos regulatórios que mais se aproximam à nossa realidade já foi realizado pela Anvisa, com a atuação de um grupo de trabalho específico sobre o tema. Em relação aos órgãos governamentais que atuariam nesta regulamentação, caberia ao Conselho de Ministros da CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) definir as regras para utilização da *Cannabis* e derivados no país, discussões estas que poderiam envolver especialmente o Ministério da Saúde (ANS e Anvisa), o Ministério da Justiça, da Economia, da Agricultura, da Ciência e Tecnologia, da Cidadania, e da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos, de acordo com as suas competências.

Organograma 1 – Distribuição dos órgãos envolvidos na regulamentação da *Cannabis*



Fonte: elaborado pelo autor.

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A medicina canabinóide é um mercado em expansão, apesar de todo o controle a qual a planta *Cannabis* (maconha) está submetida. No levantamento realizado sobre o potencial terapêutico do CBD verificamos várias patologias para as quais o mesmo tem se mostrado efetivo, mas a discussão sobre a regulamentação da *Cannabis* medicinal não gira em torno apenas do CBD, mas sim sobre todos os componentes desta planta e seus possíveis derivados/análogos que a representam por

atuarem diretamente no sistema endocanabinóide, um sistema tão complexo e que tem grandes implicações em todo o nosso organismo. Por este motivo, além da regulamentação sobre o plantio, deve-se pensar também em uma maneira de incentivar as pesquisas e facilitar o acesso, assim como alguns países já o fazem.

O Brasil, berço de grandes pesquisadores com relevância mundial na pesquisa com canabinóides, recentemente entrou nesta discussão, inicialmente com a autorização da ANVISA para a importação dos extratos padronizados produzidos por indústrias farmacêuticas internacionais para tratar de casos graves de epilepsia, refratários aos tratamentos tradicionais, apesar dos mesmos não terem registro no país, e depois atualizando suas legislações específicas sobre o tema. No momento, nenhum medicamento a base de CBD é registrado no Brasil, porém sua ação anticonvulsivante já é reconhecida, inclusive pelo FDA, com a recente aprovação do medicamento a base de CBD purificado, o Epidiolex®, para o tratamento de convulsões em pacientes com epilepsia refratária.

Apesar das iniciativas de desburocratização e de aperfeiçoamento da legislação, o Brasil carece urgentemente de um arcabouço legal que sustente e efetivamente proporcione uma política nacional de incentivo a estudos e pesquisas, a fim de que se possa ter a segurança de proporcionar a sua população, em especial a população carente, que não consegue acesso aos tratamentos atualmente disponíveis, o uso racional de medicamentos à base de *Cannabis*.

Neste artigo discutimos apenas a questão da legalização sob a ótica da *Cannabis* medicinal, visto que defendemos a separação desta discussão daquela sobre a legalização do uso amplo desta planta. Entendemos que esta discussão deve estar baseada na experiência de todos os países que estão em estágios mais avançados de regulamentação, mas que seja direcionado às nossas necessidades específicas, com discussões que envolvam o conhecimento dos pesquisadores, da Anvisa, de outros órgãos governamentais relacionados ao tema, em especial o Ministério da Agricultura, e com a participação da sociedade, a fim de que se possa conseguir um modelo regulatório que atenda aos anseios de todos e esteja o mais próximo possível de nossa realidade. Acreditamos ainda que o modelo onde há a criação de incentivos governamentais com programas destinados a atenção global da saúde pública seja o mais indicado, incentivando a pesquisa e facilitando o acesso à *Cannabis* medicinal.

Considerando que o CBD é apenas um dos componentes da *Cannabis* sp; o grande interesse que estas substâncias despertam na comunidade científica, uma

vez que o sistema endocanabinóide está envolvido em vários processos fisiológicos e patológicos (MARZO, 2018); e ainda, que a agenda regulatória da Anvisa no seu ciclo quadrienal 2017-2020 tem como um dos temas definidos a regularização do cultivo de plantas controladas com o objetivo de definir os requisitos de segurança e controle para o cultivo e processamento de plantas sujeitas a controle especial para fins de pesquisa, desenvolvimento e fornecimento (ANVISA, 2018), o que esperamos é que esta regulamentação seja implementada o mais brevemente possível **após este amplo debate**, a fim de que venha a fomentar as pesquisas **e estimular a produção nacional**, de forma que não somente o CBD, mas também outras substâncias derivadas da *Cannabis*, tenham seu uso devidamente reconhecido, com a segurança e eficácia necessária para proporcionar a população novas alternativas terapêuticas.

7 CONCLUSÃO

Os estudos pré-clínicos e clínicos realizados com o CBD e outros canabinóides nos fornecem a expectativa de um futuro promissor para medicina canabinóide, porém as pesquisas ainda dependem, no Brasil, da importação de produtos cuja obtenção se torna onerosa e, muitas vezes, demorada. As discussões e regulamentações visando a desburocratização das importações destes produtos com a finalidade de pesquisa e a regularização do cultivo da *Cannabis* no país são extremamente importantes para o desenvolvimento de novas pesquisas e de produtos eficazes e seguros para a população. Ainda deve ser amplamente discutida e implementada, no contexto de uma regulamentação global sobre o tema em nosso país, de forma a facilitar e garantir o acesso da população a estes produtos.

REFERÊNCIAS

ABLIN, J. *et al.* Medical use of cannabis products. **Der Schmerz**, [s.l.], v. 30, n. 1, p.3-13, 14 jan. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00482-015-0083-4>.

ABUHASIRA, Ran; SHBIRO, Liat; LANDSCHAFT, Yuval. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. **European Journal Of Internal Medicine**, [s.l.], v. 49, p.2-6, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.001>.

ALMEIDA, Valéria *et al.* Cannabidiol exhibits anxiolytic but not antipsychotic property evaluated in the social interaction test. **Progress In Neuro-psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 41, p.30-35, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.10.024>.

ANDRE, Christelle M.; HAUSMAN, Jean-francois; GUERRIERO, Gea. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. **Frontiers In Plant Science**, [s.l.], v. 7, eCollection. Epub em: 4 fev. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>.

ANJOS-GARCIA, Tayllon dos. **Envolvimento de vias mediadas por endocanabinóides na modulação do comportamento de defesa induzido pelo bloqueio de receptores GABA_A na divisão dorso-medial do hipotálamo ventro-medial: papel do receptor CB1**. 2014. 71 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas – Farmacologia), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

APPENDINO, Giovanni *et al.* Antibacterial Cannabinoids from Cannabis sativa: A Structure–Activity Study. **Journal Of Natural Products**, [s.l.], v. 71, n. 8, p.1427-1430, ago. 2008. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/np8002673>.

ARAN, Adi *et al.* Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems—A Retrospective Feasibility Study. **Journal Of Autism And Developmental Disorders**, [s.l.], v. 49, n. 3, p.1284-1288, 31 out. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-018-3808-2>.

ARGENTINA. Lei nº 27350, de 20 de março de 2017. Sancionada em 29 de março de 2017 e publicada no Boletim Nacional de 19 de abril de 2017. Disponível em: <<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-27350-273801/texto>>. Acesso em: 20 mar. 2019.

ASO, Ester *et al.* Cannabis-Based Medicine Reduces Multiple Pathological Processes in A β PP/PS1 Mice. **Journal Of Alzheimer's Disease**, [s.l.], v. 43, n. 3, p.977-991, 2015. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-141014>.

AUSTRÁLIA. Department of Health. The Office of Drug Control. **Medicinal Cannabis**. Disponível em: <<https://www.odc.gov.au/medicinal-cannabis>>. Acesso em: 03 jun. 2019.

BAB, Itai; ZIMMER, Andreas; MELAMED, Eitan. Cannabinoids and the skeleton: From marijuana to reversal of bone loss. **Annals Of Medicine**, [s.l.], v. 41, n. 8, p.560-567, jan. 2009. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/07853890903121025>.

BARCHEL, Dana *et al.* Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. **Frontiers In Pharmacology**, [s.l.], v. 9, Epub em: 9 jan. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.01521>.

BARROS, Vanessa Novaes. O Mapeamento do Padrão de Expressão de c-Fos e Definição de seu Período Refratário no Cérebro de Ratos e Macacos (*Callithrix jacchus*) Após Estimulação com Pentilenotetrazol (PTZ). 2014. 89 f. Dissertação (Mestrado em Ciências), Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2014.

BERGAMASCHI, Mateus M *et al.* Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 36, n. 6, p.1219-1226, 9 fev. 2011. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.6>.

BHARDWAJ, Anjali K. *et al.* Randomised Controlled Trial (RCT) of cannabinoid replacement therapy (Nabiximols) for the management of treatment-resistant cannabis dependent patients: a study protocol. **BMC Psychiatry**, [s.l.], v. 18, n. 1, Epub em: 18 mai. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-018-1682-2>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5960200/>>. Acesso em: 14 mar. 2019.

BHATTACHARYYA, Sagnik *et al.* Modulation of Mediotemporal and Ventrostriatal Function in Humans by Δ 9-Tetrahydrocannabinol. **Archives Of General Psychiatry**, [s.l.], v. 66, n. 4, p.442-451, 1 abr. 2009. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.17>.

BHATTACHARYYA, Sagnik *et al.* Opposite Effects of Δ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 35, n. 3, p.764-774, 2010. Epub em: 18 nov. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2009.184>.

BHATTACHARYYA, Sagnik *et al.* Induction of Psychosis by Δ 9-Tetrahydrocannabinol Reflects Modulation of Prefrontal and Striatal Function During Attentional Salience Processing. **Archives Of General Psychiatry**, [s.l.], v. 69, n. 1, p.27-36, 1 jan. 2012. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.161>.

BÍRÓ, Tamás *et al.* The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. **Trends In Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 30, n. 8, p.411-420, ago. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2009.05.004>.

BLAKE, D. R. *et al.* Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid

arthritis. **Rheumatology**, [s.l.], v. 45, n. 1, p.50-52, 2006. Epub em: 9 nov. 2005. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei183>. Disponível em: <<https://academic.oup.com/rheumatology/article/45/1/50/1788693>>. Acesso em: 26 fev. 2019.

BLASCO-BENITO, Sandra *et al.* Appraising the “entourage effect”: Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. **Biochemical Pharmacology**, [s.l.], v. 157, p.285-293, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2018.06.025>.

