

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC
PÓS-GRADUAÇÃO ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

BRUNA GIASSI WESSLER

**EFEITOS NEUROQUÍMICOS E COMPORTAMENTAIS
CAUSADOS PELO USO DA *Cannabis sativa***

CRICIÚMA/SC

2014

BRUNA GIASSI WESSLER

**EFEITOS NEUROQUÍMICOS E COMPORTAMENTAIS
CAUSADOS PELO USO DA *Cannabis sativa***

Monografia apresentada ao Setor de Pós-graduação da Universidade do Extremo Sul Catarinense- UNESC, para a obtenção do título de especialista em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Emílio Luiz Streck

CRICIÚMA/SC

2014

Resumo: A maconha é a droga ilícita mais utilizada no mundo. Apesar disto, apenas um pequeno número de estudos investigaram as conseqüências de seu uso e dos derivados da *Cannabis sativa* L. para elucidar as conseqüências do uso recreativo e seu potencial valor terapêutico. Esperam-se mais e melhores resultados para avaliar totalmente os benefícios na área de saúde, podendo ser obtidos a partir do uso racional dos princípios ativos de plantas psicoativas. Devido a propriedades terapêuticas, baseadas no uso de canabinóides, pesquisas vêm sendo realizadas com a finalidade de mostrar os problemas de saúde relacionados a seu uso: físicos, mentais e sociais. Este trabalho tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre os efeitos neuroquímicos e comportamentais causados com o uso da *Cannabis sativa*. Recorreu-se as bases de dados Scielo e PubMed onde foram consultados artigos originais e de revisão sobre o tema, com as seguintes palavras chaves: *Cannabis sativa*, efeitos da *Cannabis sativa*, neurodegeneração, efeitos comportamentais e neuroquímicos. Existe um crescente reconhecimento de que os usuários de *Cannabis* estão prejudicados em vários tipos de testes cognitivos. Há boas evidências de que o uso em longo prazo de *Cannabis* resulte em déficits cognitivos que demonstraram aumentar em função da frequência, duração, dose e idade de início da utilização de *Cannabis*.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*. Efeitos da *Cannabis sativa*. Neurodegeneração. Efeitos comportamentais. Efeitos neuroquímicos.

Abstract: Marijuana is the most used illicit drug in the world. Despite this, only a small number of studies have investigated the consequences of their use and of the derivatives of *Cannabis sativa* L. to elucidate the consequences of recreational use and its potential therapeutic value. Expected more and better results to fully evaluate the benefits in health, can be obtained from the rational use of the active principles of psychoactive plants. Because of therapeutic properties, based on the use of cannabinoids, studies have been performed in order to show the health problems related to their use: physical, mental and social. This paper aims to conduct a literature about the neurochemical and behavioral effects caused by the use of *Cannabis sativa*. Resorted to the Scielo and PubMed where original and review articles on the subject, with the following key words articles were consulted: *Cannabis sativa*, *Cannabis sativa* effects, neurodegeneration, behavioral and neurochemical effects. There is a growing recognition that cannabis users are impaired in various types of cognitive tests. There is good evidence that long-term use of cannabis results in cognitive deficits that were shown to increase as a function of frequency, duration, dose and age of onset of cannabis use.

Keywords: *Cannabis sativa*. Effect of *Cannabis sativa*. Neurodegeneration. Behavioral effects. Neurochemical effects.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	OBJETIVO	8
3	MÉTODO	9
4	DA CANNABIS AO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE	10
4.1	OS CANABINÓIDES	15
4.1.1	Propriedades Físico-Químicas	16
4.1.1.1	Absorção	17
4.1.1.2	Distribuição.....	18
4.1.1.3	Biotransformação	18
4.1.1.4	Eliminação.....	19
4.2	O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE	20
4.2.1	Receptores Canabinóides	23
4.2.2	Modos de ação dos endocanabinóides	27
4.3	EFEITOS DO CONSUMO DA MACONHA	28
4.3.1	Efeitos Cardiopulmonares	29
4.3.2	Efeitos Sobre Morte Celular	30
4.3.3	Efeitos Mutagênicos	31
4.3.4	Efeito sobre os hormônios sexuais e de reprodução	31
4.3.5	Tolerância e Dependência	32
4.3.6	O Sistema endocanabinóide (SECB) e o Comportamento Alimentar ..	34
4.3.7	Transtornos Alimentares	37
4.3.8	Efeito Antiemético	38
4.3.9	Transtornos do Humor e do Sono	39
4.3.10	Efeito Analgésico	40
4.3.11	Efeitos Agudos sobre a Cognição	41
4.3.12	Emotividade	43
4.3.13	Psicoses	44
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
6	REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

A maconha é uma das plantas mais antigas cultivadas pelos seres humanos. Segundo historiadores, existem indícios da utilização da planta há, pelo menos, 10.000 anos, como forma de tradição milenar, por pessoas habitantes de países dos continentes asiático e africano. A razão para tal uso se deve por conta de suas propriedades psicoativas, bem como suas potencialidades medicinais e nutricionais. Além disso, suas fibras têxteis também são de grande utilidade para a manufatura de tecidos, papéis e cordas. Contudo, a partir da década de 1960, o hábito de fumar a planta intensificou-se em diversos países europeus e americanos, transformando-se em um fenômeno entre a população e sendo bastante incorporado à sociedade capitalista de consumo. Essa incorporação resgatou, reformulou ou restaurou toda uma esfera de saberes e significados sobre a planta, tal como sua história e seus usos, produzindo o que alguns autores chamam de “tradição ultramoderna cannábica” (NERY FILHO, A., *et al.*, 2009; RAYMUNDO, 2007).

Os temores com relação às consequências adversas relativas ao uso da *cannabis* continuam aumentando e isso está muito bem fundamentado, visto que a *cannabis* é a substância ilícita mais utilizada no mundo. Seu uso, geralmente ocorre na adolescência, um período entre a infância e a idade adulta, abrangendo não só a maturação reprodutiva, mas também cognitiva, chave para o desenvolvimento neural e psicossocial (SOLOWIJ, 2010; REALINI, N., *et. al.*, 2009).

Uma característica biológica da adolescência é a remodelação de circuitos corticais e límbicos, o que conduz à aquisição da cognição adulta, as estratégias de tomada de decisão e comportamentos sociais. A remodelação do cérebro adolescente inclui mecanismos como neurogênese, apoptose, crescimento das projeções axonais, mielinização, arborização dendrítica e retração e eliminação de sinapses, muitas vezes resultando em modificações morfológicas do cérebro, tais como a matéria cinzenta, substância branca e volumes ventriculares (REALINI, N., *et. al.*, 2009).

Em 2008, o UNODC estimou que 166 milhões de pessoas (3,9% da população mundial com idade entre 15-64 anos) consumiram maconha. O uso nos EUA ainda é elevado, 40,6% das pessoas com idade acima de 12 anos já experimentaram e 9,4% utilizaram no mês anterior. Tem sido relatado que 23% dos

adolescentes (com idades entre 12-19) já utilizaram a droga ao menos uma vez (REALINI, N., et. al., 2009; OLIVEIRA, 2009).

A utilização da maconha usualmente é intermitente e limitada; apesar disso, estima-se que cerca de 10% dos que a experimentam, tornam-se usuários diários e entre 20% e 30% a utilizam semanalmente. Por ser uma das drogas ilícitas mais utilizadas em todo mundo, justifica-se o aumento das pesquisas em relação ao sistema canabinóide nos últimos 15 anos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2012).

O sistema endocanabinóide desempenha um papel importante na fase da adolescência (fase crítica para o desenvolvimento cerebral), que regula a liberação e ação de diferentes neurotransmissores, influenciando fundamentais processos de desenvolvimento, tais como a proliferação de células neuronais, migração, diferenciação, morfogênese e sinaptogênese. Portanto, um forte estímulo do componente psicoativo da maconha, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), pode levar a alterações neurobiológicas sutis, mas duradouras que podem afetar funções cerebrais (REALINI, N., et. al., 2009; GOWRAN, 2011).

Alguns autores sugerem que os prejuízos causados pela maconha, em razão de seus efeitos nocivos não serem tão evidentes como o de outras drogas, são em alguns casos subestimados. A concentração de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) está 30% maior do que nos últimos 20 anos. Contudo, na última década, iniciou-se um investimento em pesquisas buscando avaliar a dimensão dos efeitos do uso desta droga. Inúmeros estudos têm associado o uso crônico de maconha com o aumento das taxas de ansiedade, depressão, bipolaridade e esquizofrenia (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; 2012; GURURAJAN, 2012).

Alguns desses estudos demonstram que o início do uso é um importante fator de risco. Quanto mais cedo, freqüente e prolongado o uso maior a vulnerabilidade para posteriores problemas. Entre os transtornos psiquiátricos mais comumente associados destacam-se os transtornos psicóticos, transtornos do humor, de ansiedade, déficit de atenção e hiperatividade. O uso crônico da maconha provoca déficits de aprendizagem, diminuição das habilidades mentais, especialmente da atenção e memória, diminuição da capacidade motora e diminuição progressiva da motivação. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE

PSIQUIATRIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2012; RAYMUNDO, 2007).

Revisamos previamente a literatura entre o período do ano de 2005 a 2013, no contexto da similaridade entre os efeitos neuroquímicos e comportamentais em usuários de *cannabis*. Este trabalho irá repaginar nosso conhecimento com informações dos estudos realizados recentemente sobre a função cognitiva em humanos com um foco nos efeitos de uso da *Cannabis*.

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico sobre os efeitos neuroquímicos e comportamentais causados com o uso da *Cannabis sativa*.

3 MÉTODO

Este estudo foi elaborado mediante o levantamento de dados encontrados na literatura já existente. Foram realizadas pesquisas bibliográficas por meio dos livros dispostos no acervo da Biblioteca da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, nas bases de dados da Scielo e PubMed, onde foram consultados artigos originais e de revisão sobre o tema, com as seguintes palavras chaves: *Cannabis sativa*, efeitos da *Cannabis sativa*, neurodegeneração, efeitos comportamentais, neuroquímicos.

4 DA CANNABIS AO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

A *Cannabis sativa*, também conhecida pelo nome de “cânhamo da Índia” ou mais popularmente “maconha”, é um arbusto da família Moraceae, que cresce em diversos locais do mundo, principalmente em regiões de climas tropical e temperado. É um vegetal dióico, pois possui os gêneros masculino e feminino. Após a polinização da planta feminina, a planta masculina usualmente morre. Os produtos derivados da *Cannabis sativa* são conhecidos por diversos outros nomes como *marijuana*, *hashish*, *charas*, *bhanga*, *ganja*, e *sinsemilla*. A resina seca que é extraída das flores das plantas fêmeas apresenta o maior percentual de compostos psicoativos (entre 10% e 20%) é conhecida como *hashish* (haxixe) ou *charas*. No Brasil, os preparados da *Cannabis sativa* são chamados de maconha e sua concentração de compostos psicoativos (canabinóides) depende de fatores genéticos e ambientais, bem como elementos que influenciam na variação do conteúdo psicoativo como, por exemplo, o tempo de cultivo (maturação da planta) e o tratamento da amostra (secagem, estocagem, extração e condições de análise). Nos últimos anos, diversas descobertas acerca da planta foram realizadas, no entanto muitos mitos e incertezas persistem. Um dos mitos bastante enraizados é o de que somente a planta fêmea produz a resina ativa, mas a verdade é que todas as plantas (machos e fêmeas) produzem, aproximadamente, os mesmos montantes de canabinóides e apresentam o mesmo nível de atividade. A certeza de que apenas plantas fêmeas possuem a resina ativa deve-se possivelmente à prática agrícola de remover as plantas-macho das plantações com a finalidade de evitar a fertilização (HONÓRIO, 2005; RAYMUNDO, 2007).

Segundo antigos relatos, a *cannabis* sempre teve grande importância para o comércio e bem-estar das sociedades, de acordo com o professor Ernest L. Abel (1980). Sua fibra tem sido utilizada para a produção de tecidos, papéis, cordas e armas, como o arco e flecha. Além dessas finalidades, a planta também é utilizada em rituais e fins religiosos, bem como a fabricação de remédios e drogas psicoativas para fins lúdicos. As sementes são usadas na produção de sabão, óleo para lamparinas, tintas, alimentos para pássaros e também temperos domésticos. Segundo o professor Abel (1980), o relato mais antigo que se possui acerca do uso da *cannabis* é de aproximadamente 10.000 anos, em Taiwan. Na China, no século II antes de Cristo, a planta também parece ter sido usada para a confecção de roupas,

sapatos e armas e suas propriedades anestésicas também colaboraram para seu uso.

Por conta de suas propriedades psicoativas, a *cannabis* foi, por muito tempo, usada na Índia em rituais e cerimônias religiosas. Sua utilização também foi registrada em documentos na Ásia menor – na Turquia – aproximadamente 1000 anos antes de Cristo. Romanos e gregos documentaram sua eficácia como propriedade medicinal, principalmente como tratamento para dores de ouvido. O potencial comercial e os efeitos psicoativos da *cannabis* também foram aproveitados na Idade Média. No Egito, por volta do século XIII, foi disseminado que seu uso era capaz de alterar o estado mental. Há também registros do uso da *cannabis* como remédio para dores de dente, reumatismos e partos no período medieval da Europa. Sua utilização em rituais de feitiçaria fez com que, no século XV, um decreto papal condenasse a bruxaria bem como o uso da planta que supostamente fazia parte de reuniões satânicas. A real importância da *cannabis* durante a Idade Média e no período de expansão colonial era na fabricação de cordas e velas para navios. A Itália encontrava-se no topo da produção, o que era particularmente importante para a fundação de cidades-estado como por exemplo Viena, que era detentora do poder marítimo (ABEL, 1980).

No princípio do século XX, por volta de 1910, a sociedade científica brasileira passou a publicar artigos em congressos internacionais relatando o comportamento “natural” da população afrodescendente sob os efeitos psicoativos da *cannabis*. Rodrigues Dória e Francisco Iglesias, através de seus artigos e participações em congressos internacionais, afirmavam que os efeitos da *cannabis sativa* causavam degeneração moral, demência, compulsão e vício, e que o uso contínuo causava loucura e psicose podendo transformar seus usuários em assassinos. Os cientistas diziam ainda que os africanos possuíam um comportamento natural caracterizado pela ignorância, má vontade e preguiça para o trabalho também tendo forte tendência a criminalidade (ADIALA, 2006).

Até 1917, era bastante comum encontrar os derivados da planta em tabacarias e farmácias e, até 1930, eram mesmo receitados por médicos e vendidos por herbanários e farmacêuticos. Eram ainda consumidos graças as suas propriedades medicinais, e também em rituais sociais ou cerimônias religiosas derivadas de tradições africanas, indígenas e europeias. Determinados grupos e comunidades tinham cultivos de pequena escala restringindo-se apenas em

produção para subsistência e uso em reuniões sociais. (VIDAL, 2007; ADIALA, 2006).

Com a entrada em vigor do Decreto nº 20.930, de 11 de janeiro de 1932, a *Cannabis* passou a ser uma planta proibida em todo o território nacional, depois de ter sido um dos cultivos mais incentivados do Brasil com a finalidade de produção de fibras têxteis, e de seu uso ser tolerado nas regiões Norte e Nordeste. Mesmo assim, onze anos depois, pesquisas apontavam que uma boa parte da população que, tradicionalmente, fazia o uso da planta nessas regiões ainda desconhecia a proibição e a maconha continuava sendo vendida e consumida, principalmente, entre os mais pobres e a população social e economicamente excluída (FERNANDEZ, 2011; VIDAL, 2007).

Operações de repressão foram realizadas na década de 1970 culminando com os cultivos de grande escala empreendidos por pessoas envolvidas com outros crimes (MOREIRA, 2004).

Mesmo sendo utilizada há séculos com fins recreacionais e medicinais e sendo largamente consumida em todo o mundo, nenhuma outra droga de abuso provoca mais debates do que a maconha. A sua prevalência de uso fica somente atrás do consumo de álcool e de cigarros. A maconha pode produzir vários efeitos subjetivos em humanos: euforia - sentimento de bem-estar descrito como “felicidade”, disforia, sedação, alteração da percepção do tempo, aumento da interferência na atenção seletiva e no tempo de reação, alteração nas funções sensoriais, prejuízo do controle motor, do aprendizado e prejuízo transitório na memória de curto prazo (amnésia), além de efeitos neurovegetativos como boca seca, taquicardia e hipotensão postural. Efeitos adversos incluem crises de ansiedade, ataques de pânico e exacerbação de sintomas psicóticos existentes. (CRIPPA, 2005; SAITO, V. et. al., 2010).

Os efeitos prejudiciais da *cannabis* durante a intoxicação aguda já são reconhecidos há algum tempo e um crescente número de evidências tem indicado que o uso pesado ou por longo período de tempo de *cannabis* acabam em prejuízos definitivos, porém sutis, que permanecem além da fase de intoxicação aguda (SOLOWIJ, 2010; HONÓRIO, 2005).

Vários critérios do uso de *cannabis* e sua relação com o prejuízo cognitivo podem ser verificados ao constatarmos déficits que duram por um período de 24 horas ou mais. As associações entre o desempenho cognitivo e a frequência de uso

de *cannabis* podem apontar um efeito residual da intoxicação aguda ou crônica que se eliminaria possivelmente com a diminuição ou cessação do uso. Relações com a dose de *cannabis* utilizada poderiam representar alterações mais prolongadas do cérebro relacionadas a dose. Associações com a duração do uso acarretam um prejuízo mais duradouro, além daquele resultante de resíduos canabinóides, e que possivelmente cause alterações reais na função do cérebro no longo prazo e gradual neuroadaptação. Existem evidências que a idade do início de uso de *cannabis* está diminuindo e este fator tem recebido bastante atenção em anos recentes. Isto porque a exposição durante o período crítico de neurodesenvolvimento do início da adolescência permite que o cérebro seja mais suscetível ao dano por efeito das drogas (SOLOWIJ, 2010; ALVES, 2012).

A amplitude em que os déficits cognitivos decorrentes da *cannabis* podem ser reversíveis após a supressão do uso não é conclusiva. Uma pesquisa sugere que a função encontra-se recuperada a partir de um mês de abstinência, outra aponta que a recuperação não ocorre após 28 dias de abstinência monitorada e outras afirmam ainda que pode ocorrer apenas a recuperação parcial. Com o recente relato de alterações cerebrais estruturais regionais nos usuários pesados que utilizam *cannabis* a longo prazo, as pesquisas ainda precisam examinar a amplitude em que essas mudanças podem ser reversíveis com a abstinência (SOLOWIJ, 2010; KIRSCH, 2010).

O dano cognitivo em usuários de *cannabis* é mais usualmente constatado na memória, no controle inibitório, na atenção e nas funções executivas. Não existem dúvidas de que o sistema canabinóide endógeno tem um papel crucial nessas funções e que seu abalo pelo uso agudo de *cannabis* é mediado pelo receptor canabinóides (CB1). Atribuições novas e específicas dos diferentes canabinóides da planta *cannabis* [eg. Tetraidrocanabinol (THC) vs. canabidiol (CBD)] estão sendo gradativamente descobertas (SOLOWIJ, 2010; ZUARDI, 2010).

Os efeitos danosos da *Cannabis* podem ser separados em dois grupos: os efeitos do hábito de fumar a planta e os causados pelas principais substâncias isoladas (canabinóides). O fumo habitual da maconha provoca mudanças nas células do trato respiratório e aumenta a ocorrência de câncer de pulmão entre seus usuários. A dependência dos efeitos psicoativos com a cessação do uso é um dos efeitos associados ao longo tempo de exposição aos canabinóides. Agitação, insônia, irritabilidade, náusea e câimbras são alguns dos sintomas da dependência

dos efeitos psicotrópicos da planta. Ao contrário do que diz o senso comum, as pesquisas apontam que na realidade a *Cannabis* não causa uma dependência física (como cocaína, heroína, cafeína e nicotina) e a suspensão de seu uso não gera uma síndrome de abstinência (como o álcool e a heroína). No entanto, seu uso prolongado em certas ocasiões pode causar dependência psicológica e levar ao consumo de outras drogas. O uso indiscriminado é perigoso devido ao fato de a droga possuir poderosas propriedades psicotrópicas e alucinógenas (HONÓRIO, 2005; COULSTON, 2007).

A planta *Cannabis sativa* tem mais de 400 diferentes componentes, sendo que 60 aproximadamente, deles são componentes canabinóides, tais como canabinol e canabicromeno, denominados fitocanabinóides. O principal constituinte psicoativo da *cannabis* é o D⁹-tetrahydrocanabinol (D⁹-THC) – Figura 1, isolado pela primeira vez na década de 60. Sua influência no cérebro é complexa, dose-dependente e parece ser o componente responsável pela indução de sintomas psicóticos em sujeitos vulneráveis, o que é compatível com o efeito de aumentar o efluxo pré-sináptico de dopamina no córtex pré-frontal medial (CRIPPA, 2005; ZUARDI, 2010).

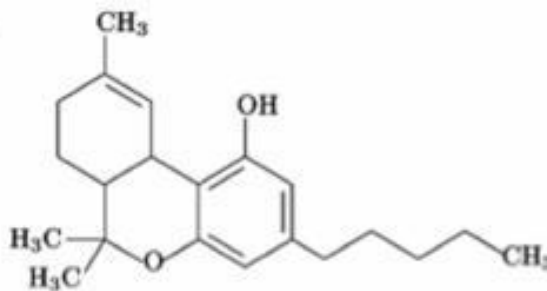


Figura 1. Estrutura química de Δ9-tetra-hidrocanabinol (Δ9-THC).

Fonte: GOWRAN, Aoife. *The Multiplicity of Action of Cannabinoids: Implications for Treating Neurodegeneration*. CNS Neuroscience & Therapeutics, 2011.

Um aumento de interesse acerca do uso terapêutico do D⁹-THC tem ocorrido nos últimos anos tendo sido demonstradas diversas utilidades clínicas, como, por exemplo, para o tratamento de vômito, náusea e dor causados pela quimioterapia, o glaucoma, as doenças cardiovasculares e a perda de apetite em pacientes com AIDS (CRIPPA, 2005).

O D⁹-THC age no sistema canabinóide do cérebro, que aparenta ser modulado por “canabinóides endógenos”. Estes endocanabinóides exercem sua

função através de dois receptores recentemente descobertos: CB¹ – com distribuição no sistema nervoso central e CB² – com distribuição periférica (CRIPPA, 2005).

Na *pars reticulata* da substância negra, cerebelo, hipocampo, estriado e córtex frontal, encontram-se os receptores CB¹ densamente distribuídos, consistentes com os efeitos canabinóides. Tais receptores estão localizados principalmente na pré-sinapse e atuam em diferentes neurotransmissores como por exemplo GABA, glutamato, serotonina, dopamina e noradrenalina, causando assim uma potencialização de suas ações. Estas ações podem influenciar o funcionamento motor, a cognição, a percepção, o apetite, o sono, a neuroproteção, o neurodesenvolvimento e a liberação hormonal (CRIPPA, 2005; NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

A descoberta de receptores canabinóides e de seus ligantes endógenos tornou possível postular a existência de um sistema canabinóide neuromodulatório (CRIPPA, 2005; OLIVEIRA, 2009).

4.1 OS CANABINÓIDES

Os canabinóides são substâncias caracterizadas por uma estrutura carbocíclica com 21 átomos de carbono, geralmente formado por três anéis: um ciclo-hexeno e um tetrahidropiranbenzeno. Na maconha foram identificadas mais de 400 substâncias, das quais mais de 60 são canabinóides. Os três mais abundantes são o delta-9- tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), o canabinol (CBN) e canabidiol (CBD) presente 0,014-21,06 em quantidades de 0,0002-0,350 e 0,03-29,6 mg por grama de planta respectivamente (Figura 2). Em 1964, Mechoulam e Gaoni caracterizaram a estrutura química do principal componente psicoativo da *Cannabis* spp. , o Δ^9 -THC. Este canabinóide tem propriedades lipofílica, o que facilita a sua absorção no corpo e a velocidade resultante do aparecimento dos seus efeitos. O canabinol também possui propriedades psicoativas, porém muito menores do que as descritas para o Δ^9 -THC. O CBN apresenta maior afinidade pelo receptor canabinóide CB2 do que pelo CB1; sua ação sobre o receptor CB2 em esplenócitos (macrófagos do baço) e timócitos (macrófagos do timo) é inibir a adenilato ciclase e reduzir a atividade da proteína quinase A e dos fatores de transcrição dependentes de adenosina cíclico-dependente monofosfato (AMPC). Esta redução implica, a nível genético, uma

diminuição na transcrição de gene para a Interleucina-2 (IL-2), uma proteína que participa da regulação da atividade do sistema imune, o qual poderia contribuir para explicar a capacidade de imunomodulação atribuída aos canabinóides (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009; SCHIER, 2012).

O canabidiol é um composto que não possui propriedades psicoativas, de modo que ainda investigam-se os possíveis efeitos clínicos. Tem-se observado que o tratamento com o canabidiol atenua alguns dos distúrbios psicológicos induzidos por doses elevadas de THC (0,5 mg/kg), tais como ansiedade e pânico. Também se atribuiu ao canabidiol um papel neuroprotetor, devido a sua atuação como antioxidante frente aos efeitos oxidativos produzidos nos neurônios pela liberação excessiva de glutamato (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009; COSTA, 2011).