BOGGS, Douglas L *et al.* Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ 9-Tetrahydrocannabinol. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 43, n. 1, p.142-154, 6 set. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2017.209>.

BOOZ, George W. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. **Free Radical Biology And Medicine**, [s.l.], v. 51, n. 5, p.1054-1061, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.007>

BORGWARDT, Stefan J. *et al.* Neural Basis of Δ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol: Effects During Response Inhibition. **Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 64, n. 11, p.966-973, dez. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.011>.

BÖRNSEN, Lars *et al.* Endogenous interferon- β -inducible gene expression and interferon- β -treatment are associated with reduced T cell responses to myelin basic protein in multiple sclerosis. **PloS one**, v. 10, n. 3, p. e0118830, 2015.

BOUREBRAB, Marion; DURAND, Géraldine; TAYLOR, Alan. Development of Highly Repellent Silica Particles for Protection of Hemp Shiv Used as Insulation Materials. **Materials**, v. 11, n. 1, p. 4, 2018.

BRAMNESS, Jørgen G. *et al.* A Survey on the Medical Use of Cannabis in Europe: A Position Paper. **European Addiction Research**, [s.l.], v. 24, n. 4, p.201-205, 2018. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000492757>

BRASIL. Decreto-Lei nº 891 de 25 de novembro de 1938. Aprova a Lei de Fiscalização de Entorpecentes. **Diário Oficial [da] República dos Estados Unidos do Brasil**. Rio de Janeiro, RJ, **28 nov 1938**. Seção 1, p 23843. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Decreto-Lei/1937-1946/Del0891.htm>. Acesso em: 18 jan. 2019.

BRASIL. Lei nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 27 jan. 1999. Seção 1, p. 1. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9782.htm >. Acesso em: 07 set. 2018.

BRASIL. Lei nº 11.343 de 23 de agosto de 2016. Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Lei/L11343.htm>. Acesso em: 22 mar. 2019.

BRASIL. Ministério de Ciência e Tecnologia. Departamento de Ciência e Tecnologia. Informe Técnico Institucional. Fortalecendo a pesquisa clínica no Brasil: a importância de registrar os ensaios clínicos. **Rev Saúde Pública**, v. 45, n. 2, p.436-439, 2011 Disponível em: <<https://www.scielosp.org/pdf/rsp/2011.v45n2/436-439/pt>>. Acesso em: 15 jan 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Atenção Especializada e Hospitalar: Doenças Raras**. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/atencao-especializada-e-hospitalar/especialidades/doencas-raras>>. Acesso em: 19 set 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa definirá situação do canabidiol em janeiro**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=224488&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=anvisa-definira-situacao-do-canabidiol-em-janeiro&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_advancedSearch%3Dfalse%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3DCANABIDIOL%26_3_delta%3D20%26_3_resetCur%3Dfalse%26_3_cur%3D2%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_andOperator%3Dtrue%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true>. Acesso em: 07 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta Pública 587/2018**. Justificativa. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5210712/Justificativa+-+CP+587-2018/9ba1092e-91ac-4f44-bb0a-d9e3f264a90f>>. Acesso em: 15 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Doenças Raras: saiba como é o registro de medicamentos**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/4771721>. Acesso em: 15 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Maconha: Anvisa não é contra uso para fins medicinais**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/ultimas-noticias?tagsName=canabidiol#>>. Acesso em: 21 mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Novo tratamento: Registrado primeiro medicamento à base de Cannabis sativa.**

Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/agencia-aprova-primeiro-remedio-a-base-de-cannabis-sativa/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageld=pt_BR>. Acesso em: 15 set. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Ouvidoria – 79° Relatório Mensal.** Novembro 2008. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111522/2089040/novembro2008.pdf/80d3b2d3-0879-4c18-adca-35ba22dd395d>>. Acesso em: 15 mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Pesquisa Clínica. Regularização de Empresas e medicamentos.** Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/pesquisa-clinica?inheritRedirect=true>>. Acesso em: 07 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria SVS 344, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 15 maio 1998.

Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%2814%29PRT_SVS_344_1998_COMP.pdf/51b97b33-a689-47ef-b4bb-29bd98219bec>. Acesso em: 08 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Regulamentação. Agenda Regulatória. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/2017-2020/temas>>. Acesso em: 21 out. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Ficha de planejamento de tema.** Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/4534619/1.14.pdf/757d5fb0-f66a-4c6f-8256-9a88861a239b>>. Acesso em: 05 abr. 2019.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC 17, de 06 de maio de 2015. Define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produto à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 08 mai. 2015.

Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/219401/RDC%2B17-2015.pdf/7c1766cc-5e7a-43e0-9075-838d2da0ba73>>. Acesso em 08 set 2018.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC 66, de 18 de março de 2016. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 21 março 2016. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/3233596/49+--+RDC+n%C2%BA+66-2016.pdf/8d702e52-45b9-4763-8e4c-1703740de9b8>>. Acesso em 04 fev 2019.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 130, de 02 de dezembro de 2016. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 05 dez. 2016. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3115436/%281%29RDC_130_2016_.pdf/fc7ea4F07-3ff5-4fc1-bcfe-2f37504d28b7>. Acesso em: 08 set. 2018.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 205, de 28 de dezembro de 2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 29 dez. 2017. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_205_2017_.pdf/996fc46e-216b-44ab-b8c8-2778151b786e>. Acesso em: 07 set. 2018.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 277, de 16 de abril de 2019. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 12 dez. 2018. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5453375/RDC_277_2019_.pdf/87eb4169-80e5-49a1-b5bb-294283ce27cb>. Acesso em: 23 abr. 2019.

BRASIL. Senado Federal. **Importação de substâncias para pesquisas científicas deve ser desburocratizada, aprova CE**. Disponível em:

<<https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2018/04/03/importacao-de-substancias-para-pesquisas-cientificas-deve-ser-desburocratizada-aprova-ce>>. Acesso em: 21 out 2018.

BRASIL. Senado Federal. **Projeto de Lei do Senado 514, de 2017**. Disponível em: <<https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/132047>>. Acesso em 21 mar. 2019.

BREUER, Aviva *et al.* Fluorinated Cannabidiol Derivatives: Enhancement of Activity in Mice Models Predictive of Anxiolytic, Antidepressant and Antipsychotic Effects. **PLoS One**, [s.l.], v. 11, n. 7, e0158779, 14 jul. 2016. Public Library of Science (PLOS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158779>.

BRUNI, Natascia *et al.* Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. **Molecules**, [s.l.], v. 23, n. 10, p.2478-2478, 27 set. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules23102478>.

BURGIERMAN, Denis Russo. **O Fim da Guerra - A maconha e a criação de um novo sistema para lidar com as drogas**. São Paulo: Leya, 2011. 288p.

CAMPOS, Alline C. *et al.* Involvement of serotonin-mediated neurotransmission in the dorsal periaqueductal gray matter on cannabidiol chronic effects in panic-like responses in rats. **Psychopharmacology**, [s.l.], v. 226, n. 1, p.13-24, 25 set. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-012-2878-7>.

CAMPOS, Alline C. *et al.* The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. **The International Journal Of Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 16, n. 06, p.1407-1419, 9 jan. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s1461145712001502>.

CAMPOS, Alline C. *et al.* Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological Research**, [s.l.], v. 112, p.119-127, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.033>.

CANADÁ. Health Canada. Government of Canada. Fact sheet - Sativex (TetraNabinex and Nabidiolex). Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/notice-compliance/conditions/fact-sheet-sativex-tetraNabinex-nabidiolex.html>>. Acesso em: 26 fev. 2019.

CANADÁ. Senate of Canada. **The Cannabis Act in the Senate**. Disponível em: <<https://www.sencanada.ca/en/sencaplus/news/cannabis-act/>>. Acesso em: 19 mar. 2019.

CARLINI, Elisaldo A.; CUNHA, Jomar M. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 21, n. S1, p. 417S-427S, 1981. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/j.1552-4604.1981.tb02622.x>

CARLINI, Elisaldo A. A história da maconha no Brasil. **J. bras. psiquiatr.** Rio de Janeiro, v. 55, n. 4, p. 314-317, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852006000400008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 18 jan. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0047-20852006000400008>.

CARLINI, E. A. *et al.* Curso on line. **Cannabis (Maconha) Medicinal e Dor Crônica: Educação com Base em Evidências Científicas**. Updated 11/2015. Disponível em: <<http://adai.uw.edu/mcacp/portuguese/>> e <<https://www.cebrid.com.br/curso/>>. Acesso em: 16 set. 2018.

CARRIER, E. J.; AUCHAMPACH, J. A.; HILLARD, C. J. Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: A mechanism of cannabinoid immunosuppression. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 103, n. 20, p.7895-7900, 3 mai. 2006. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0511232103>.

CASTELLOTE, Carmen Grao *et al.* Delta-9-tetrahydrocannabinol-cannabidiol en el tratamiento de la espasticidad en la lesión medular crónica: una experiencia clínica. **Revista de Neurología**, [s.l.], v. 65, n. 07, p.295-302, 2017. Viguera Editores SLU. <http://dx.doi.org/10.33588/rn.6507.2017118>. Disponível em: <<https://www.neurologia.com/articulo/2017118>>. Acesso em: 08 mar. 2019.

CASTILLO, A. *et al.* The neuroprotective effect of cannabidiol in an in vitro model of newborn hypoxic–ischemic brain damage in mice is mediated by CB2 and adenosine

receptors. **Neurobiology Of Disease**, [s.l.], v. 37, n. 2, p.434-440, fev. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2009.10.023>.

CELORRIO, Marta *et al.* GPR55: A therapeutic target for Parkinson's disease? **Neuropharmacology**, [s.l.], v. 125, p.319-332, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.017>.

CEPRIÁN, Maria *et al.* Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery in a neonatal rat model of arterial ischemic stroke. **Neuropharmacology**, [s.l.], v. 116, p.151-159, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.12.017>.

CHAGAS, M. H. N *et al.* Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. **Journal Of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.312-316, 23 jan. 2013. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881112474524>.

CHAGAS, M. H. N. *et al.* Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. **Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics**, [s.l.], v. 39, n. 5, p.564-566, 21 maio 2014a. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12179>.

CHAGAS, M. H. N *et al.* Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. **Journal Of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 28, n. 11, p.1088-1098, 18 set. 2014b. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881114550355>.

CHAKRABORTY, Shohini *et al.* Antimicrobial activity of Cannabis sativa, Thuja orientalis and Psidium guajava leaf extracts against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Journal Of Integrative Medicine**, [s.l.], v. 16, n. 5, p.350-357, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joim.2018.07.005>.

COLÔMBIA. Lei nº 1787 de 06 de julho de 2016. Disponível em: <<http://es.presidencia.gov.co/normativa/normativa/LEY%201787%20DEL%206%20DE%20JULIO%20DE%202016.pdf>> Acesso em: 20 mar. 2019.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Resolução do Conselho Federal de Medicina – Resolução CFM Nº 2.113/2014, de 30 de outubro de 2014. Aprova o uso passivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 16 dez 2014. Disponível em <<http://portal.cfm.org.br/images/stories/pdf/canabidiol.pdf>>. Acesso em: 06 out. 2018.

CONSROE, Paul *et al.* Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 40, n. 3, p. 701-708, 1991.

COSTA, Barbara *et al.* Oral anti-inflammatory activity of cannabidiol, a non-psychoactive constituent of cannabis, in acute carrageenan-induced inflammation in the rat paw. **Naunyn-schmiedeberg's Archives Of Pharmacology**, [s.l.], v. 369, n. 3, p.294-299, 1 mar. 2004. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-004-0871-3>.

COSTA, Barbara *et al.* The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 556, n. 1-3, p.75-83, fev. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.006>.

COX, Chelsea. The Canadian Cannabis Act legalizes and regulates recreational cannabis use in 2018. **Health Policy**, [s.l.], v. 122, n. 3, p.205-209, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2018.01.009>.

CRIPPA, J. A. S. *et al.* Effects of Cannabidiol (CBD) on Regional Cerebral Blood Flow. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 29, n. 2, p.417-426, 2004. Epub em 29 out. 2003. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300340>. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/1300340>>. Acesso em: 08 fev. 2019.

CRIPPA, J. A. S. *et al.* Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Revista brasileira de psiquiatria**, v. 32, n. suppl 1, p. 556-566, 2010.

CRIPPA, J. A. S. *et al.* Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. **Journal Of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 25, n. 1, p.121-130, 2011. Epub em: 9 set. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881110379283>

CRIPPA, J. A. S. *et al.* Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. **Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics**, [s.l.], v. 38, n. 2, p.162-164, 2013. Epub em: 24 out. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12018>.

CRIPPA, J. A. S. *et al.* Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. **Frontiers In Immunology**, [s.l.], v. 9, eCollection. Epub em: 21 set. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.02009>. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02009/full>>. Acesso em: 19 mar. 2019.

CULLINANE, Danica. **Cannabis stocks on the ASX: The Ultimate Guide**. 2019. Disponível em: <<https://smallcaps.com.au/cannabis-stocks-asx-ultimate-guide/>>. Acesso em: 03 jun. 2019.

DATWYLER, Shannon L.; WEIBLEN, George D. Genetic Variation in Hemp and Marijuana (*Cannabis sativa* L.) According to Amplified Fragment Length Polymorphisms*. **Journal Of Forensic Sciences**, [s.l.], v. 51, n. 2, p.371-375, mar. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1556-4029.2006.00061.x>.

DEMIRAKCA, Traute *et al.* Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: Possible protective effects of cannabidiol. **Drug And Alcohol Dependence**, [s.l.], p.242-245, 2011. Epub em: 2 nov. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.09.020>.

DERAKHSHAN, Nima; KAZEMI, Mahboubeh. Cannabis for Refractory Psoriasis—High Hopes for a Novel Treatment and a Literature Review. **Current Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 11, n. 2, p.146-147, 1 ago. 2016. Bentham Science Publishers Ltd. <http://dx.doi.org/10.2174/1574884711666160511150126>.

DEVINSKY, Orrin *et al.* Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, [s.l.], v. 55, n. 6, p.791-802, 22 maio 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12631>.

DEVINSKY, Orrin *et al.* Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 15, n. 3, p.270-278, mar. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00379-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00379-8).

DEVINSKY, Orrin *et al.* Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 376, n. 21, p.2011-2020, 25 mai. 2017. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1611618>

DEVINSKY, Orrin *et al.* Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 378, n. 20, p.1888-1897, 17 mai. 2018a. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1714631>.

DEVINSKY, Orrin *et al.* Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. **Epilepsia**, [s.l.], v. 60, n. 2, p.294-302, 23 dez. 2018b. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.14628>.

DE FILIPPIS, Daniele *et al.* Cannabidiol reduces intestinal inflammation through the control of neuroimmune axis. **PLoS One**, v. 6, n. 12, p. e28159, 2011. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0028159>>. Acesso em: 19 fev. 2019

DURAN, Marta *et al.* Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 70, n. 5, p.656-663, 12 jul. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x>.

DURST, Ronen *et al.* Cannabidiol, a nonpsychoactive Cannabis constituent, protects against myocardial ischemic reperfusion injury. **American Journal Of Physiology-heart And Circulatory Physiology**, [s.l.], v. 293, n. 6, p.3602-3607, dez. 2007. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00098.2007>.

EL-ALFY, Abir T. *et al.* Antidepressant-like effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from Cannabis sativa L. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [s.l.], v. 95, n. 4, p.434-442, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2010.03.004>.

EL-REMESSY, Azza B. *et al.* Neuroprotective and Blood-Retinal Barrier-Preserving Effects of Cannabidiol in Experimental Diabetes. **The American Journal Of**

Pathology, [s.l.], v. 168, n. 1, p.235-244, jan. 2006. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2006.050500>.

ELLIOTT, David M. *et al.* Cannabidiol Attenuates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Model of Multiple Sclerosis Through Induction of Myeloid-Derived Suppressor Cells. **Frontiers In Immunology**, [s.l.], v. 9, p.1782, 3 ago. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.01782>. Disponível em: <www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01782/full>. Acesso em: 13 fev. 2019.

ENGLUND, Amir *et al.* Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. **Journal Of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 27, n. 1, p.19-27, 2013. Epub em: 5 out. 2012. SAGE Publications.
<http://dx.doi.org/10.1177/0269881112460109>.

ESPOSITO, Giuseppe *et al.* Cannabidiol Reduces A β -Induced Neuroinflammation and Promotes Hippocampal Neurogenesis through PPAR γ Involvement. **Plos One**, [s.l.], v. 6, n. 12, e28668, Epub em: 5 dez. 2011. Public Library of Science (PLoS).
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0028668>.

ESTADOS UNIDOS. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. **FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm611046.htm>> Acesso em: 08 set. 2018.

ESTADOS UNIDOS. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. **FDA and Marijuana: Questions and Answers**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm421168.htm#notapproved>> Acesso em: 09 set. 2018.

ESTADOS UNIDOS. U.S. Drug Enforcement Administration. **Drug Scheduling**. Disponível em: < <https://www.dea.gov/drug-scheduling>>. Acesso em: 27 set. 2018.

ESTADOS UNIDOS. **U.S. PATENT 6630507**. Disponível em: <<https://patents.google.com/patent/US6630507B1/en>>. Acesso em: 09 set. 2018.

ESTADOS UNIDOS. U.S. National Library of Medicine. **ClinicalTrials**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/>>. Acesso em: 18 mar. 2019.

FALLON, Marie T *et al.* Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. **British Journal Of Pain**, [s.l.], v. 11, n. 3, p.119-133, 17 maio 2017. SAGE Publications.
<http://dx.doi.org/10.1177/2049463717710042>.

FANKHAUSER, Manfred. **History of Cannabis in Western Medicine**. In: Grotenhermen F and Russo EB (eds) Cannabis and Cannabinois. New York: The Haworth Integrative Healing Press, 37–51, 2002.

FERNÁNDEZ-RUIZ, Javier *et al.* Cannabinoid CB2 receptor: a new target for controlling neural cell survival? **Trends in pharmacological sciences**, v. 28, n. 1, p. 39-45, 2007.

FUNDACÃO DAYA. **Projetos e notícias**. Disponível em: <<http://www.fundaciondaya.org/category/proyectos/>> e <<http://www.fundaciondaya.org/noticias/>>. Acesso em 20 mar. 2019.

FUSAR-POLI, Paolo *et al.* Distinct Effects of Δ 9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Neural Activation During Emotional Processing. **Archives Of General Psychiatry**, [s.l.], v. 66, n. 1, p.95-105, 1 jan. 2009. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.519>.

GADO, Francesca *et al.* Traditional Uses of Cannabinoids and New Perspectives in the Treatment of Multiple Sclerosis. **Medicines**, [s.l.], v. 5, n. 3, p.91, 15 ago. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/medicines5030091>.

GALLILY, Ruth; YEKHTIN, Zhannah. Avidel Cannabis extracts and cannabidiol are as efficient as Copaxone in suppressing EAE in SJL/J mice. **Inflammopharmacology**, p. 1-7, 2018. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0536-3>.

GALLILY, Ruth; YEKHTIN, Zhannah; HANUŁ, Lumír Ondřej. The Anti-Inflammatory Properties of Terpenoids from Cannabis. **Cannabis And Cannabinoid Research**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.282-290, dez. 2018. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/can.2018.0014>.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S. *et al.* Depression-resistant endophenotype in mice overexpressing cannabinoid CB2 receptors. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 160, n. 7, p.1773-1784, 26 abr. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00819.x>.

GASTON, Tyler E.; SZAFIŁARSKI, Jerzy P. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. **Current Neurology And Neuroscience Reports**, [s.l.], v. 18, n. 11, p.73, 8 set. 2018. Springer Nature America, Inc. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-018-0882-y>. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11910-018-0882-y>>. Acesso em: 30 jan. 2019.

GEFFREY, Alexandra L. *et al.* Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. **Epilepsia**, [s.l.], v. 56, n. 8, p.1246-1251, 26 jun. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13060>.

GENARO, Karina *et al.* Cannabidiol Is a Potential Therapeutic for the Affective-Motivational Dimension of Incision Pain in Rats. **Frontiers In Pharmacology**, [s.l.], v. 8, Epub 21 jun. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00391>. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00391/full>>. Acesso em: 27 fev. 2019.