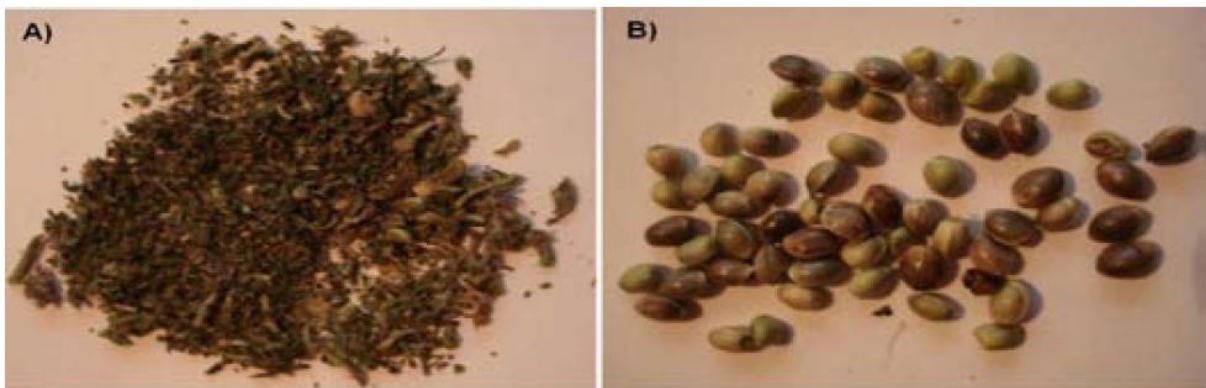


Figura 2. A) folhas e caules secos
Fonte: Revista Biomed 2009; 20:128-153

B) frutos da maconha (Cannabis)

4.1.1 Propriedades Físico-Químicas

Ao contrário de outras substâncias obtidas a partir de plantas, os canabinóides não contêm nitrogênio em sua estrutura e não formam sais. Muitas das suas propriedades farmacológicas e efeitos adversos podem ser atribuídos à sua elevada lipossolubilidade, levando a uma rápida absorção e acumulação na membrana da célula, causando alterações na sua fluidez (RAYMUNDO, 2007; NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

Na verdade, a lipofilicidade de Δ^9 -THC é tão alta que o seu coeficiente de partição em octanol-água é de 600:1 e, pode ser ainda maior. Este canabinóide é sensível ao calor, luz e oxigênio atmosférico, o que pode causar a sua

decomposição lenta para CBN, levando a uma diminuição da sua potência. Sob condições ácidas, o Δ^9 -THC é isomerizado para Δ^8 -THC. Além disso, tem-se observado que a ligação dupla de protonação leva à formação de 9-hidroxi- Δ^9 -THC. Abaixo de pH 4, também ocorre protonação anel pirano, causando a geração de vários canabinóides substituídos e, com importância para a viabilidade da ingestão oral de *Cannabis* spp. (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

4.1.1.1 Absorção

A concentração e a taxa na qual o Δ^9 -THC é absorvido, dependente diretamente da via de administração. Quando fumados, o Δ^9 -THC é rapidamente absorvido pelo sangue a partir de onde é distribuído por todo o corpo. A absorção pode variar de 10-50%, dependendo a profundidade das inspirações e retenção de fumo nos pulmões (30% de Δ^9 -THC é perdida durante a combustão e de 10-20% a fumaça não é inalada ou metabolizada no pulmão). Barnett 1982 relata que, depois de fumar dois cigarros de maconha, cada um com 2 mg da droga, chega-se a uma concentração máxima no plasma de 50 ng/ml. Isto implica que 2 ng/ml é suficiente para produzir o "alto" ou o efeito máximo produzido pelo consumo da maconha. Ainda tem sido relatado que, através da via de inalação, o Δ^9 -THC atinge a concentração máxima de plasma ao longo de um período de 7-10 minutos e no final deste período surgem os efeitos psicológicos e cardiovasculares (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009; OLIVEIRA, 2009).

Se administrado por via oral, a absorção é lenta, irregular e variável entre os indivíduos. A sua biodisponibilidade pode variar de 5-10%, porque é parcialmente destruído pelo suco gástrico e porque sofre metabolismo primário. Os efeitos começam entre 12 minutos e 2 horas após a ingestão, dura de 2-6 horas. As concentrações plasmáticas de Δ^9 -THC alcançada após administração oral modificam-se com a presença de alimentos, principalmente lipídios, aumentando sua absorção a 90-95% (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009; IUVONE, 2009).

Se a administração é feita por via endovenosa as concentrações de Δ^9 -THC imediatamente alcançam seus efeitos psicoativos; oferecendo uma grande vantagem para efeitos quase imediatos (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009; OLIVEIRA, 2009).

4.1.1.2 Distribuição

No sangue, o $\Delta 9$ -THC é altamente ligado às proteínas plasmáticas, de fato, estima-se que, no equilíbrio, apenas 3% desse canabinóide está na forma livre. Cerca de 60% do $\Delta 9$ -THC se liga a lipoproteínas, e cerca de 9% da dose administrada, junta a outras células sanguíneas e albumina, conduzindo assim a sua biodisponibilidade. Ao entrar na circulação sistêmica, o $\Delta 9$ -THC é distribuído rapidamente no corpo, em primeiro lugar aos tecidos irrigados (rim, pulmão, fígado, estômago, baço, coração e cérebro) e, em seguida, se acumula no tecido adiposo. O $\Delta 9$ -THC acumulado no tecido adiposo é lentamente liberado para o sangue, de modo que a remoção completa pode requerer até 30 dias. Além disso, devido à natureza lipofílica do canabinóide, eles atravessam facilmente o produto proveniente da placenta em quantidades consideráveis. Estudos em animais gestantes observaram-se que o produto mostra as concentrações de plasma de cerca de 10% em comparação com as concentrações plasmáticas no grupo controle, que tem sido associados com a deterioração da integridade do produto (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

Quanto à relação entre as concentrações plasmáticas de $\Delta 9$ -THC e seus efeitos neuropsicológicos, ainda não está claro, devido ao modelo de farmacocinética de vários compartimentos, com uma fase de distribuição e queda rápida no plasma (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009; GOWRAN, 2011).

4.1.1.3 Biotransformação

Todos os canabinóides são substratos e P450 oxidases que lidam com menor lipossolubilidade. O $\Delta 9$ -THC sofre hidroxilação em C-11, C-8 e na cadeia de alquilo. No entanto, a C-11 é o local mais comum de hidroxilação em várias espécies, incluindo o homem, hamster, rato e coelho. 11-hidroxi-tetra-hidrocanabinol (11-OH-THC) tem uma eliminação do plasma com tempo de meia-vida de 15-18 horas, e é o principal metabólito ativo de canabinóides. Nos seres humanos, a forma de P450 2C9 é responsável por catalisar a formação do metabólito 11-OH-THC, enquanto a isoforma 3A é responsável pela hidroxilação na posição 8 β (OLIVEIRA, 2009; RANG&DALE, 2011).

Todos os metabolitos produzidos nesta primeira fase, altamente hidroxilados faz com que diminua a sua lipofilicidade, no entanto, outras reações tais como a glucuronidação são necessários para reduzir completamente a solubilidade de gordura (FILHO, 2009).

Na fase 2, os metabólitos são conjugados da droga livre ou metabólitos resultantes da fase 1 com ácido glicurônico. No entanto, a formação de conjugados de cadeia longa, em vez de diminuir, aumenta a lipofilicidade da molécula. De fato, pensa-se que estes compostos lipofílicos são aqueles que permanecem na membrana e que faz com que a substância seja armazenada durante longos períodos de tempo, permitindo assim a posterior confirmação do uso da maconha (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

Outro canabinóide importante é o CBD que, em estudos *in vitro*, têm demonstrado que sofre uma hidroxilação complexa, pois este não pode ocorrer na posição comum, ao menos que sua biotransformação siga um caminho de epoxidação. Em pacientes, o metabolito principal encontrado é o 2 - hidroxí - 3''', 4'', 6'' - tris, nem - CBD - 7 - óico é produzido por um mecanismo desconhecido. A biotransformação do CBD é tão complexo que se conhece cerca de 83 metabólitos relatados até o momento (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

A biotransformação do CBN é mais simples do que a de outros canabinóides, e a reação de 11-hidroxilação é a mais comum, tanto *in vitro* e *in vivo* (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

4.1.1.4 Eliminação

Os metabolitos ativos (11-OH-THC) e inativos (THC-COOH) são eliminados na urina (12%) e nas fezes (68%). THC-COOH é o metabolito predominante na urina, 50% do que é excretada no primeiro dia de administração. Enquanto isso, o Δ 9-THC é reabsorvido nos túbulos renais e não é detectável na urina, no entanto, aparece em outros fluidos biológicos, tais como suor, saliva, cabelo, e até mesmo no leite. Se uma mãe está amamentando e consome dois cigarros por dia, as concentrações de Δ 9-THC no leite será oito vezes maior do que no plasma, o que significa que a criança irá ingerir aproximadamente 0,01-0,1 mg Δ 9-THC por dia, influenciando diretamente o desenvolvimento deste (OLIVEIRA, 2009; NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

4.2 O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

O sistema endocanabinóide é formado pelos receptores, os agonistas endógenos e o aparato bioquímico relacionado encarregado por produzir essas substâncias e finalizar suas ações. O nome desses receptores foram dados pela União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica (*International Union of Basic and Clinical Pharmacology* - IUPHAR), de acordo com sua ordem de descoberta, como receptores CB1 e CB2. O CB1 é responsável pela maioria dos efeitos neurocomportamentais dos canabinóides e está primariamente localizado nos terminais nervosos pré-sinápticos dentro dos sistemas nervosos centrais. O CB2 pode expressar-se nos neurônios e é o principal receptor de canabinóide no sistema imune. Os derivados do ácido araquidônico são os principais agonistas endógenos de CB1 e CB2. O primeiro endocanabinóide caracterizado e apelidado foi a etanolamina araquidonoil sendo chamada de anandamida, do sânscrito *ananda*, que significa “felicidade”. A seguir, o glicerol 2-araquidonoil (2-AG) foi também identificado, acompanhado pela dopamina N-araquidonoil (NADA), o éter glicerol 2-araquidonoil (noladina) e a etanolamina O-araquidonoil, também chamada de virodamina. Os endocanabinóides têm a capacidade de se acoplar a outros receptores além do CB1 e do CB2, por exemplo, ao receptor potencial transitório de vaniloide tipo-1 (TRPV1), antes denominado “receptor de capsaicina” ou “receptor de vaniloide” (VR1), um canal iônico. No sistema nervoso periférico, o TRPV1 é ativado por calor, baixo pH e substância da pimenta malagueta, a capsaicina. Dentro do sistema nervoso central, o TRPV1 é expresso nos terminais nervosos pós-sinápticos e possivelmente é ativado de forma intracelular pela anandamida. Outros exemplos de receptores endocanabinóides são o receptor 55 ligado à proteína G, antes “órfão”, e os receptores ativados pelo proliferador peroxisoma (PPAR). Um sítio alostérico no receptor CB1 foi identificado, o que pode fornecer um alvo interessante para uma futura intervenção farmacológica (SAITO, V. et. al., 2010; OLIVEIRA, 2009).

Os receptores canabinóides são pertencentes à superfamília dos receptores de membrana-ligados-a-proteína G (GPCR; *G-Protein-Coupled-Receptor*). A ativação desses receptores, tipicamente coíbe a adenilatociclase com a consequente abertura dos canais de potássio, o fechamento dos canais de cálcio e a estimulação de proteínas quinases. O CB1 é expresso predominantemente nos neurônios pré-sinápticos e ao mesmo tempo o mais abundante receptor GPCR no

cérebro. Ele também se encontra presente no sistema nervoso periférico. Os agonistas endógenos e os receptores CB1 se expressam em vários outros órgãos da periferia e compreender isso é de fundamental importância para o conhecimento médico. Além disso, atenção especial deve ser dada à sua presença no tecido adiposo. Nas células do sistema imunológico encontram-se os receptores CB2. Existem evidências farmacológicas e fisiológicas que sugerem a existência de outros subtipos de receptores, ainda não clonados (MATOS, G. et. al., 2006).

Os derivados de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, principalmente do ácido araquidônico, são os principais agonistas endógenos dos receptores canabinóides, a anandamida e a 2-AG. Essas substâncias não encontram-se confinadas no SNC, mas atuam também como mediadores locais em muitos tecidos, sendo produzidos por demanda após alterações agudas ou crônicas na homeostase celular (OLIVEIRA, 2009; MATOS, G. et. al., 2006).