GIACOPPO, S. *et al.* Purified Cannabidiol, the main non-psychoactive component of Cannabis sativa, alone, counteracts neuronal apoptosis in experimental multiple

sclerosis. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 19, n. 24, p. 4906-4919, 2015. Disponível em: <<https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/4906-4919.pdf>>. Acesso em 13 fev. 2019.

GOBIRA, Pedro H. *et al.* Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, inhibits cocaine-induced seizures in mice: Possible role of the mTOR pathway and reduction in glutamate release. **Neurotoxicology**, [s.l.], v. 50, p.116-121, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2015.08.007>.

GOFSHTEYN, Jacqueline S. *et al.* Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. **Journal Of Child Neurology**, [s.l.], v. 32, n. 1, p.35-40, 29 set. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073816669450>.

GOMES, Felipe V. *et al.* Decreased glial reactivity could be involved in the antipsychotic-like effect of cannabidiol. **Schizophrenia Research**, [s.l.], v. 164, n. 1-3, p.155-163, maio 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.015>.

GRANT, Kimberly S. *et al.* Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. **Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 182, p.133-151, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.014>.

GROF, Christopher P. L. Cannabis, from plant to pill. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 84, n. 11, p.2463-2467, 24 maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13618>.

GROTENHERMEN, Franjo; RUSSO, Ethan; ZUARDI, Antonio Waldo. Even High Doses of Oral Cannabidiol Do Not Cause THC-Like Effects in Humans: Comment on Merrick *et al.* Cannabis and Cannabinoid Research 2016;1(1). **Cannabis And Cannabinoid Research**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.1-4, jan. 2017. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/can.2016.0036>.

GUIMARÃES, V. M. C. *et al.* Cannabidiol increases Fos expression in the nucleus accumbens but not in the dorsal striatum. **Life Sciences**, [s.l.], v. 75, n. 5, p.633-638, jun. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2004.01.015>.

GURURAJAN, Anand; TAYLOR, David Alan; MALONE, Daniel Thomas. Effect of cannabidiol in a MK-801-rodent model of aspects of Schizophrenia. **Behavioural Brain Research**, [s.l.], v. 222, n. 2, p.299-308, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.053>.

HAHN, Britta. The Potential of Cannabidiol Treatment for Cannabis Users With Recent-Onset Psychosis. **Schizophrenia Bulletin**, [s.l.], v. 44, n. 1, p.46-53, 2018. E pub em: 11 ago. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbx105>.

HALLAK, Jaime E.C. *et al.* The interplay of cannabinoid and NMDA glutamate receptor systems in humans: Preliminary evidence of interactive effects of cannabidiol and ketamine in healthy human subjects. **Progress In Neuro-psychopharmacology And**

Biological Psychiatry, [s.l.], v. 35, n. 1, p.198-202, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.11.002>.

HAMMELL, D. C. *et al.* Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. **European Journal Of Pain**, [s.l.], v. 20, n. 6, p.936-948, 2016. Epub em: 30 out. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ejp.818>.

HANUŁ, Lumír Ondřej *et al.* Phytocannabinoids: a unified critical inventory. **Natural Product Reports**, [s.l.], v. 33, n. 12, p.1357-1392, 2016. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c6np00074f>.

HAYAKAWA, Kazuhide *et al.* Delayed treatment with cannabidiol has a cerebroprotective action via a cannabinoid receptor-independent myeloperoxidase-inhibiting mechanism. **Journal Of Neurochemistry**, [s.l.], v. 102, n. 5, p.1488-1496, 9 mar. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04565.x>. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-4159.2007.04565.x>>. Acesso em: 20 fev. 2019.

HAYAKAWA, Kazuhide *et al.* Cannabidiol prevents a post-ischemic injury progressively induced by cerebral ischemia via a high-mobility group box1-inhibiting mechanism. **Neuropharmacology**, [s.l.], v. 55, n. 8, p.1280-1286, dez. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.040>.

HAYAKAWA, Kazuhide *et al.* Therapeutic Time Window of Cannabidiol Treatment on Delayed Ischemic Damage via High-Mobility Group Box1-Inhibiting Mechanism. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, [s.l.], v. 32, n. 9, p.1538-1544, 2009. Pharmaceutical Society of Japan. <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.32.1538>. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/32/9/32_9_1538/_article>. Acesso em: 20 fev. 2019.

HAZEKAMP, Arno *et al.* The Medicinal Use of Cannabis and Cannabinoids—An International Cross-Sectional Survey on Administration Forms. **Journal Of Psychoactive Drugs**, [s.l.], v. 45, n. 3, p.199-210, jul. 2013. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/02791072.2013.805976>.

HSIAO, Yi-tse *et al.* Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats. **Neuropharmacology**, [s.l.], v. 62, n. 1, p.373-384, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.013>.

HIELSCHER ULTRASOUND TECHNOLOGY. **Tecnologia de Ultrassom**. Disponível em: <<https://www.hielscher.com/pt/highly-efficient-ultrasonic-cannabidiol-cbd-extraction-from-cannabis.htm>>. Acesso em 21 out. 2018.

HILLARD, Cecilia J. Biochemistry and pharmacology of the endocannabinoids arachidonyl ethanolamide and e 2-arachidonylglycerol. **Prostaglandins & other lipid mediators**, v. 61, n. 1-2, p. 3-18, 2000.

HOWLETT, Allyn C. *et al.* Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. **Neuropharmacology**, [s.l.], v. 47, p.345-358, jan. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.07.030>.

HUNGUND, B L *et al.* Upregulation of CB1 receptors and agonist-stimulated [35S] GTPγS binding in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Molecular Psychiatry*, [s.l.], v. 9, n. 2, p.184-190, 27 jan. 2004. **Springer Nature**. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001376>. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/4001376#ref33>>. Acesso em: 15 mar. 2019.

HURD, Yasmin L. *et al.* Early Phase in the Development of Cannabidiol as a Treatment for Addiction: Opioid Relapse Takes Initial Center Stage. **Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 12, n. 4, p.807-815, 13 ago. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-015-0373-7>.

IDRIS, Aymen I *et al.* Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors. **Nature Medicine**, [s.l.], v. 11, n. 7, p.774-779, 22 maio 2005. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nm1255>.

IDRIS, Aymen I. *et al.* Regulation of Bone Mass, Osteoclast Function, and Ovariectomy-Induced Bone Loss by the Type 2 Cannabinoid Receptor. **Endocrinology**, [s.l.], v. 149, n. 11, p.5619-5626, nov. 2008. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2008-0150>.

INGRAHAM, Christopher. What life with pot looks like in a country where it's been basically legal for 40 years. **The Washington Post**, Washington, 02 nov. 2015. Disponível em: <https://www.washingtonpost.com/news/wonk/wp/2015/11/02/four-decades-later-the-dutch-have-no-regrets-about-legal-marijuana/?noredirect=on&utm_term=.0bb57fe8f047>. Acesso em: 02 jun. 2019.

INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD (INCB). Narcotic Drugs: Estimated World Requirements for 2018 - Statistics for 2016. Disponível em: <http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2017/Narcotic_drugs_technical_publication_2017.pdf>. Acesso em: 18 jan. 2019.

IRVING, Peter M. *et al.* A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Pilot Study of Cannabidiol-rich Botanical Extract in the Symptomatic Treatment of Ulcerative Colitis. **Inflammatory Bowel Diseases**, [s.l.], v. 24, n. 4, p.714-724, 10 mar. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izy002>.

IZZO, Angelo A. *et al.* Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. **Trends In Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 30, n. 10, p.515-527, out. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2009.07.006>.

JOHNSON, Jeremy R. *et al.* Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC: CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain. **Journal Of**

Pain And Symptom Management, [s.l.], v. 39, n. 2, p.167-179, fev. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008>.

JONES, N. A. *et al.* Cannabidiol Displays Antiepileptiform and Antiseizure Properties In Vitro and In Vivo. **Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, [s.l.], v. 332, n. 2, p.569-577, 11 nov. 2009. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.109.159145>.

JONES, Nicholas A. *et al.* Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. **Seizure**, [s.l.], v. 21, n. 5, p.344-352, jun. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2012.03.001>.

KALANT, Harold. Medicinal use of cannabis: history and current status. **Pain Research and Management**, v. 6, n. 2, p. 80-91, 2001.

KAPLAN, Joshua S. *et al.* Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 114, n. 42, p.11229-11234, 2 out. 2017. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1711351114>.

KENYON, Julian; LIU, Wai; DALGLEISH, Angus. Report of Objective Clinical Responses of Cancer Patients to Pharmaceutical-grade Synthetic Cannabidiol. **Anticancer Research**, [s.l.], v. 38, n. 10, p.5831-5835, out. 2018. International Institute of Anticancer Research. <http://dx.doi.org/10.21873/anticanres.12924>.

KING, Kirsten M. *et al.* Single and combined effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 174, n. 17, p.2832-2841, 27 jul. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.13887>.

KOGAN, Natalya M. *et al.* Cannabidiol, a Major Non-Psychotropic Cannabis Constituent Enhances Fracture Healing and Stimulates Lysyl Hydroxylase Activity in Osteoblasts. **Journal Of Bone And Mineral Research**, [s.l.], v. 30, n. 10, p.1905-1913, 10 maio 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2513>.

KOZELA, Ewa *et al.* Cannabinoids Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Differentially Inhibit the Lipopolysaccharide-activated NF- κ B and Interferon- β /STAT Proinflammatory Pathways in BV-2 Microglial Cells. **Journal Of Biological Chemistry**, [s.l.], v. 285, n. 3, p.1616-1626, 2010. Epub em: 12 nov. 2009. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB). <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m109.069294>.

KOZELA, Ewa *et al.* Cannabidiol inhibits pathogenic T cells, decreases spinal microglial activation and ameliorates multiple sclerosis-like disease in C57BL/6 mice. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 163, n. 7, p.1507-1519, 12 jul. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01379.x>.

KOZELA, Ewa *et al.* Cannabinoids Decrease the Th17 Inflammatory Autoimmune Phenotype. **Journal Of Neuroimmune Pharmacology**, [s.l.], v. 8, n. 5, p.1265-1276, 28 jul. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-013-9493-1>.

KUGLARZ, Mariusz *et al.* Ethanol production from industrial hemp: Effect of combined dilute acid/steam pretreatment and economic aspects. **Bioresource technology**, v. 163, p. 236-243, 2014.

LAGO-FERNANDEZ, Ana *et al.* New Methods for the Synthesis of Cannabidiol Derivatives. **Methods In Enzymology**, [s.l.], p.237-257, 2017. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.mie.2017.05.006>.

LA OSSA, D. Hernán Pérez de *et al.* Poly- ϵ -caprolactone microspheres as a drug delivery system for cannabinoid administration: Development, characterization and in vitro evaluation of their antitumoral efficacy. **Journal Of Controlled Release**, [s.l.], v. 161, n. 3, p.927-932, ago. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.05.003>.

LAPRAIRIE, R. B. *et al.* Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 172, n. 20, p.4790-4805, out. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.13250>.

LASTRES-BECKER, Isabel *et al.* Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: Relevance to Parkinson's disease. **Neurobiology Of Disease**, [s.l.], v. 19, n. 1-2, p.96-107, jun. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2004.11.009>.

LAUN, Alyssa S. *et al.* GPR3, GPR6, and GPR12 as novel molecular targets: their biological functions and interaction with cannabidiol. **Acta Pharmacologica Sinica**, [s.l.], v. 40, n. 3, p.300-308, 25 jun. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/s41401-018-0031-9>.

LEHMANN, Christian *et al.* Experimental cannabidiol treatment reduces early pancreatic inflammation in type 1 diabetes. **Clinical Hemorheology And Microcirculation**, [s.l.], v. 64, n. 4, p.655-662, 2016. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/ch-168021>.

LEWEKE, F. M. *et al.* Different Effects of Nabilone and Cannabidiol on Binocular Depth Inversion in Man. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [s.l.], v. 66, n. 1, p.175-181, maio 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0091-3057\(00\)00201-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0091-3057(00)00201-x).

LEWEKE, F. M. *et al.* Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. **Translational Psychiatry**, [s.l.], v. 2, n. 3, p. e94, mar. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2012.15>.

LI, Si-yu *et al.* The feasibility of converting Cannabis sativa L. oil into biodiesel. **Bioresource Technology**, [s.l.], v. 101, n. 21, p.8457-8460, nov. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biortech.2010.05.064>.

LI, Hongbo *et al.* The non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol (CBD) attenuates pro-inflammatory mediators, T cell infiltration, and thermal sensitivity following spinal cord injury in mice. **Cellular Immunology**, [s.l.], v. 329, p.1-9, jul. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.02.016>.

LIGRESTI, A. *et al.* Antitumor Activity of Plant Cannabinoids with Emphasis on the Effect of Cannabidiol on Human Breast Carcinoma. **Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, [s.l.], v. 318, n. 3, p.1375-1387, 23 maio 2006. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.106.105247>.

LINARES, Ila M. P. *et al.* O canabidiol apresenta uma curva dose-resposta em forma de U invertido em um teste simulado de falar em público. **Braz. J. Psiquiatria**, São Paulo, 2018a. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462018005007102&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 29 de janeiro de 2019. Epub em 11 out. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2017-0015>.

LINARES, Ila M. P. *et al.* No Acute Effects of Cannabidiol on the Sleep-Wake Cycle of Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 315, 2018b.

LINGE, Raquel *et al.* Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. **Neuropharmacology**, [s.l.], v. 103, p.16-26, abr. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.12.017>.

LIOU, Gregory I. *et al.* Mediation of cannabidiol anti-inflammation in the retina by equilibrative nucleoside transporter and A2A adenosine receptor. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 49, n. 12, p. 5526-5531, 2008.

LONG, Leonora E.; MALONE, Daniel T.; A TAYLOR, David. Cannabidiol reverses MK-801-Induced Disruption of Prepulse Inhibition in Mice. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 31, n. 4, p.795-803, 2006. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300838>.

LONG, Leonora E. *et al.* A behavioural comparison of acute and chronic Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in C57BL/6JArc mice. **The International Journal Of Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 13, n. 07, p.861-876, 2010. Epub em: 29 set. 2009. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s1461145709990605>.

LUCAS, Catherine J.; GALETTIS, Peter; SCHNEIDER, Jennifer. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 84, n. 11, p.2477-2482, 7 ago. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13710>.

LU, Hui-chen; MACKIE, Ken. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. **Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 79, n. 7, p.516-525, abr. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>.

MALCHER-LOPES, Renato. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. *Revista da Biologia*, [s.l.], v. 13, n. 1, p.43-59, dez. 2014. **Revista da Biologia**, Reitoria da Universidade de São Paulo. <http://dx.doi.org/10.7594/revbio.13.01.07>.

MALFAIT, A. M. *et al.* The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 97, n. 17, p.9561-9566, 1 ago. 2000. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.160105897>.

MALONE, Daniel Thomas; JONGEJAN, Dennis; TAYLOR, David Alan. Cannabidiol reverses the reduction in social interaction produced by low dose Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rats. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [s.l.], v. 93, n. 2, p.91-96, ago. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2009.04.010>.

MAOR, Yehoshua *et al.* Cannabidiol inhibits growth and induces programmed cell death in Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-infected endothelium. **Genes & cancer**, v. 3, n. 7-8, p. 512-520, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3527984/#!po=67.1875>>. Acesso em: 07 mar. 2019.

MARCU, J. P. *et al.* Cannabidiol Enhances the Inhibitory Effects of 9-Tetrahydrocannabinol on Human Glioblastoma Cell Proliferation and Survival. **Molecular Cancer Therapeutics**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.180-189, 1 jan. 2010. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.mct-09-0407>.

MARINELLI, Lucio *et al.* A randomised controlled cross-over double-blind pilot study protocol on THC: CBD oromucosal spray efficacy as an add-on therapy for post-stroke spasticity. **BMJ open**, v. 7, n. 9, p. e016843, 2017. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/9/e016843?utm_source=trendmd&utm_medium=pc&utm_campaign=bmjopen&trendmd-shared=1&utm_content=Journalcontent&utm_term=TrendMDPhase4> Acesso em: 08 mar. 2019.

MARTÍN-MORENO, A. M. *et al.* Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. **Molecular Pharmacology**, [s.l.], v. 79, n. 6, p.964-973, 24 fev. 2011. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/mol.111.071290>.

MARZO, V. di; PETROCELLIS, L. de. Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? **Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences**, [s.l.], v. 367, n. 1607, p.3216-3228, 29 out. 2012. The Royal Society. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2011.0382>.

MARZO, Vincenzo di. Corrigendum: New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s.l.], v. 17, n. 9, p.688-688, 30 ago. 2018. Springer Nature America, Inc.

MASSI, P. *et al.* Antitumor Effects of Cannabidiol, a Nonpsychoactive Cannabinoid, on Human Glioma Cell Lines. **Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, [s.l.], v. 308, n. 3, p.838-845, 2004. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET).
<http://dx.doi.org/10.1124/jpet.103.061002>.

MASSI, P. *et al.* The non-psychoactive cannabidiol triggers caspase activation and oxidative stress in human glioma cells. **Cellular And Molecular Life Sciences**, [s.l.], v. 63, n. 17, p.2057-2066, 10 ago. 2006. Springer Nature.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00018-006-6156-x>.

MASSI, P. *et al.* 5-Lipoxygenase and anandamide hydrolase (FAAH) mediate the antitumor activity of cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid. **Journal Of Neurochemistry**, [s.l.], v. 104, n. 4, p.1091-1100, fev. 2008. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05073.x>.

MATO, Susana *et al.* Selective up-regulation of cannabinoid CB1 receptor coupling to G α -proteins in suicide victims with mood disorders. **Biochemical Pharmacology**, [s.l.], v. 157, p.258-265, nov. 2018. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2018.08.012>.

MATSUDA, Lisa A. *et al.* Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature**, [s.l.], v. 346, n. 6284, p.561-564, ago. 1990. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/346561a0>.

MCALLISTER, Sean D. *et al.* Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis. **Breast Cancer Research And Treatment**, [s.l.], v. 129, n. 1, p.37-47, 2011. Epub em: 22 set. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-010-1177-4>. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10549-010-1177-4>>. Acesso em: 22 fev. 2019.

MCCOY, Bláthnaid *et al.* A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome. **Annals Of Clinical And Translational Neurology**, [s.l.], v. 5, n. 9, p.1077-1088, 1 ago. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.621>.

MCGUIRE, Philip *et al.* Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. **American Journal Of Psychiatry**, [s.l.], v. 175, n. 3, p.225-231, mar. 2018. American Psychiatric Association Publishing.
<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>.

MCKALLIP, R. J. *et al.* Cannabidiol-Induced Apoptosis in Human Leukemia Cells: A Novel Role of Cannabidiol in the Regulation of p22phox and Nox4 Expression. **Molecular Pharmacology**, [s.l.], v. 70, n. 3, p.897-908, 20 jun. 2006.

American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET).
<http://dx.doi.org/10.1124/mol.106.023937>.

MCLAUGHLIN, R. J. *et al.* Upregulation of CB1 receptor binding in the ventromedial prefrontal cortex promotes proactive stress-coping strategies following chronic stress exposure. **Behavioural Brain Research**, [s.l.], v. 237, p.333-337, jan. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2012.09.053>.

MCPARTLAND, John M. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. **Cannabis And Cannabinoid Research**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.203-212, out. 2018. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/can.2018.0039>.

MECHA, M. *et al.* Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: A role for A2A receptors. **Neurobiology Of Disease**, [s.l.], v. 59, p.141-150, nov. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2013.06.016>.

MÉXICO. Ministério da Saúde. **Presentan lineamientos en materia de control sanitario de la cannabis y sus derivados**. Disponível em: <<https://www.gob.mx/salud/prensa/424-presentan-lineamientos-en-materia-de-control-sanitario-de-la-cannabis-y-sus-derivados>>. Acesso em 21 mar. 2019.

MÉXICO. Senado da República do México. **Proyecto de decreto por el que se expide la Ley General para la Regulación y Control de Cannabis**. Disponível em: <http://infosen.senado.gob.mx/sgsp/gaceta/64/1/2018-11-08-1/assets/documentos/Inic_Morena_Control-Cannabis_081118.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2019.