Os endocanabinóides têm a função de mensageiros cerebrais retrógrados. Diferentemente da sequência mais comum, o estímulo inicia no neurônio pós-sináptico e a excitação neuronal leva à despolarização e ao influxo de íons cálcio que estimulam várias fosfolipases, dando início a síntese dos endocanabinóides. Esses são liberados na fenda sináptica e se espalham livremente para estimular os receptores CB1 nos terminais pré-sinápticos neuronais. Os endocanabinóides funcionam como mediadores locais de forma parácrina e autócrina, sendo captados por células neuronais por meio de transportadores e metabolizados rapidamente. Em seguida, são hidrolizados pelas enzimas fosfolipase N-acilfosfatidiletalona-seletiva (FAAH) e lipase sn-1-diacilglicerol seletiva. É interessante frisar que os ECB não ficam armazenados nas vesículas lisossômicas, mas são rapidamente sintetizados e liberados para as células, onde e quando forem necessários. Por conta disso, a disponibilidade dos ECB é regulada por captação-degradação. É importante perceber, portanto, que a enzima de degradação da anandamida (FAAH) pode definir maior atividade do sistema quando inativada. Estudos muito recentes demonstraram uma ligação entre um polimorfismo no gene da FAAH e a obesidade em humanos. Seguindo por esta linha de raciocínio, Engeli e cols. mostraram que os endocanabinóides anandamida e 2-AG estão aumentados no plasma de humanos obesos, e seus níveis estão inversamente relacionados com a ação da FAAH. Isto reforça dados em animais que indicam para uma hiperatividade do SECB em estados de obesidade. Jack e cols. apresentaram que a

mesma mutação no gene da FAAH pode estar ligada a um maior risco de uso de drogas ilícitas e alcoolismo, indicando também uma relação entre SECB e abuso e dependência de drogas (MATOS, G. et. al., 2006, COULSTON, 2007).

O SECB tem um importante papel na regulação da secreção hormonal, através da sua ação primária no hipotálamo e direta na hipófise, além de seus efeitos no balanço energético. A expressão dos receptores CB1 e a síntese de ECB nas células hipofisárias, além da capacidade dos ECB em dificultar a secreção de prolactina e de GH e em amplificar a de ACTH, foram recentemente descritos (MATOS, G. et. al., 2006; IUVONE, 2009).

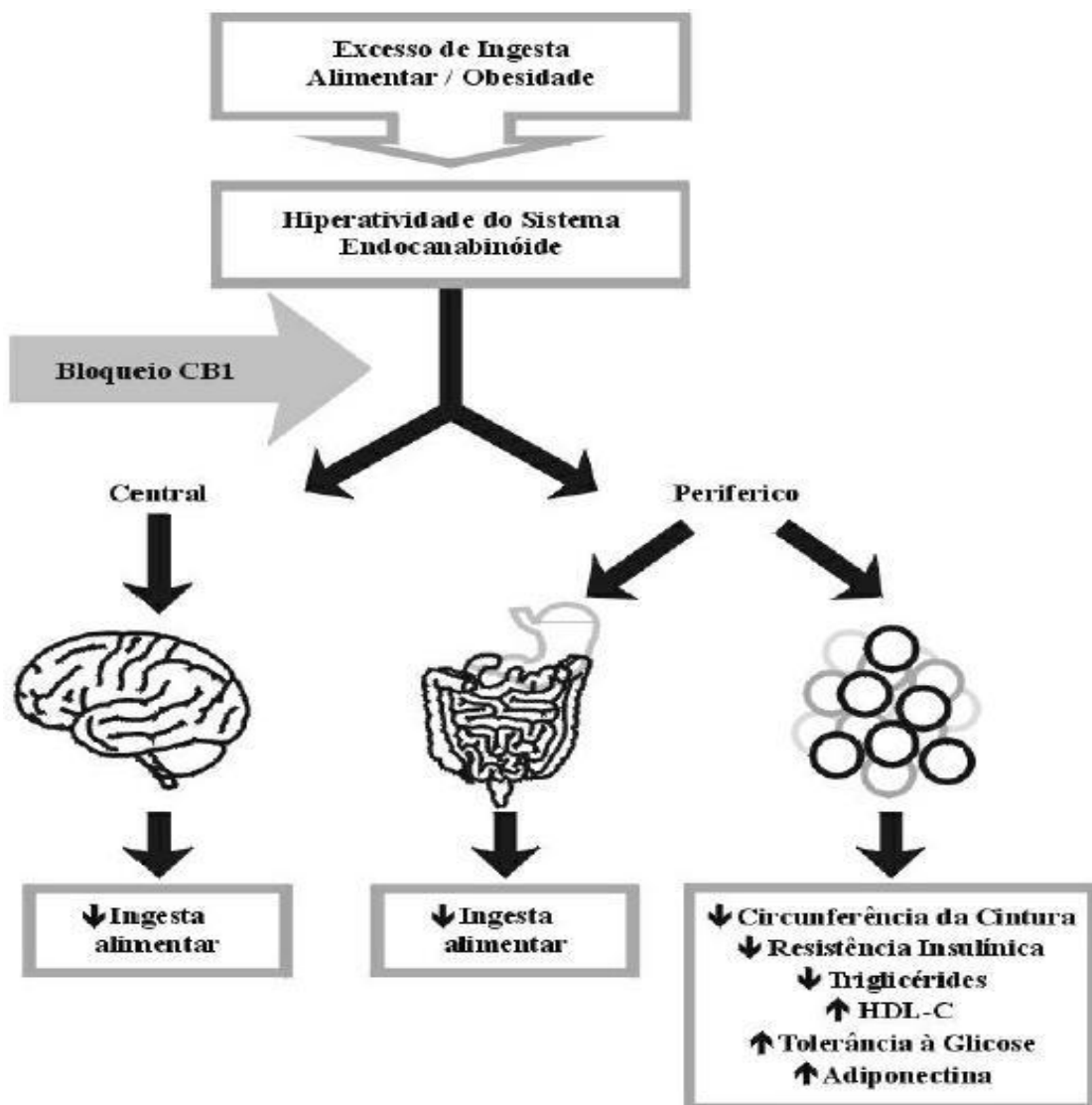


Figura 3. Efeitos do bloqueio do receptor CB1.

Fonte: Sistema Endocanabinóide e Síndrome Metabólica Godoy-Matos et al.

A capacidade em modular o eixo hipotálamohipófise-adrenal e o envolvimento da resposta ao estresse são analisados por estudos que apontam que

os ECB parecem causar efeitos ansiolíticos dose-dependente. De acordo com Matos et. al. (2006)

[...] são capazes de modular a resposta imune e inflamatória e várias funções fisiológicas, como a cardiovascular (alteração da frequência cardíaca e vasodilatação), a respiratória (hiper ou hipoventilação e broncodilatação), a reprodutiva (inibição da secreção de testosterona e relaxamento uterino) e a ocular (diminui a pressão intraocular).

4.2.1 Receptores Canabinóides

A ampla distribuição de receptores canabinóides no corpo sugere que estes desempenham um papel importante na regulação das funções vitais. Os receptores CB1 e CB2 pertencem à família de receptores acoplados a proteína G, especificamente do tipo inibitório, e a sua ativação está diretamente envolvida no controle da neurotransmissão GABAérgica e glutamatérgica se tratando de CB1 e, na modulação do sistema imune e da neuroinflamação, o receptor de canabinóides tipo 2. A localização desses receptores em várias regiões do cérebro influenciam prazer, memória, concentração, percepção sensorial e tempo, e movimento coordenado. Daí o interesse no estudo deste sistema e os múltiplos papéis em que participa (HONÓRIO, 2005).

No decorrer da década de 80 elaborou-se a hipótese de que os compostos canabinóides atuam via um conjunto farmacologicamente distinto de receptores. Até a presente data, dois subtipos de receptores canabinóides foram identificados: CB1 e CB2. Em 1986, Howlett e colaboradores comprovaram que o Δ^9 -THC inibia a enzima intracelular adenilato ciclase e que isto só ocorria na presença de um receptor canabinóide. Crê-se que os dois receptores canabinóides, CB1 e CB2, são os motivadores de muitos efeitos bioquímicos e farmacológicos produzidos pela maioria dos compostos canabinóides. No entanto, ainda não são conhecidas as diferentes funções entre os dois tipos de receptores. Os receptores canabinóides CB1 e CB2 são encontrados em grande quantidade em algumas regiões do cérebro, como ilustra a Figura 4 (HONÓRIO, 2005; SAITO, 2010).

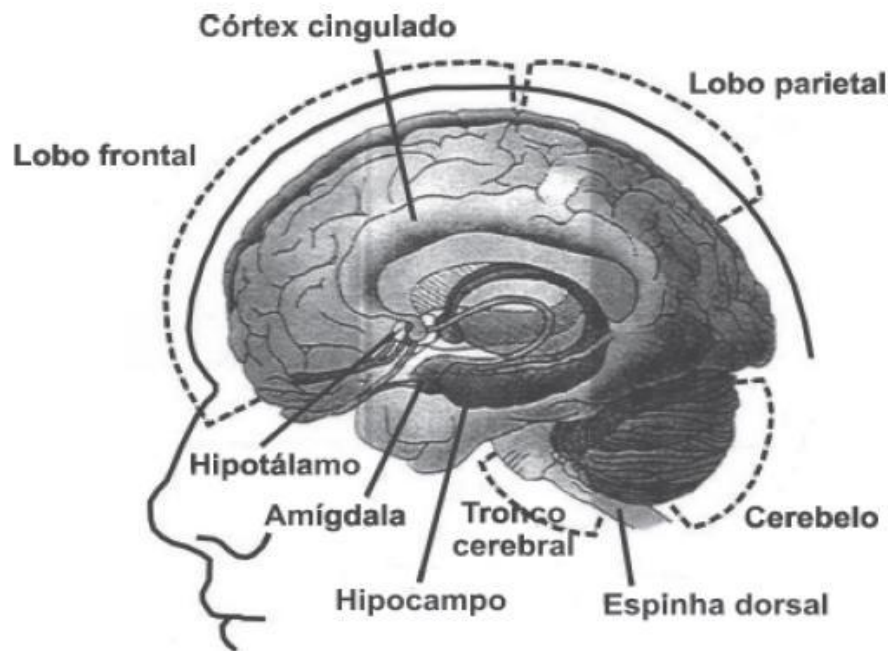


Figura 4. Algumas regiões do cérebro onde os canabinóides atuam.

Fonte: Aspectos Terapêuticos De Compostos Da Planta Cannabis Sativa - Quim. Nova, Vol. 29, N. 2, 318-325, 2006.

O comportamento e a biologia associados às áreas do cérebro ilustradas na Figura 4 são coerentes com os efeitos comportamentais produzidos pelos canabinóides (Tabela 1). Nas células dos gânglios basais, envolvidas nos movimentos de coordenação do corpo, é encontrada a maior quantidade de receptores. No cerebelo, região responsável pela coordenação dos movimentos do corpo; no hipocampo, responsável pela aprendizagem, memória e resposta ao stress e, no córtex cerebral, responsável pelas funções cognitivas, os receptores CB1 também são abundantes. As células do organismo respondem de diversas maneiras quando um ligante interage com o receptor canabinóide (Figura 5). O primeiro passo é a ativação das proteínas-G, as primeiras componentes no processo de transdução de sinais, e isto leva a alterações em vários componentes intercelulares, por ex.: abertura ou bloqueio dos canais de cálcio e potássio, o que causa mudanças nas funções celulares. Os receptores canabinóides estão incluídos na membrana celular, onde estão ligados à enzima adenilato ciclase (AC) e às proteínas-G. Os receptores são estimulados quando interagem com ligantes, tais como anandamida ou Δ^9 -THC, e a partir desta interação, uma série de reações ocorre, incluindo inibição da AC, o que diminui a produção de cAMP (as atividades celulares dependem da enzima

adenosina monofosfato cíclica - cAMP); abertura dos canais de potássio (K⁺), diminuindo a transmissão de sinais e fechamento dos canais de cálcio (Ca²⁺), levando a um decréscimo na liberação de neurotransmissores. Estes canais podem influenciar na comunicação celular. A consequência final da interação com o receptor canabinóide vai depender do tipo de célula, ligante e de outras moléculas que podem disputar pelos sítios de ligação deste receptor. Existem diversos tipos de agonistas para os receptores canabinóides, e estes podem ser divididos de acordo com dois fatores: a força de interação com o receptor canabinóide (esta força determina a dose efetiva do fármaco) e a eficácia, que determina a amplitude máxima do sinal que estas drogas transmitem às células. A força e a eficácia do Δ^9 -THC são moderadamente menores quando comparadas às de alguns canabinóides sintéticos. Na realidade, compostos sintéticos são, normalmente, mais potentes e eficazes que os agonistas endógenos. Como dito anteriormente, os receptores canabinóides CB1 e CB2 são muito similares, mas não tão similares quanto outros membros de muitas famílias de receptores. As discrepâncias entre CB1 e CB2 apontam que deveriam existir substâncias terapêuticas que atuariam somente sobre um ou outro receptor e, assim, estimulariam ou bloqueariam o receptor canabinóide apropriado. Não obstante as diferenças entre os receptores canabinóides CB1 e CB2, a maioria dos compostos canabinóides interage de forma parecida na presença de ambos receptores. A procura por compostos que se liguem a apenas um ou outro receptor canabinóide é uma maneira utilizada há vários anos para alcançar compostos com efeitos medicinais específicos (HONÓRIO, 2005; OLIVEIRA, 2009; COSTA, 2011).