MISHIMA, Kenichi *et al.* Cannabidiol Prevents Cerebral Infarction Via a Serotonergic 5-Hydroxytryptamine 1A Receptor-Dependent Mechanism. **Stroke**, [s.l.], v. 36, n. 5, p.1071-1076, maio 2005. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.0000163083.59201.34>.

MORAIS, Helen de *et al.* Sub-chronic treatment with cannabidiol but not with URB597 induced a mild antidepressant-like effect in diabetic rats. **Neuroscience Letters**, [s.l.], v. 682, p.62-68, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2018.06.006>.

MOREIRA, Fabrício A.; GUIMARÃES, Francisco S. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 512, n. 2-3, p.199-205, abr. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.02.040>.

MORELLI, Maria Beatrice *et al.* The effects of cannabidiol and its synergism with bortezomib in multiple myeloma cell lines. A role for transient receptor potential vanilloid type-2. **International Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 134, n. 11, p.2534-2546, 2 dez. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28591>. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.28591>>. Acesso em: 27 fev. 2019.

MORENO, Jose Luis López-Sendón *et al.* A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease. **Journal Of Neurology**, [s.l.], v. 263, n. 7, p.1390-1400, 9 mai. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-016-8145-9>.

MORI, Marco Aurélio *et al.* Cannabidiol reduces neuroinflammation and promotes neuroplasticity and functional recovery after brain ischemia. **Progress In Neuro-psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 75, p.94-105, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.11.005>.

MUNRO, Sean; THOMAS, Kerrie L.; ABU-SHAAR, Muna. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**, [s.l.], v. 365, n. 6441, p.61-65, set. 1993. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/365061a0>.

MURILLO-RODRÍGUEZ, Eric *et al.* Cannabidiol, a constituent of Cannabis sativa, modulates sleep in rats. **Febs Letters**, [s.l.], v. 580, n. 18, p.4337-4345, 10 jul. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2006.04.102>.

NABISSI, Massimo *et al.* Triggering of the TRPV2 channel by cannabidiol sensitizes glioblastoma cells to cytotoxic chemotherapeutic agents. **Carcinogenesis**, [s.l.], v. 34, n. 1, p.48-57, 2013. Epub em 18 out. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgs328>.

NAÇÕES UNIDAS. Conselho de Chefes Executivos (CEB). Relatório do segundo período ordinário de sessões. Disponível em: <<https://www.unsceb.org/CEBPublicFiles/CEB-2018-2-SoD.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2019.

NADULSKI, Thomas *et al.* Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study About the Effects of Cannabidiol (CBD) on the Pharmacokinetics of Δ -9-Tetrahydrocannabinol (THC) After Oral Application of THC Verses Standardized Cannabis Extract. **Therapeutic Drug Monitoring**, [s.l.], v. 27, n. 6, p.799-810, dez. 2005. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.ftd.0000177223.19294.5c>.

NAFTALI, Timna *et al.* Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. **Digestive Diseases And Sciences**, [s.l.], v. 62, n. 6, p.1615-1620, 27 mar. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-017-4540-z>.

NICHOLSON, Anthony N. *et al.* Effect of Δ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 24, n. 3, p. 305-313, 2004.

OFEK, O. *et al.* Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 103, n. 3, p.696-701, 9 jan. 2006. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0504187103>.

OLÁH, Attila *et al.* Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. **Journal Of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 124, n. 9, p.3713-3724, 25 jul. 2014. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci64628>.

OLIVEIRA, Granville Garcia de *et al.* Os conceitos e as técnicas de ensaios clínicos. In: OLIVEIRA, Granville Garcia de. **Ensaio Clínicos Princípios e Prática**. Brasília: Anvisa, 2006. Cap. 10. p. 119-144.

OLIVEIRA, Monique Batista. O medicamento proibido: como um derivado da maconha foi regulamentado no Brasil. 2016, 313 f. Dissertação (Mestrado em Divulgação Científica e Cultural), Instituto de Estudos da Linguagem e Laboratório de Estudos Avançados em Jornalismo da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2016.

OLIVEIRA, Monique Batista. A regulamentação do canabidiol no Brasil: como nasce a expertise leiga| Cannabidiol regulation in Brazil: how lay expertise is born. **Liinc em revista**, v. 13, n. 1, 2017.

O'SULLIVAN, Saoirse E. *et al.* Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. **European Journal of Pharmacology**, [s.l.], v. 612, n. 1-3, p.61-68, jun. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.03.010>.

PAÍSES BAIXOS. Ministério da Saúde Pública Bem-estar e Desporto. Office Medicinal Cannabis (OMC). Disponível em: <<https://english.cannabisbureau.nl/>>. Acesso em 21 mar. 2019.

PALMIERI, Beniamino; LAURINO, Carmen; VADALA, Maria. Short-Term Efficacy of CBD-Enriched Hemp Oil in Girls with Dysautonomic Syndrome after Human Papillomavirus Vaccination. **The Israel Medical Association journal: IMAJ**, v. 19, n. 2, p. 79-84, 2017. Disponível em: <<https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/228/114214.pdf>> Acesso em: 19 mar. 2019.

PAMPLONA, Fabricio A. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis? **Revista da Biologia**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.28-35, dez. 2014. Revista da Biologia, Reitoria da Universidade de São Paulo. <http://dx.doi.org/10.7594/revbio.13.01.05>.

PANAMÁ. Ministério da Saúde (MINSa). Departamento de Substâncias Controladas. Resolução nº 410, de 12 de julho de 2018. Disponível em: <<http://minsa.gob.pa/informacion-salud/departamento-de-sustancias-controladas>>. Acesso em: 21 mar. 2019.

PARAGUAI. Ministério da Saúde Pública e do Bem-Estar Social. **Primer medicamento elaborado a base de cannabis ya está disponible en el país**. Disponível em: <<https://www.mspbs.gov.py/portal/15648/primer-medicamento-elaborado-a-base-de-cannabis-ya-esta-disponible-en-el-pais.html>>. Acesso em 21 mar. 2019.

PARKER, Linda A.; MECOULAM, Raphael; SCHLIEVERT, Coralynne. Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis and its synthetic dimethylheptyl homolog suppress nausea in an experimental model with rats. **Neuroreport**, [s.l.], v. 13, n. 5, p.567-570, abr. 2002. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00001756-200204160-00006>.

PARKER, Linda A. *et al.* Effect of cannabinoids on lithium-induced vomiting in the *Suncus murinus* (house musk shrew). **Psychopharmacology**, [s.l.], v. 171, n. 2, p.156-161, 1 jan. 2004. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-003-1571-2>.

PARKER, L; KWIATKOWSKA, M; MECOULAM, R. Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, but not ondansetron, interfere with conditioned retching reactions elicited by a lithium-paired context in *Suncus murinus*: An animal model of anticipatory nausea and vomiting. **Physiology & Behavior**, [s.l.], v. 87, n. 1, p.66-71, 30 jan. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.08.045>.

PAUDEL, Kalpana S. *et al.* Cannabidiol bioavailability after nasal and transdermal application: effect of permeation enhancers. **Drug Development And Industrial Pharmacy**, [s.l.], v. 36, n. 9, p.1088-1097, set. 2010. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/03639041003657295>.

PAZOS, M. Ruth. *et al.* Cannabidiol administration after hypoxia–ischemia to newborn rats reduces long-term brain injury and restores neurobehavioral function. **Neuropharmacology**, [s.l.], v. 63, n. 5, p.776-783, out. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.05.034>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390812002328>>. Acesso em: 20 fev. 2019.

PAZOS, M. Ruth *et al.* Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic–ischemic newborn pigs: Role of 5-HT1A and CB2 receptors. **Neuropharmacology**, [s.l.], v. 71, p.282-291, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.027>.

PERU. Ministério da Saúde (MINSa). **Aprueban el reglamento de la Ley que regula el uso medicinal y terapéutico del Cannabis y sus derivados**. Disponível em: <<https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/25925-aprueban-el-reglamento-de-la-ley-que-regula-el-uso-medicinal-y-terapeutico-del-cannabis-y-sus-derivados>>. Acesso em: 21 mar. 2019.

PERTWEE, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabivarin. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 153, n. 2, p.199-215, jan. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>.

PETROCELLIS, Luciano de *et al.* Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 168, n. 1, p.79-102, 2013. Epub em 18 dez. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02027.x>.

PHILPOTT, Holly T.; OHBRIEN, Melissa; MCDUGALL, Jason J. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. **Pain**, [s.l.], v. 158, n. 12, p.2442-2451, dez. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001052>.

PISANTI, Simona *et al.* Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. **Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 175, p.133-150, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.041>.

PORTENOY, Russell K. *et al.* Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With Poorly-Controlled Chronic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial. **The Journal Of Pain**, [s.l.], v. 13, n. 5, p.438-449, maio 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.003>.

PORTO RICO. Departamento de Saúde. Lei 42 de 09 de julho de 2017. Disponível em: <<http://www.salud.gov.pr/Documents/Cannabis/Ley%2042-2017.pdf>>. Acesso em: 21 mar. 2019.

PORTO RICO. Departamento de Saúde. Regulamento 9038 de 02 de julho de 2018. Disponível em: <<http://www.salud.gov.pr/Documents/Cannabis/Reglamento%20de%20Cannabis%209038.pdf>>. Acesso em: 21 mar. 2019.

POTTER, David J. A review of the cultivation and processing of cannabis (*Cannabis sativa* L.) for production of prescription medicines in the UK. **Drug Testing And Analysis**, [s.l.], v. 6, n. 1-2, p.31-38, 30 set. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/dta.1531>.

RAJESH, Mohanraj *et al.* Cannabidiol Attenuates Cardiac Dysfunction, Oxidative Stress, Fibrosis, and Inflammatory and Cell Death Signaling Pathways in Diabetic Cardiomyopathy. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s.l.], v. 56, n. 25, p.2115-2125, dez. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.033>.

RAHN, Elizabeth J.; HOHMANN, Andrea G. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: From the bench to the bedside. **Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 6, n. 4, p.713-737, out. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2009.08.002>.

RAMER, Robert *et al.* Cannabidiol inhibits cancer cell invasion via upregulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1. **Biochemical Pharmacology**, [s.l.], v. 79, n. 7, p.955-966, abr. 2010(a). Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2009.11.007>.