Tabela 1. Regiões do cérebro onde os receptores canabinóides são abundantes ou moderadamente concentrados e as funções associadas a estas áreas.

Regiões do cérebro nas quais os receptores canabinóides são abundantes	
Região do cérebro	Funções associadas à região
Gânglios basais	Controle de movimentos
Cerebelo	Coordenação dos movimentos do corpo
Hipocampo	Aprendizagem, memória, stress
Córtex cerebral	Funções cognitivas
Regiões do cérebro nas quais os receptores canabinóides estão moderadamente concentrados	
Região do cérebro	Funções associadas à região
Hipotálamo	Manutenção do corpo (regulação da temperatura, balanço de sal e água, função reprodutiva)
Amígdala	Resposta Emocional, medo
Espinha Dorsal	Sensação periférica, incluindo dor
Tronco cerebral	Sono, regulação da temperatura, controle motor

Fonte: Aspectos Terapêuticos de Compostos da Planta *Cannabis sativa* - Quim. Nova, Vol. 29, No. 2, 318-325, 2006.

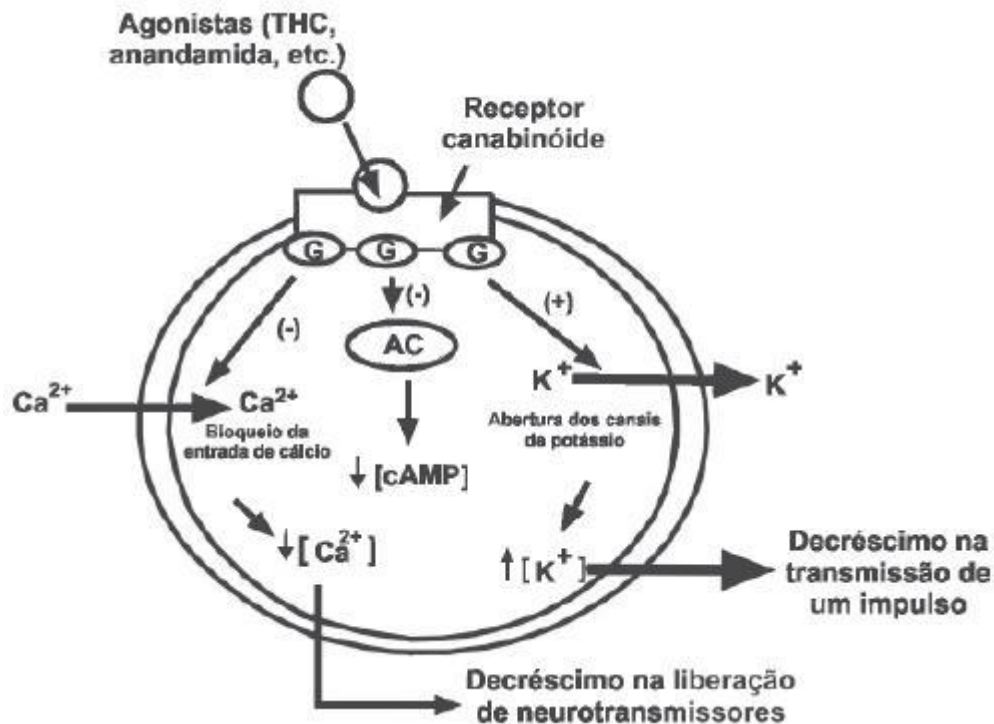


Figura 5. Reações intracelulares que ocorrem quando agonistas interagem com os receptores canabinóides CB1 e CB2.

Fonte: Fonte: Aspectos Terapêuticos De Compostos Da Planta Cannabis Sativa - Quim. Nova, Vol. 29, No. 2, 318-325, 2006.

4.2.2 Modos de ação dos endocanabinóides

Os neurotransmissores clássicos, como a acetilcolina, os aminoácidos (e.g. glutamato, GABA) ou as monoaminas (e.g. dopamina, serotonina), preenchem os seguintes fundamentos: 1) os transmissores são sintetizados nos terminais pré-sinápticos a partir de precursores específicos e depositados em vesículas sinápticas; 2) eles são soltos na fenda sináptica após um influxo de cálcio; 3) existem mecanismos específicos para que finalizem suas ações, incluindo o recolhimento e a decomposição enzimática. Estes fundamentos tornam os endocanabinóides mensageiros atípicos, que ligam a passagem das informações dos terminais pós aos pré-sinápticos de uma forma retrógrada: os endocanabinóides são condensados sob demanda e não são depositados em vesículas. As condensações ocorrem nos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio e a subsequente ativação das fosfolipases que convertem os fosfolipídeos em endocanabinóides. Eles parecem atingir imediatamente a fenda sináptica através da difusão livre ou assistida e se encaixam aos receptores CB1 pré-sinápticos. Através de uma rede complexa de processos de sinalização intracelular, a ativação dos receptores CB1 culmina finalmente em uma diminuição no influxo de cálcio nos terminais axônicos e, assim, na redução da liberação do transmissor. Além da ativação do CB1, a ativação dos receptores TRPV1 pela anandamida leva à despolarização aumentada das membranas pós-sinápticas. Logo, a ativação do CB1 e do TRPV1 parece exercer efeitos contrários (SAITO, 2010).

Bem como no caso dos neurotransmissores clássicos, as ações dos endocanabinóides são restringidas por um processo em duas etapas: internalização e catabolismo. A primeira etapa ainda não está bastante clara, já que existe debate com relação a internalização dos endocanabinóides, se ocorre passivamente por meio da difusão ou por transportadores específicos. Após a internalização, os endocanabinóides passam por uma hidrólise enzimática. Ainda de acordo com Honório (2005)

[...] as principais enzimas responsáveis pela hidrólise da anandamida e da 2-AG são a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e a lipase monoacilglicerol (MGL), respectivamente. É intrigante que os dois endocanabinóides sejam degradados tanto de forma pré-sináptica (2-AG) como pós-sináptica (anandamida). Tanto a FAAH quanto a MGL emergiram como importantes alvos farmacológicos com potencial terapêutico promissor.

A Figura 6 resume os principais “atores” do sistema endocanabinóide.

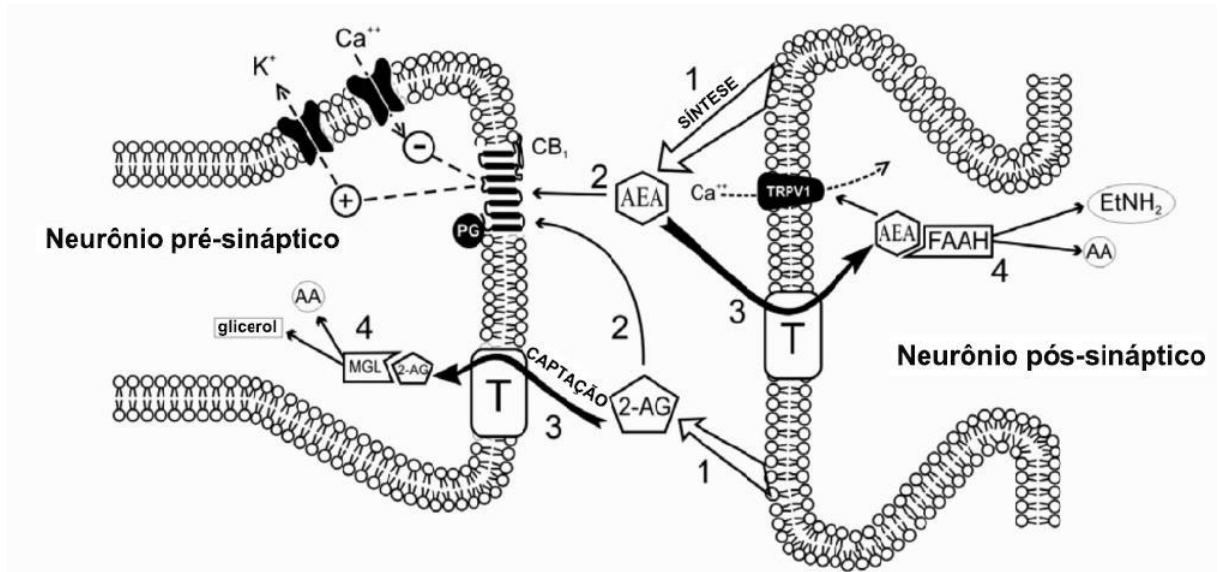


Figura 6. Representação esquemática da ação endocanabinóide. Os endocanabinóides são sintetizados e liberados na membrana dos neurônios pós-sinápticos segundo a demanda após o influxo de cálcio (1). Eles ativam os receptores pré-sinápticos CB₁ e restringem a atividade neural (2). A anandamida e a 2-AG são removidas da fenda sináptica pela captação na pós e pré-sinapse, respectivamente (3). Uma vez dentro dos neurônios, a anandamida acopla-se ao TRPV1 (com consequências opostas às da ativação do CB₁) e passa por hidrólise pela FAAH, ao passo que a 2-AG é hidrolisada pela MGL (4).

Fonte: Revista Brasileira de Psiquiatria, vol 32; Supl I, Maio de 2010.

4.3 EFEITOS DO CONSUMO DA MACONHA

Os efeitos psicoativos das preparações de *Cannabis* spp. variam muito, dependendo da dosagem, modo de preparo, o tipo de planta utilizada, o modo de administração, a personalidade de quem consome e origens culturais e sociais. A característica mais comum de intoxicação por maconha é um estado de "Dreamer", isto é, sonolência e tranquilidade. Muitas vezes, há momentos de clareza que permitem recordar acontecimentos há muito esquecidos, e os pensamentos aparecem em sequências não relacionadas. Altera a percepção de tempo e, por vezes, o espaço afetado. A ingestão de doses elevadas (Δ^9 - THC:0,5 mg/kg), por vezes, provoca alucinações visuais e auditivas. Um exemplo típico é a euforia, excitação e felicidade interior, muitas vezes acompanhada de hilaridade crise. Em alguns casos, pode-se ter uma depressão no final do consumo. Apesar de o comportamento tornar-se impulsivo, é raro o caso de violência (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

Os efeitos causados pela maconha podem afetar vários sistemas do corpo. Menciona-se que alguns minutos de inalação (fumar maconha), o coração começa a bater mais rápido (sistema cardiovascular), os brônquios (sistema respiratório) começam a relaxar, os vasos sanguíneos dilatam, fazendo com que os olhos fiquem vermelhos. Por outro lado, a frequência cardíaca pode aumentar em cerca de 20 a 50 batimentos por minuto. Fumantes de maconha frequentemente relatam boca e garganta seca, às vezes apresentam tremores e mãos frias. Um estudo em seres humanos tem mostrado que o uso crônico da maconha prejudica a memória a curto prazo (interferência de memória susceptíveis e dura alguns minutos), além da capacidade de se concentrar, tal como foi demonstrado quando administrado Δ^9 - THC e anandamida. Este dano diminui quando SR141716A (rimonabant), sugerindo que os receptores CB1 desempenham um papel importante no processo de memória. Além disso, os receptores CB1 são encontrados em alta densidade em neurônios piramidais e de interneurônios contendo glutamato e GABA, presente no hipocampo. O Δ^9 -THC e outros agonistas dos receptores CB1 diminuem a liberação de GABA e glutamato nas sinapses no hipocampo, o que resulta em interferência na potenciação de longa duração (LTP, por sua sigla em Inglês), evento crítico sináptico associados com a retenção de informações obtidas na memória de trabalho. Portanto, este evento está sendo inibido, a memória não será realizada no curto prazo. Este fato é reforçado pelo estudo em camundongos knockout para o receptor CB1 (camundongos knockout e não expressam receptores CB1) que mostra um aumento na LTP e memória de curto prazo. Notavelmente, o Δ^9 -THC também diminui a coordenação motora e equilíbrio de ligação aos receptores CB1 no cerebelo e gânglios da base, que são as regiões do cérebro que regulam o equilíbrio, a postura, a coordenação do movimento e o tempo de reação (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

4.3.1 Efeitos Cardiopulmonares

O uso ocasional da maconha pode causar ardor e sensação na boca e garganta em chamas, e que é muitas vezes acompanhada por uma tosse forte. O fumante de maconha habitual pode ter muitos problemas respiratórios que acompanham fumantes de tabaco, como tosse freqüente, produção de catarro, doenças agudas mais freqüentes no peito, um maior risco de infecção pulmonar e

obstrução das vias aéreas. Eles também são mais propensos a desenvolver câncer do trato respiratório e de pulmão, pois contém substâncias irritantes e cancerígenas como o benzo (e) pireno (1,8 mg/fuma 100 cigarros), benzo (a) pireno (2,9 mg/fume 100 cigarros), benzoantraceno (3,3 ug/fumar cigarros 100) e carbazole (6,5 g/100 fumar cigarros). Num estudo em que a concentração de carboxihemoglobina foi medida antes e após fumar tabaco e maconha, verificou-se que a fumaça da maconha depositada nos pulmões aumenta por 5 vezes a concentração de carboxihemoglobina em relação ao tabaco. A carboxihemoglobina hemoglobina é formada quando entra em contato com o monóxido de carbono, uma vez que a hemoglobina é 218 vezes mais afim pelo monóxido de carbono do que o oxigênio (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009; RAYMUNDO, 2007).

A intoxicação por monóxido de carbono causa anoxia, pois a carboxihemoglobina formada não permite que a hemoglobina se combine com o oxigênio, e não é facilmente liberado para os tecidos. O risco de uma pessoa sofrer um ataque cardíaco na primeira hora após fumar maconha é quatro vezes maior do que fumar tabaco, pois a maconha aumenta a pressão arterial e frequência cardíaca e reduz a capacidade do sangue em transportar oxigênio. Os efeitos adversos da maconha sobre a saúde são devidos ao Δ 9-THC, que prejudica a capacidade do sistema imunológico em combater doenças infecciosas, como demonstradas por vários ensaios *in vitro* e *in vivo* (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2012).

4.3.2 Efeitos Sobre Morte Celular

As experiências *in vivo* demonstraram que a administração sistêmica de Δ 9-THC (1-10 mg/kg) e o agonista sintético dos receptores CB1, WIN55212-2 em ratos recém-nascidos induz efeito neurodegenerativo no cérebro, como foi administrada isoladamente. Porém, quando combinada com uma dose de etanol (3 mg/ kg), o efeito pró-apoptótica, que é comum, é aumentada por consumo de etanol. Além disso, também tem sido demonstrado que os ratos knockout filhotes CB1 não sofrem apoptose quando administrado etanol, sugerindo, assim, que o sistema endocanabinóide influencia o sistema gabaérgico, envolvido na ação do etanol. Se a maconha por si só não produz a apoptose, este efeito é comum devido ao consumo

desta planta geralmente estar acompanhado pelo consumo de álcool, portanto, é assim que atribui-se alta toxicidade para *Cannabis* spp. (RANG&DALE, 2011; NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

4.3.3 Efeitos Mutagênicos

Para fumar maconha, uma grande quantidade de frações aromáticas polinucleares condensadas são formadas sendo que, são caracterizados por terem três ou mais anéis aromáticos. Estas estruturas estão diretamente envolvidas na geração de mutagênese, tais como o benzopireno, e está presente numa concentração superior a 70% nos derivados do tabaco, daí então o maior risco de mutagênese. Há estudos que demonstraram que o uso da maconha, particularmente quando inalado, causa mutagênese em maior número do que ao fumar tabaco. Busch et al., em 1979, demonstrou, por meio de bioensaios em microssomas de cepas de *Salmonella*, que a fumaça da maconha induzia mutagênese, e que a ação mutagênica destes condensados depende da ação das enzimas hepáticas (RANG&DALE, 2011; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2012).

Tem sido mostrado que o efeito observado nestas cepas e outras cepas de *Salmonella typhimurium*, requer ativação metabólica das enzimas hepáticas, e que a administração de extratos de *cannabis* e tabaco clorados e metilados não se observa a ativação destas enzimas e não existe mutagênese. Isto pode ser devido a quantidade de nitrogênio destes produtos, portanto, poderiam ser tomados como bases nitrogenadas e ocasionar mutagênese (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

4.3.4 Efeito sobre os hormônios sexuais e de reprodução

Em um estudo realizado com 20 (vinte) consumidores crônicos masculinos de maconha, foi relatado que os níveis sanguíneos do hormônio testosterona foram 56% abaixo dos níveis normais. Além disso, alguns pacientes relataram contagens baixas de espermatozoides. Portanto, considera-se que a maconha

prejudica a função sexual masculina e possivelmente pode levar à impotência sexual (NORBERG, 2013).

Em mulheres têm-se mostrado anormalidades no ciclo menstrual e diminuições transitórias nos níveis de prolactina, mas não há dados que ligam o uso da maconha com a infertilidade (NORBERG, 2013; RAYMUNDO, 2007; OLIVEIRA, 2009)

O $\Delta 9$ -THC pode interagir com os receptores de estrogênio, uma vez que tem sido demonstrado que a administração intraperitoneal de fumaça do fumo de maconha (10-20 mg/kg) em ratas, leva a desregulação do ciclo de reprodução. Além disso, os estudos demonstraram que $\Delta 9$ -THC compete com a ligação do estradiol ao receptor de estrogênio no citosol do útero de rata (FILHO, 2009).

Os efeitos induzidos pela maconha são diferentes e enquanto muitos não são considerados tóxicos por outros autores, consideramos oportuno mencioná-los como tal, pois eles podem dar origem a danos no organismo (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009; RANG&DALE, 2011).

4.3.5 Tolerância e Dependência

A dependência é definida pela OMS como “um estado de intoxicação crônica periódica ou produzido pelo consumo repetido de uma droga natural ou sintética, caracterizado pelo desejo dominante em utilizar a droga e para obter por qualquer meio”. Alguns autores têm proposto que a maconha não induz dependência física em humanos, enquanto outros descrevem o aparecimento de alguns sinais de abstinência em usuários crônicos. Estes sinais incluem irritabilidade, agitação, nervosismo, perda de apetite, perda de peso, insônia, tremor e aumento da temperatura corporal (RANG&DALE, 2011).

Em testes psicológicos, os indivíduos apresentam um aumento da agressividade, ele alcança o pico máximo cerca de uma semana depois ter usado a droga pela última vez. No entanto, deve-se ressaltar que esta crise de abstinência se observa apenas em pessoas que fumam cronicamente maconha e interrompem de repente. Na verdade, sintomas ou sinais de retirada não são característicos de populações clínicas (RAYMUNDO, 2007).

Na maioria das espécies, entre as quais podemos citar pombos, cães, macacos e roedores, a administração crônica de agonistas dos receptores CB1

induz tolerância (dessensibilização do receptor branco) para os principais efeitos farmacológicos, tais como a antinocicepção, locomoção, hipotermia, catalepsia, supressão comportamental operacional, do trânsito gastrointestinal, o peso corporal, a atividade cardiovascular, atividade anticonvulsiva e ataxia. Tem sido demonstrado que a tolerância induzida em ratinhos $\Delta 9$ - THC é um efeito rápido, que ocorre mais frequentemente durante a terceira administração de 10 mg/kg por via subcutânea, atingindo o seu nível máximo, quando um tratamento a curto prazo é executado (KATZUNG, 2006; NEGRATO, 2009).

Muitas vezes, quando falamos de tolerância queremos dizer alterando os mecanismos farmacocinéticos tais como a absorção, distribuição, biotransformação e excreção, no entanto, a tolerância a eventos farmacodinâmicos $\Delta 9$ - THC são aqueles que estão mais envolvidos. Assim, foi proposto que existe uma diminuição na densidade de receptores CB1 e o ARNm destes, como tem sido demonstrado por estudos de hibridação. Esta diminuição dos alvos farmacológicos de $\Delta 9$ -THC seria responsável pelo aumento contínuo nas doses utilizadas por usuários de maconha (OLIVEIRA, 2009; GURURAJAN, 2012).

Há evidências comportamentais que os canabinóides podem induzir dependência, que pode ser devido a um efeito de impulsionar associado com a liberação de dopamina no núcleo *accumbens*, pela ativação de receptores CB1 localizados nesta área. Os efeitos (urticária, piloereção, diarreia, hipertermia e postura anormal) que ocorrem em roedores são muito semelhantes aos sintomas de abstinência. Em várias experiências, determinou-se que após uma exposição crônica ao agonista do receptor CB1, a administração do antagonista específico SR141716A induz sintomas semelhantes (como piloereção, hipertermia) aos apresentados na crise de abstinência (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009, OLIVEIRA, 2009).

O sistema dopaminérgico mesolímbico-cortical está envolvido com as conseqüências aversivas da síndrome de abstinência de canabinóides em ratos, produzindo mudanças nos neurônios dopaminérgicos localizados na área tegmental ventral que se projetam para o núcleo *accumbens*. Isto poderia explicar a redução da atividade eletrofisiológica nestes neurônios. Além disso, demonstrou-se, em ratos knockout para o receptor de CB1, que o uso crônico da maconha altera as propriedades motivacionais de canabinóides próprios e outras drogas de abuso. No entanto, se faz necessário levar em consideração que os roedores necessitam de altas doses de $\Delta 9$ - THC e que os estudos de tolerância, dependência e abstinência

devem continuar para determinar os verdadeiros efeitos que podem apresentar (FERNANDEZ, 2011; NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

4.3.6 O Sistema endocanabinóide (SECB) e o Comportamento Alimentar

No homem, é atestado o efeito do uso recreacional da *Cannabis*, levando a procura por alimentos, notadamente alimentos degustativos (este efeito é popularmente chamado de “larica”). O uso de canabinóides para alívio de náuseas em pacientes com doenças compulsivas e anorexia, indicam um papel deste sistema na modulação do apetite. Esta relação parece se comprovar, ao se demonstrar que os endocanabinóides e o receptor CB1 estão presentes em altas concentrações em áreas hipotalâmicas que abrangem o controle alimentar como a dorsomedial, a ventromedial, a lateral, os núcleos arqueados e os paraventriculares (RAYMUNDO, 2007; IUVONE, 2009).

Uma relevante característica do sistema endocanabinóide é o fato de agir apenas quando necessário e funciona para reparar ou modular a função de outros mediadores. Certamente, pela abundância no SNC, os neurotransmissores são os principais concorrentes à sua interação. Localizados próximos aos receptores CB1, encontram-se diversos sítios de produção de neurotransmissores relacionados ao comportamento alimentar, como CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*), MCH (*Melanin Concentrating Hormone*), CART (*Cocaine-Amphetamine Related Transcript*) e a prépró-orexina. Existem, ainda, provas de uma relação funcional entre o SECB e o neuropeptídeo Y, a melanocortina, o GLP-1 e a grelina (SAITO, 2010; OLIVEIRA, 2009; SOLOWIJ, 2010).

Os experimentos com animais de laboratório confirmam a intrínseca relação entre o SECB e a ingesta alimentar. Por exemplo, a restrição alimentar eleva os níveis hipotalâmicos dos ECB, que reduzem quando os animais são alimentados. De outra maneira, a administração central e periférica de anandamida (AEA) eleva a ingesta alimentar em roedores. Jamshidi e cols. injetaram anandamida no hipotálamo de ratos pré-saciados e observaram um aumento significativo da ingesta alimentar após três horas do procedimento. Curiosamente, os níveis de anandamida estão elevados em modelos clássicos de obesidade animal, como nos camundongos db/db, apesar desses animais serem hiperfágicos. Já a leptina, quando administrada agudamente a ratos normais ou ob/ob, promoveu diminuição dos níveis

hipotalâmicos de AEA e 2-AG, apontando efeito na redução da ingestão alimentar. Torna-se possível, desta maneira, que uma deficiência da sinalização da leptina proporcionaria o aumento dos níveis de EC e que, na obesidade, este sistema estaria hiperativo. O SECB e a leptina fazem parte do sistema homeostático que regula a ingestão alimentar e o peso corporal. Isto parece se confirmar em humanos, como ficou demonstrado por Di Marzo e cols.. Uma relação inversa entre a anandamida e a leptina em mulheres com peso normal foi demonstrada por Monteleone e cols.. O mesmo ocorreu em mulheres anoréticas, que exibiram baixos níveis de leptina e, provavelmente como consequência desta deficiência, níveis elevados de AEA (mas não de 2-AG). Isto poderia ser interpretado como uma tentativa de adaptação à restrição da ingesta causada pela redução de leptina na anorexia nervosa, mesmo com os fatores psicológicos parecendo ser superiores aos biológicos (OLIVEIRA, 2009; VIDAL, 2007; RAYMUNDO, 2007).