RAMER, Robert *et al.* Decrease of Plasminogen Activator Inhibitor-1 May Contribute to the Anti-Invasive Action of Cannabidiol on Human Lung Cancer Cells. **Pharmaceutical Research**, [s.l.], v. 27, n. 10, p.2162-2174, 29 jul. 2010(b). Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-010-0219-2>.

RAMER, R. *et al.* COX-2 and PPAR- γ Confer Cannabidiol-Induced Apoptosis of Human Lung Cancer Cells. **Molecular Cancer Therapeutics**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.69-

82, 2013. Epub 7 dez. 2012. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.mct-12-0335>. Disponível em: <<http://mct.aacrjournals.org/content/12/1/69.long#sec-2>>. Acesso em: 22 fev. 2019.

REIS, Eline Matos. **A trajetória legal da cannabis na Espanha, no Uruguai nos Estados Unidos: uma análise da regulamentação da maconha à luz da corrente ecossocialista**. 2017.174 f. Dissertação (Mestrado em Economia), Faculdade de Economia de Salvador da Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2017.

RENARD, Justine *et al.* Cannabidiol Counteracts Amphetamine-Induced Neuronal and Behavioral Sensitization of the Mesolimbic Dopamine Pathway through a Novel mTOR/p70S6 Kinase Signaling Pathway. **The Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 36, n. 18, p.5160-5169, 4 mai. 2016. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.3387-15.2016>.

RÉUS, Gislaine Z. *et al.* Administration of cannabidiol and imipramine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases brain-derived neurotrophic factor levels in the rat amygdala. **Acta Neuropsychiatrica**, [s.l.], v. 23, n. 05, p.241-248, out. 2011. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-5215.2011.00579.x>.

RIBEIRO, Alison *et al.* Cannabidiol, a non-psychoactive plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: Role for the adenosine A2A receptor. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 678, n. 1-3, p.78-85, mar. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.12.043>.

RIBEIRO, Alison *et al.* Cannabidiol improves lung function and inflammation in mice submitted to LPS-induced acute lung injury. **Immunopharmacology And Immunotoxicology**, [s.l.], v. 37, n. 1, p.35-41, 2015. Epub em: 30 out. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/08923973.2014.976794>.

RIMMERMAN, N. *et al.* The Non-Psychoactive Plant Cannabinoid, Cannabidiol Affects Cholesterol Metabolism-Related Genes in Microglial Cells. **Cellular And Molecular Neurobiology**, [s.l.], v. 31, n. 6, p.921-930, 30 abr. 2011. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10571-011-9692-3>.

RIVA, Nilo *et al.* Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.155-164, 2019. Epub: 13 dez 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30406-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30406-x). Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30406-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(18)30406-X/fulltext)>. Acesso em: 08 mar. 2019.

ROCK, E. M. *et al.* Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT_{1A} somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. **British Journal Of**

Pharmacology, [s.l.], v. 165, n. 8, p.2620-2634, 23 mar. 2012. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01621.x>.

RODRÍGUEZ-MUÑOZ, María *et al.* Cannabidiol enhances morphine antinociception, diminishes NMDA-mediated seizures and reduces stroke damage via the sigma 1 receptor. **Molecular Brain**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.51-52, 17 set. 2018. Springer Nature America, Inc. <http://dx.doi.org/10.1186/s13041-018-0395-2>. Disponível em: <<https://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13041-018-0395-2>>. Acesso em: 14 fev. 2019.

RUSSO, Ethan B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 163, n. 7, p.1344-1364, 12 jul. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>.

RUSSO, Ethan B. *et al.* Agonistic Properties of Cannabidiol at 5-HT_{1A} Receptors. **Neurochemical Research**, [s.l.], v. 30, n. 8, p.1037-1043, ago. 2005. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-005-6978-1>.

RUSSO, Ethan B. *et al.* Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. **Journal Of Experimental Botany**, [s.l.], v. 59, n. 15, p.4171-4182, nov. 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jxb/ern260>.

RUSSO, Ethan B. *et al.* Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. **Cannabinoid Pharmacology**, [s.l.], p.67-134, 2017. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.004>.

RUSSO, Ethan B.; HOHMANN, Andrea G. Role of Cannabinoids in pain management. In: **Comprehensive treatment of chronic pain by medical, interventional, and integrative approaches**, [s.l.], p.181-197, 22 set. 2012. Springer New York. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-1560-2_18.

SAGREDO, Onintza *et al.* Cannabidiol reduced the striatal atrophy caused 3-nitropropionic acid in vivo by mechanisms independent of the activation of cannabinoid, vanilloid TRPV1 and adenosine A_{2A} receptors. **European Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 26, n. 4, p.843-851, 2 ago. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05717.x>.

SAGREDO, Onintza *et al.* Neuroprotective effects of phytocannabinoid-based medicines in experimental models of Huntington's disease. **Journal Of Neuroscience Research**, [s.l.], v. 89, n. 9, p.1509-1518, 14 jun. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.22682>.

SAITO, Viviane M.; WOTJAK, Carsten T.; MOREIRA, Fabricio A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v32s1/a04v32s1.pdf>>. Acesso em 24 jan. 2019.

SALES, Amanda J. *et al.* Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. **Progress In Neuro-psychopharmacology And**

Biological Psychiatry, [s.l.], v. 86, p.255-261, ago. 2018. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.06.002>.

SALETTI, Patricia G. *et al.* Cannabidiol Affects MK-801-Induced Changes in the PPI Learned Response of Capuchin Monkeys (*Sapajus* spp.). **Frontiers in pharmacology**, v. 8, p. 93, 2017. Disponível em:
<<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00093/full>> Acesso em: 13 mar 2019.

SANTOS, Neife Aparecida Guinaim *et al.* The neuroprotection of cannabidiol against MPP + -induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synaptic proteins, neuritogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease. **Toxicology In Vitro**, [s.l.], v. 30, n. 1, p.231-240, dez. 2015. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2015.11.004>.

SARTIM, A. G.; GUIMARÃES, F. S.; JOCA, S. R. L. Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex—Possible involvement of 5-HT_{1A} and CB₁ receptors. **Behavioural Brain Research**, [s.l.], v. 303, p.218-227, abr. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2016.01.033>.

SARTIM, Ariandra G. *et al.* Hippocampal mammalian target of rapamycin is implicated in stress-coping behavior induced by cannabidiol in the forced swim test. **Journal Of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 32, n. 8, p.922-931, 3 jul. 2018. SAGE Publications.
<http://dx.doi.org/10.1177/0269881118784877>.

SCHERMA, Maria *et al.* Adolescent Δ 9-Tetrahydrocannabinol Exposure Alters WIN55,212-2 Self-Administration in Adult Rats. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 41, n. 5, p.1416-1426, 21 set. 2015. Springer Nature.
<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2015.295>.

SCHIAVON, Angélica Pupin *et al.* Influence of single and repeated cannabidiol administration on emotional behavior and markers of cell proliferation and neurogenesis in non-stressed mice. **Progress In Neuro-psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 64, p.27-34, jan. 2016. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.017>.

SCHIER, Alexandre Rafael de Mello *et al.* Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 34, supl. 1, p. 104-110, Jun 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462012000500008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 08 fev. 2019.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462012000500008>.

SCHONHOFEN, Patrícia *et al.* Cannabinoid-Based Therapies and Brain Development: Potential Harmful Effect of Early Modulation of the Endocannabinoid System. **Cns Drugs**, [s.l.], v. 32, n. 8, p.697-712, ago. 2018. Springer Nature.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40263-018-0550-4>.

SCOTT, K. A.; DALGLEISH, A. G.; LIU, W. M. The Combination of Cannabidiol and Δ -9-Tetrahydrocannabinol Enhances the Anticancer Effects of Radiation in an Orthotopic Murine Glioma Model. **Molecular Cancer Therapeutics**, [s.l.], v. 13, n. 12, p.2955-

2967, 14 nov. 2014. American Association for Cancer Research (AACR).
<http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.mct-14-0402>.

SCOTT, K. A.; DALGLEISH, A. G.; LIU, W. M. Anticancer effects of phytocannabinoids used with chemotherapy in leukaemia cells can be improved by altering the sequence of their administration. **International Journal Of Oncology**, [s.l.], v. 51, n. 1, p.369-377, 29 maio 2017. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/ijo.2017.4022>.

SCUDERI, Caterina; STEARDO, Luca; ESPOSITO, Giuseppe. Cannabidiol Promotes Amyloid Precursor Protein Ubiquitination and Reduction of Beta Amyloid Expression in SHSY5YAPP+Cells Through PPAR γ Involvement. **Phytotherapy Research**, [s.l.], v. 28, n. 7, p.1007-1013, 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.5095>.

SELVARAJAH, D. *et al.* Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Clinical Trial of Cannabis-Based Medicinal Product (Sativex) in Painful Diabetic Neuropathy: Depression is a major confounding factor. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 33, n. 1, p.128-130, 2010. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1029>. Epub em 6 out. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797957/>> Acesso em: 19 fev 2019.

SETHI, Kapil D. Clinical aspects of Parkinson disease. **Current opinion in neurology**, v. 15, n. 4, p. 457-460, 2002.

SHANNON, Scott; OPILA-LEHMAN, Janet. Effectiveness of cannabidiol oil for pediatric anxiety and insomnia as part of posttraumatic stress disorder: a case report. **The Permanente Journal**, v. 20, n. 4, p. 108, 2016.

SHOVAL, G. *et al.* Prohedonic Effect of Cannabidiol in a Rat Model of Depression. **Neuropsychobiology**, [s.l.], v. 73, n. 2, p.123-129, 2016. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000443890>.

SHRIVASTAVA, A. *et al.* Cannabidiol Induces Programmed Cell Death in Breast Cancer Cells by Coordinating the Cross-talk between Apoptosis and Autophagy. **Molecular Cancer Therapeutics**, [s.l.], v. 10, n. 7, p.1161-1172, 12 maio 2011. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.mct-10-1100>.

SILVA, Nicole Rodrigues da. **Comparação dos efeitos farmacológicos do canabidiol e seu análogo sintético HU-474**. 2016. 97 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas – Farmacologia), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

STANLEY, Christopher P.; HIND, William H.; O'SULLIVAN, Saoirse E. Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 75, n. 2, p.313-322, 10 jan. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04351.x>.