Os receptores CB1 encontram-se presentes no trato gastrointestinal, nos mesmos locais onde se expressam peptídeos envolvidos no controle alimentar, apontando um possível papel do SECB na modulação da alimentação por meio de uma sinalização intestino-cérebro. Outros estudos já comprovaram que o jejum eleva os níveis de anandamida no intestino delgado, o que teria ligação ao estímulo da ingesta alimentar. A grelina é um peptídeo sintetizado pela mucosa do fundo gástrico, que atua como um potente orexígeno, sinalizando o princípio da alimentação. Cani e cols. demonstraram que a administração do Rimonabant, antagonista do receptor CB1, inibiu a ingesta alimentar nos ratos em jejum, o que se associou a diminuição significativa dos níveis de grelina. Estes resultados sugerem uma função do SECB na regulação da síntese de peptídeos gastrointestinais orexígenos (RANG&DALE, 2011; ZUARDI, 2010).

Uma maneira de demonstrar o papel do SECB no controle do balanço energético é a sua inativação. Isto pode ser feito usando um antagonista CB1 específico ou inativando geneticamente o seu principal receptor (CB1). Assim, foi demonstrado que camundongos nocauteados para o gene do receptor CB1 diminuem significativamente a ingesta alimentar. É interessante que ajustando a ingestão alimentar dos dois grupos, estes autores demonstraram que, ainda assim, os animais KO pesavam menos que os controles. Fato mais curioso, submetidos a estudo de composição corporal com Ressonância Nuclear Magnética, os animais KO apresentavam reduzido percentual de gordura corporal. Estes dados sugerem que a

inativação do sistema reduz o peso corporal não só pelo controle da ingestão alimentar, mas, também periféricamente, reduzindo a lipogênese (CRIPPA, 2005).

Um antagonista seletivo do receptor CB1, chamado de Rimonabant, foi aprimorado após um melhor entendimento do SECB. Estudos com o Rimonabant demonstram uma alta redução na procura por alimentos degustativos (doces, por exemplo) em animais alimentados *ad libitum* ou uma diminuição no consumo, de pequena duração, em animais sob restrição alimentar. Num modelo de obesidade animal mais parecido com a obesidade humana, animais submetidos a uma dieta rica em gordura quando tratados cronicamente com Rimonabant, reduziram a ingestão alimentar e perderam peso significativamente. Quando administrado para animais nocauteados para o receptor CB1, o medicamento não fez qualquer efeito, atestando que sua ação na regulação do apetite se faz via sistema endocanabinóide. Num estudo posterior, o mesmo grupo de autores demonstrou que animais KO para o receptor CB1 se mostraram resistentes em ganhar peso sob uma dieta rica em lipídios. Em confirmação aos experimentos de Cota e cols., os animais nocauteados para o gene do receptor CB1 mostravam uma formação corporal com menor percentual de gordura (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

Jbilo e cols. são, talvez, responsáveis por uma série de recentes experimentos importantes para elucidar os mecanismos de controle do peso pelo SECB. Estes autores demonstraram, no mesmo modelo de obesidade induzida por dieta e tratados com Rimonabant ou placebo, que o tecido adiposo branco (WAT) e o tecido adiposo marrom (BAT) lombar eram 64% e 46% menor ($p < 0,001$) nos animais tratados com Rimonabant quando comparados ao placebo. Além disso, a diferença na média do diâmetro do adipócito era 57% menor e a capacidade de estocagem de gordura estimada era 90% menor no grupo tratado com Rimonabant (estas diferenças não eram explicadas pela ingestão alimentar, já que apenas no início da experiência houve redução da ingesta). Através da observação de uma série de genes pela técnica do chip de DNA, ficou claro que o Rimonabant induziu genes em exata oposição aos efeitos da dieta hiperlipídica e em semelhança ao modelo do nocaute do receptor CB1. A cascata de modulação destes genes auxiliava a indução de genes que através da β -oxidação de ácidos graxos e do ciclo dos ácidos tricarbóxicos/TCA expandem a lipólise, o gasto energético (através dos ciclos fúteis ou dos substratos) e regulam a homeostase da glicose. Estas alterações

corroboraram para uma redução do estado inflamatório induzido pela obesidade. (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

Estas informações sugerem que o sistema ECB atua na ingestão alimentar de duas formas no SNC: 1) via sistema mesolímbico, fortalecendo e estimulando a procura por alimentos com capacidade de proporcionar mais prazer, e 2) via hipotálamo, agindo “sob demanda” para levar ao apetite, modulando ou regulando substâncias orexígenas ou anorexígenas quando de uma restrição alimentar. Além disso, as suas ações abrangem a periferia, através do eixo enteral-SNC. Talvez mais importante é sua ação no tecido adiposo, pois controla a lipogênese, sendo importante para o controle do peso e para as modificações metabólicas conseqüentes (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009; ALVES, 2012).

O fato de os receptores ECB não estarem presos apenas ao SNC, mas disseminados em vários outros tecidos, torna mais coerente o conceito de estresse e de mecanismos para restabelecimento da homeostase. É importante observar que, além do aumento da oferta de alimentos e do sedentarismo, o estresse crônico auxilia na explicação do papel do ambiente na gênese da obesidade. Neste caso, condições de estresse crônico levariam a uma hiperestimulação da síntese de ECB. Os estudos com a atividade da FAAH em humanos indicam também que a hiperatividade do SECB depende de uma menor decomposição, resultando em hiperativação permanente dos receptores CB1. Isto contribui para manter a obesidade e conseqüentemente adquirir a síndrome metabólica (MATOS, G. et. al., 2006).

4.3.7 Transtornos Alimentares

Em roedores os níveis de endocanabinóides 2-AG aumentam a sua concentração após 18 horas de privação de alimento, e depois de diminuir o consumo da mesma. O significado fisiológico desta mudança é clara, lembrando que os canabinóides atuam como mediadores locais proorexigênicos (indutores de apetite). Esta característica é muito importante, uma vez que os roedores submetidos a dietas prolongadas exibem também uma redução nos níveis de 2-AG, possivelmente para enfrentar a falta de alimentos, para permitir usar das reservas lipídicas energéticas. Em contraste, os roedores obesos com má sinalização leptínica apresentam níveis mais elevados de endocanabinóides no hipotálamo, que

atuam diretamente sobre o centro da saciedade e do apetite, contribuindo assim para a hiperfagia e, por conseguinte, levando à obesidade. Em humanos, os níveis sanguíneos de endocanabinóides são mais elevados em mulheres obesas com distúrbios alimentares e alcoolismo, possivelmente porque os endocanabinóides escapam da ação inibitória da leptina. Portanto, as alterações nos níveis de endocanabinóides parecem representar tanto induzir uma resposta adaptativa à ingestão alimentos (ou para enfrentar a falta dela), ou um mecanismo orexígeno interrompido envolvido em hiperfagia. O conhecimento deste regulamento sobre a ingestão de alimentos sugere que o sistema endocanabinóide é um alvo da droga útil no tratamento contra a obesidade, como sugerido por Di Marzo, em 2008, que propôs o receptor antagonista CB1, o rimonabanto e taranabant, como novos fármacos anti-obesidade (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009; NEGRATO, 2009; RANG&DALE, 2011).

4.3.8 Efeito Antiemético

O vômito induzido por quimioterapia (VIQ) é um dos efeitos secundários mais comuns e debilitantes. Apesar da extensa pesquisa da origem de VIQ, muito ainda há de ser descrito. A cisplatina (CIS) e drogas afins quimioterápicas produzem duas fases eméticas em pacientes com câncer com vômitos agudos começando após 24 horas de pós- infusão CIS (fase aguda ou imediata), após um período de silêncio de um a vários dias, e, finalmente, um segundo período de vômitos que ocorre 2-7 dias após a infusão de CIS (fase tardia). Vômitos produzidos por estes agentes quimioterapêuticos provoca muitas pessoas a abandonarem o tratamento, aumentando assim a gravidade do câncer. Na aplicação clínica limitada, canabinóides agem como anti-eméticos contra a fase aguda e retardada de VIQ, mesmo o efeito anti-emético de canabinóides exógenos parecem melhorar quando combinada com anti-eméticos convencionais, tais como a metoclopramida, o lorazepam, entre outros. No entanto, os aspectos mecânicos de vômitos e ação antiemética de canabinóides ainda devem ser esclarecidas. Em animais, o Δ^9 -THC e ligantes relacionados atuam como potentes anti-eméticos de largo espectro. Num modelo animal de vômitos induzidos 5-hidroxitriptamina-precursor de 5-hidroxitriptofano (5-HTP), um agonista indireto de vômitos 5-HT₃ de indução, Darmani em 2002 demonstra que a Δ^9 -THC reduz a frequência de vômitos. Os

resultados mostram que Δ 9-THC pré provavelmente atua pós-sinapticamente para atenuar ou emese provocada pela ativação direta ou indireta dos receptores 5-HT₃. É ainda demonstrado que Δ 9-THC impede a ação emética de 5-HTP através da ativação de receptores CB₁, e que, quando se utiliza este antagonista do receptor canabinóide SR141716A, a ação antiemética de Δ 9-THC é compensado severamente. Enquanto isso, Somoneau em 2003 demonstra que o agonismo de canabinóide WIN55212-2 para evitar vômitos induzidos pela administração morfina, um agonista de opióide. Este estudo demonstra mais uma vez que o receptor responsável pela ação anti-emética é o receptor CB₁, desde o AM251, antagonista específico deste receptor e previne o efeito anti-emético, mas não o antagonista do receptor de AM630, CB₂. Estes resultados conduzem à assunção de que o efeito anti-emético de canabinóides está localizado no centro, como os receptores CB₁ são encontradas predominantemente na formação reticular lateral do bolbo, centro vômitos cerebral (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009; RAYMUNDO, 2007; OLIVEIRA, 2009).

4.3.9 Transtornos do Humor e do Sono

A *Cannabis* spp. tem sido utilizada no tratamento de depressão, ansiedade e distúrbios do sono. Um dos primeiros usos da maconha recomendado na medicina ocidental era no tratamento da depressão e melancolia, antes da descoberta de medicamentos antidepressivos atuais, maconha foi utilizado desta forma até o primeiro semestre do ano de 1920. No entanto, poucos estudos clínicos com Δ 9-THC ou nabilone (um CB₁ agonista) para o tratamento da depressão ou ansiedade tiveram resultados não específicos. Embora alguns pacientes relatam melhorias em seu humor, outros descrevem efeitos físicos desagradáveis. Em vez de aliviar a ansiedade, o efeito agudo da maconha pode levar à ansiedade e pânico, particularmente àqueles que não tiveram contato prévio com a planta. Mas alguns pacientes deprimidos relatam grandes benefícios da *Cannabis* spp. Este fala sobre a crescente necessidade de desenvolver mais e melhores medicamentos com características canabinóides semelhantes, mas que possuam propriedades psicotrópicas da maconha. Em estudos de laboratório, o Δ 9-THC administrado oralmente em doses de 10-30 mg/kg tem mostrado um aumento do sono profundo, mas, ao mesmo tempo que os outros hipnóticos, há uma diminuição de sono REM

(movimento rápido dos olhos). Após tratamento repetido com altas doses de $\Delta 9$ -THC, existe evidência de um certo grau de ressaca na manhã após o tratamento e um aumento na quantidade de sono REM. O $\Delta 9$ -THC não parece oferecer qualquer vantagem sobre os hipnóticos existentes, além de ter a desvantagem de causar intoxicação antes de deitar. Este é um exemplo claro de que o uso de *Cannabis* spp. torna-se obsoletos devido ao desenvolvimento de novos medicamentos, antidepressivos como o Prozac (cloridrato de fluoxetina), ansiolíticos e hipnóticos, como Valium (diazepam) e Zopiclone (REALINI, 2009; HONÓRIO, 2005; RANG&DALE, 2011).

4.3.10 Efeito Analgésico

A dor é talvez o mais comum de todos os sintomas em muitos processos patológicos, que necessita de tratamento farmacológico. Analgésicos disponíveis, alguns mais recente de idade e outros em terapêutica, são eficazes na maioria dos casos, no entanto, ainda existem muitos pacientes cuja dor não diminui, tanto a dor inflamatória nociceptiva ou dor neuropática, tais como a dor do câncer (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, 2009).