STANLEY, Christopher P. *et al.* Cannabinoids alter endothelial function in the Zucker rat model of type 2 diabetes. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 720, n. 1-3, p.376-382, nov. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.002>.

STANLEY, Christopher P. *et al.* Cannabidiol causes endothelium-dependent vasorelaxation of human mesenteric arteries via CB1 activation. **Cardiovascular Research**, [s.l.], v. 107, n. 4, p.568-578, 19 jun. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvv179>.

SULTAN, Ahmed S.; MARIE, Mona A.; SHEWEITA, Salah A. Novel mechanism of cannabidiol-induced apoptosis in breast cancer cell lines. **The Breast**, [s.l.], v. 41, p.34-41, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2018.06.009>.

SZAFLARSKI, Jerzy P. *et al.* Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. **Epilepsia**, [s.l.], v. 59, n. 8, p.1540-1548, 12 jul. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.14477>.

TAKEDA, S. *et al.* Cannabidiol-2',6'-Dimethyl Ether, a Cannabidiol Derivative, Is a Highly Potent and Selective 15-Lipoxygenase Inhibitor. **Drug Metabolism And Disposition**, [s.l.], v. 37, n. 8, p.1733-1737, 30 abr. 2009. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/dmd.109.026930>.

THAPA, Dinesh *et al.* The Cannabinoids Δ 8THC, CBD, and HU-308 Act via Distinct Receptors to Reduce Corneal Pain and Inflammation. **Cannabis And Cannabinoid Research**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.11-20, maio 2018. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/can.2017.0041>.

THIELE, Elizabeth A. *et al.* Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet**, [s.l.], v. 391, n. 10125, p.1085-1096, mar. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30136-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30136-3).

TRIGO, Jose M. *et al.* Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: A pilot randomized clinical trial. **Plos One**, [s.l.], v. 13, n. 1, e0190768, Epub em: 31 jan. 2018. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190768>. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0190768>>. Acesso em: 14 mar. 2019.

TSUBOI, Kazuhito *et al.* Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism. **Inflammation And Regeneration**, [s.l.], v. 38, n. 1, p.1-10, 1 out. 2018. Springer Nature America, Inc. <http://dx.doi.org/10.1186/s41232-018-0086-5>.

TZADOK, Michal *et al.* CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. **Seizure**, [s.l.], v. 35, p.41-44, fev. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.004>.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. Processo obtém compostos ativos da Cannabis para a produção de medicamentos. **Jornal da Unicamp (JU-online)**. Disponível em: <<https://www.unicamp.br/unicamp/ju/noticias/2018/09/25/processo-obtem-compostos-ativos-da-cannabis-para-producao-de-medicamentos>>. Acesso em: 21 out. 2018.

VACCANI, Angelo *et al.* Cannabidiol inhibits human glioma cell migration through a cannabinoid receptor-independent mechanism. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 144, n. 8, p.1032-1036, abr. 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706134>.

VALDEOLIVAS, Sara *et al.* Sativex-like Combination of Phytocannabinoids is Neuroprotective in Malonate-Lesioned Rats, an Inflammatory Model of Huntington's Disease: Role of CB1 and CB2 Receptors. **Acs Chemical Neuroscience**, [s.l.], v. 3, n. 5, p.400-406, 15 mar. 2012. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/cn200114w>.

VALDEOLIVAS, Sara *et al.* Effects of a Sativex-Like Combination of Phytocannabinoids on Disease Progression in R6/2 Mice, an Experimental Model of Huntington's Disease. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 18, n. 4, p.684, 23 mar. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18040684>. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/18/4/684>>. Acesso em: 14 fev. 2019.

VARGAS, Mateus. **Regulação: Anvisa deve abrir até julho debate sobre plantio de cannabis com fim medicinal**. Disponível em: <https://www.jota.info/paywall?redirect_to=/www.jota.info/tributos-e-empresas/saude/anvisa-plantio-cannabis-fim-medicinal-28052019>. Acesso em: 29 mai. 2019.

VINOD, K. Yaragudri *et al.* Elevated levels of endocannabinoids and CB1 receptor-mediated G-protein signaling in the prefrontal cortex of alcoholic suicide victims. **Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 57, n. 5, p.480-486, mar. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.033>.

VINOD, K. Yaragudri. Role of the endocannabinoid system in the neurobiology of suicide. In: **The neurological basis of suicide**. CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton, FL, USA, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107200/#ch5_sec13>. Acesso em: 15 mar. 2019.

VIUDEZ-MARTÍNEZ, Adrián; GARCÍA-GUTIÉRREZ, María S; MANZANARES, Jorge. Cannabidiol regulates the expression of hypothalamus-pituitary-adrenal axis-related genes in response to acute restraint stress. **Journal Of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 32, n. 12, p.1379-1384, 16 out. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881118805495>.

VIVEROS, M. P. *et al.* The endocannabinoid system in critical neurodevelopmental periods: sex differences and neuropsychiatric implications. **Journal of**

Psychopharmacology, [s.l.], v. 26, n. 1, p.164-176, 13 jun. 2011. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881111408956>.

VON HOFFMANN, Jonas. The international dimension of drug policy reform in Uruguay. **International Journal Of Drug Policy**, [s.l.], v. 34, p.27-33, ago. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2016.04.015>.

VUOLO, Francieli *et al.* Evaluation of Serum Cytokines Levels and the Role of Cannabidiol Treatment in Animal Model of Asthma. **Mediators Of Inflammation**, [s.l.], v. 2015, p.1-5, 2015. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/538670>.

WALSH, Sarah K *et al.* Acute administration of cannabidiol *in vivo* suppresses ischaemia-induced cardiac arrhythmias and reduces infarct size when given at reperfusion. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 160, n. 5, p.1234-1242, 22 mar. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00755.x>.

WANG, George Sam. Pediatric Concerns Due to Expanded Cannabis Use: Unintended Consequences of Legalization. **Journal Of Medical Toxicology**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.99-105, 2017. Epub em: 2 mai. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s13181-016-0552-x>.

WARD, Sara Jane *et al.* Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT1A receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 171, n. 3, p.636-645, 13 jan. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12439>.

WEISS, Lola *et al.* Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. **Autoimmunity**, [s.l.], v. 39, n. 2, p.143-151, jan. 2006. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/08916930500356674>.

WEISS, Lola *et al.* Cannabidiol arrests onset of autoimmune diabetes in NOD mice. **Neuropharmacology**, [s.l.], v. 54, n. 1, p.244-249, jan. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.06.029>.

WHEAL, A. J. *et al.* Cannabidiol Improves Vasorelaxation in Zucker Diabetic Fatty Rats through Cyclooxygenase Activation. **Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, [s.l.], v. 351, n. 2, p.457-466, 11 set. 2014. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.114.217125>.

World Health Organization (WHO). **Fortieth meeting of the Expert Committee on Drug Dependence**. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd_40_meeting/en/>. Acesso em: 02 jun. 2019.

WHYTE, L. S. *et al.* The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function in vitro and bone mass in vivo. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 106, n. 38, p.16511-16516, 3 set. 2009. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0902743106>.

- WHYTE, L. S. *et al.* Cannabinoids and bone: endocannabinoids modulate human osteoclast function in vitro. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 165, n. 8, p.2584-2597, 23 mar. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01519.x>.
- WILKINSON, Jonathan D.; WILLIAMSON, Elizabeth M. Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. **Journal Of Dermatological Science**, [s.l.], v. 45, n. 2, p.87-92, fev. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2006.10.009>.
- WILSON, R. I. Endocannabinoid Signaling in the Brain. **Science**, [s.l.], v. 296, n. 5568, p.678-682, 26 abr. 2002. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1063545>.
- WINTON-BROWN, Toby T. *et al.* Modulation of Auditory and Visual Processing by Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol: an fMRI Study. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 36, n. 7, p.1340-1348, 16 mar. 2011. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.17>.
- WU, Hsin-ying *et al.* Cannabidiol induced a contrasting pro-apoptotic effect between freshly isolated and precultured human monocytes. **Toxicology And Applied Pharmacology**, [s.l.], v. 246, n. 3, p.141-147, ago. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2010.05.0>.
- XIONG, Wei *et al.* Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors. **The Journal Of Experimental Medicine**, [s.l.], v. 209, n. 6, p.1121-1134, 14 maio 2012. Rockefeller University Press. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20120242>.
- YESHURUN, Moshe *et al.* Cannabidiol for the prevention of graft-versus-host-disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: results of a phase II study. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 21, n. 10, p. 1770-1775, 2015.
- ZANELATI, T. V. *et al.* Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT_{1A} receptors. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 159, n. 1, p.122-128, 2010. Epub em: 4 dez. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00521.x>.
- ZUARDI, A. W.; GUIMARAES, F. S.; MOREIRA, A. C. Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. **Braz J Med Biol Res**, v. 26, n. 2, p. 213-217, 1993.
- ZUARDI, Antonio Waldo. History of cannabis as a medicine: a review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 28, n. 2, p.153-157, jun. 2006a. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462006000200015>.
- ZUARDI, Antonio W. *et al.* Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. **Journal Of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 20, n. 5, p.683-686, 9 jan. 2006b. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881106060967>.

ZUARDI, Antonio Waldo. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Rev Bras Psiquiatr**. 2008; 30(3):271-80. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462008000300015&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 07 set. 2018.

ZUARDI, Antonio W. *et al.* Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. **Journal Of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 23, n. 8, p.979-983, 2009. Epub em: 18 set. 2008. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881108096519>.

ZUARDI, Antonio W. *et al.* Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. **Journal Of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 24, n. 1, p.135-137, 2010. Epub em: 18 set. 2008. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881108096521>.

ZUARDI, Antonio Waldo *et al.* A Critical Review of the Antipsychotic Effects of Cannabidiol: 30 Years of a Translational Investigation. **Current Pharmaceutical Design**, [s.l.], v. 18, n. 32, p.5131-5140, 12 set. 2012. Bentham Science Publishers Ltd. <http://dx.doi.org/10.2174/138161212802884681>.

ZUARDI, Antonio W. *et al.* Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. **Frontiers In Pharmacology**, [s.l.], v. 8, p.259-259, 11 maio 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00259>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5425583/pdf/fphar-08-00259.pdf>>. Acesso em: 11 fev. 2019.