Os receptores CB1 e CB2 foram originalmente descritos em células imunitárias e plantas, respectivamente neurônios, mas não há evidência de expressão em neurônios sensoriais primários de tipo que tem sido associada com os receptores dos canabinóides em processos de nocicepção. Há evidências de que o $\Delta 9$ -THC e canabinóides previnem a transmissão da dor quando administrados diretamente na medula espinhal, tronco cerebral ou o tálamo, para além da dor se induz a liberação de anandamida na zona cinzenta periaquedutal, uma região de modulação da dor, o que sugere que o sistema endocanabinóide desempenha um papel importante na modulação da dor (GURURAJAN, 2012; COSTA, 2011; ALVES, 2012)

Muitos canabinóides têm propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, demonstrados em modelos animais e observação clínica. Ibrahim relata em 2005 e da Fonseca Pacheco em 2008, evidências de que os efeitos antinociceptivos de canabinóides ocorrem envolvendo a ativação do sistema opióide e vice-versa. Além disso, foi demonstrado que os agonistas dos receptores CB aumentam o efeito dos agonistas do receptor μ de opiáceos, em uma variedade de modelos para analgesia,

demonstrando, assim, a ação analgésica dos endocanabinóides. Foi confirmado que a ativação dos receptores de canabinóides aumentam o efeito analgésico dos AINEs, com destaque para a possibilidade de um novo tratamento que envolve ambos os tipos de drogas para conseguir melhorar a sua ação farmacológica. Em outros ensaios, o $\Delta 9$ -THC mostrou um efeito analgésico de dor causada pelo câncer e dor na medula espinhal, semelhante ao produzido por codeína e outros analgésicos menos potentes. Além disso, estudos clínicos em pacientes com dor pós-operatória demonstrou alívio significativo quando tratada com um canabinóide sintético, em comparação com placebo (SOLOWIJ, 2010; REALINI, N., et. al., 2009).

Vale ressaltar que o efeito analgésico foi considerado inseparável do efeito psicomimético; no entanto, existem alguns detalhes que não têm propriedades analgésicas canabinóides psicoativas. Assim, a CDB, um canabinóide não-psicoativo, tem um potente efeito analgésico, mas limitada por um efeito que atinge um efeito analgésico máximo e não aumentar a maior dose. Além disso, dois canabinóides sintéticos em fase de pesquisa animal, o $\Delta 8$ -THC-11oico e o (-)- HU - 210, os efeitos precisam ser desvinculados, o analgésico e o psicomimético, o que melhora o seu perfil terapêutico. No entanto, apesar do grande número de estudos sobre a atividade analgésica dos canabinóides, uma investigação mais profunda de seu efeito analgésico na dor crônica e efeito pós-operatório se fazem necessário para a realização de ensaios clínicos controlados bem como a busca de novos compostos desprovidos de efeitos psicomiméticos (RANG&DALE, 2011; OLIVEIRA, 2009).

4.3.11 Efeitos Agudos sobre a Cognição

No decorrer da intoxicação aguda, a *cannabis* induz distorções perceptuais e atrapalha a memória e a concentração. (FILHO, 2009; ZUARDI, 2010). Uma série de processos da atenção está prejudicada agudamente pelo uso de *cannabis*. O desempenho afetado em tarefas de desempenho contínuo, em tarefas de atenção seletiva, focadas e divididas, assim como na memória sensorial pré-atencional, foi demonstrado subsequentemente a doses aguda de *cannabis* (THC ou extrato de *cannabis*) em humanos. Em alguns estudos notou-se que a dose está relacionada com o desempenho afetado (em termos de exatidão), índices elevados de erros além do tempo de reação mais lento. Usuários regulares podem gerar

tolerância a alguns dos resultados agudos da *cannabis*. Ramaekers et al. encontraram performance prejudicada em uma tarefa de atenção dividida após uma dose de 500µg/ kg de THC apenas em usuários ocasionais porém, tanto usuários ocasionais como pesados exibiram déficits de controle da inibição em uma tarefa “*Stop Signal*” (SOLOWIJ, 2010; REALINI, N., et. al., 2009).

Os prejuízos mais intensos associados ao uso agudo de *cannabis* são talvez os déficits no aprendizado e na memória verbais. Uma revisão recente dos efeitos agudos da *cannabis* com relação a função da memória, ressaltou o prejuízo na rememoração imediata e tardia livre de informação. Já em outro estudo descreveu-se evidências das dificuldades na manipulação dos conteúdos da memória operacional.(SEWELL, 2010; GURURAJAN, 2012).

A intoxicação aguda resultou em maiores erros de intrusão durante a memória de reconhecimento, conforme Ilan et al. comprovaram. Os indivíduos que foram mais prejudicados pela *cannabis* demonstraram uma diferença reduzida de ERP entre as palavras anteriormente estudadas e novas palavras distrativas, podendo sugerir uma pausa nos mecanismos neurais subjacentes a memória para acontecimentos recentemente estudados (SAITO, 2010).

A memória operacional é afetada pelo uso agudo de *cannabis*. Após a *cannabis* ser fumada, as medidas de desempenho, de eletro encefalograma (EEG) e de ERP estavam prejudicadas em uma tarefa espacial *n-back* e a administração aguda de THC promoveu atraso na memória operacional em uma tarefa de pareamento com atraso de modelo. Diferentemente, em outro experimento, encontrou-se que a administração aguda de THC poupa a memória operacional, mas prejudica a memória episódica em usuários infrequentes de *cannabis*, sem efeitos residuais 24 ou 48 horas depois. Usuários regulares, mas infreqüentes, apresentaram desempenho prejudicado, dependente da dose, em uma tarefa de memória de Sternberg após a administração aguda de THC¹⁷ e esses foram associados a um poder teta de EEG fronto-medial reduzido (SOLOWIJ, 2010).

Portanto, acumularam-se mais provas quanto à perturbação da atenção, memória e controle da inibição, posteriores a administração aguda de *cannabis* em humanos, havendo algum esclarecimento acerca dos substratos neurais desses efeitos, incluindo evidencias sobre os efeitos diferenciais dos distintos canabinóides (como o THC e o CBD). Parece também que a resposta a administração aguda de canabinóides é mediada pelo histórico de uso e pelo desenvolvimento de tolerância

aos efeitos agudos da *cannabis* em algumas tarefas cognitivas, mas a pesquisa ainda insuficiente não determinou os parâmetros do uso de *cannabis* que levam ao desenvolvimento de resistência, as tarefas cognitivas que respondem a tolerância ou as doses que podem ou não desencadear desempenho prejudicado em usuários regulares. Boucher et al. demonstraram que os prejuízos na memória operacional espacial em ratos são resistentes a tolerância após administração prolongada de THC. Os estudos não determinaram como os usuários frequentes podem desenvolver táticas compensatórias durante a intoxicação aguda para facilitar o desempenho que poderia estar; de outra maneira, prejudicado. Rogers et al. demonstraram uma redução do comportamento arriscado após uma baixa dose de administração sublingual de THC a usuários não regulares de *cannabis* (adultos jovens saudáveis), por meio da adoção de táticas cognitivas mais cuidadosas para compensar a ruptura percebida da tomada de decisões ocasionada pela *cannabis*. Devido a sua maior experiência com a *cannabis*, usuários regulares poderiam ter maior chance de desenvolverem táticas compensatórias alternativas, mas essa hipótese ainda há de ser testada (SOLOWIJ, 2010; REALINI, N., et. al., 2009).

4.3.12 Emotividade

O uso de maconha na adolescência está ligado ao desenvolvimento posterior dos transtornos depressivos e/ou ansiedade como relatado em muitos estudos, mas os efeitos da *cannabis* envolvendo adolescentes em depressão e em adultos jovens ainda não estão claros e podem ser diferentes entre os homens e as mulheres. Patton e colaboradores examinaram a predição de depressão e ansiedade em adultos jovens por uso de maconha na adolescência. No total, 9,7% dos homens e 22% de participantes do sexo feminino relataram depressão e ansiedade como jovens adultos. O uso de maconha semanalmente ou de maior frequência por adolescentes previu um aumento de aproximadamente duas vezes mais no risco de posterior depressão e ansiedade. Curiosamente, o uso diário por adolescentes do sexo feminino foi associado a um aumento de mais de cinco vezes nas chances de relação com um estado de depressão e ansiedade (SAITO, 2010).

Examinou-se a idade da primeira utilização ou frequência de uso da maconha está associado à ansiedade e depressão (AD) em adultos jovens, concluindo que aqueles que começaram a usar antes dos 15 anos e, usado com

freqüência acima dos 21 anos de idade, eram mais propensos a relatar sintomas de AD no início da idade adulta e que o consumo de cannabis freqüente está associada ao aumento AD em adultos jovens, independentemente se a pessoa também usa outras drogas ilícitas (SEWELL, 2010).

Dados conflitantes também são relatados em que onexo de causalidade entre a hipótese de uso de cannabis com início na adolescência e depressão em adultos jovens não é suportado (REALINI, 2009).

4.3.13 Psicoses

Estudos têm indicado que a exposição à cannabis é associada a um risco aumentado de desenvolver a psicose. Uma associação entre o uso de cannabis e início da esquizofrenia tem sido relatada desde 1987. Este estudo de coorte, envolvendo mais de 45 mil recrutas masculinos suecos (que representam 97% dos homens com idade entre 18-20 anos) e a 15 anos de acompanhamento, demonstrou que o uso pesado de maconha aos 18 anos aumentou em seis vezes o risco de esquizofrenia mais tarde na vida. Foi observada a relação dose-resposta entre o uso de cannabis aos 18 anos e o diagnóstico de esquizofrenia 15 anos mais tarde. Devido ao fato de que apenas 3% dos usuários pesados de maconha passam a desenvolver esquizofrenia, foi sugerido que a cannabis pode exercer o seu papel causal apenas em indivíduos já vulneráveis. Mais recentemente Arseneault et al. mostrou que, num nível individual, o consumo de cannabis confere um aumento global duplo no risco relativo para a esquizofrenia mais tarde. A associação entre o uso de maconha na adolescência e fase adulta persiste após o controle de muitos potenciais variáveis de confusão. Assumindo uma relação causal, a incidência de esquizofrenia pode ser reduzida por aproximadamente 8%, eliminando o consumo de cannabis. Em uma meta-análise de Henquet et al., concluiu-se que, em geral consumo de cannabis foi associada a uma duplicação do risco de esquizofrenia. A evidência sugere que a cannabis é um componente causal no desenvolvimento e prognóstico de psicose, e que mecanismos de interação gene-ambiente são mais propensos a explicar esta associação (SOLOWIJ, 2010; REALINI, N., et. al., 2009; SEWELL, 2010).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem comprovações de que o uso crônico de *Cannabis* resulte em problemas cognitivos, podendo variar de acordo com a decorrência da duração, frequência, dose e idade de início do uso.

As informações apresentadas nesta revisão nos permitem verificar os efeitos neuroquímicos e comportamentais da *Cannabis sativa* no organismo dos seres humanos dando ênfase aos resultados nocivos provocados com o uso constante dessa substância. Nas bibliografias estudadas, encontramos descrições de problemas relatados em indivíduos usuários da maconha demonstrando que a mesma traz mais malefícios do que benefícios aos mesmos.

Os dados verificados nesta revisão nos permitem reconhecer que o uso da maconha, seus ingredientes ativos e análogos sintéticos, não só proporcionam o efeito de lazer conhecido, mas também apresentam aplicações terapêuticas até então pouco esclarecidos, devido à falta de estudos para apoiar a sua utilização. Apesar dos muitos efeitos terapêuticos relacionados à *Cannabis sativa* e a seus derivados, ainda existem muitas conseqüências indesejáveis a eles relacionados, principalmente os efeitos alucinógenos. Por isso, ainda há muita controvérsia a respeito do seu uso terapêutico, de modo que ainda existe muito a ser pesquisado sobre a droga e seus mecanismos de ação, a fim de minimizarem-se o máximo possível os efeitos colaterais e ter-se uma resposta terapêutica mais eficiente.

Para finalizar, é interessante ressaltar que mesmo com todas as informações obtidas através de estudos científicos acerca dos efeitos da maconha no cérebro, ainda existe uma grande lacuna por conta da dificuldade em decifrar uma grande parcela do funcionamento deste órgão que ainda pode ser considerado bastante misterioso.

6 REFERÊNCIAS

ALVES, Audrei de Oliveira; SPANIOL, Bárbara and LINDEN, Rafael. Canabinóides sintéticos: drogas de abuso emergentes. **Rev. psiquiatr. clín.** 2012, vol.39, n.4, p. 142-148.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Projeto Diretrizes: Abuso e dependência de maconha.** Out/2012.

COSTA, José Luis G. Pinho et al. Neurobiologia da *Cannabis*: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de *Cannabis*. **J. bras. psiquiatr.** 2011, vol.60, n.2, p. 111-122.

COULSTON, Carissa M.; PERDICES, Michael; TENNANT, Christopher C. The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: Lifetime abuse/dependence, frequency of use, and recency of use. **Schizophrenia Research**, v. 96, p. 169-184, 2007.

CRIPPA, José Alexandre. Efeitos cerebrais da maconha – resultados dos estudos de neuroimagem. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2005, Ribeirão Preto.

FERNÁNDEZ, Sergio; FERNÁNDEZ, José R.; SECADES, Roberto; GARCIA, Paz. Cannabis and Mental Health. **Actas Esp Psiquiatr**, Espanha, v.39, p.180-90, 2011.

GODOY-MATOS, Amélio F. de; GUEDES, Erika Paniago; SOUZA, Luciana Lopes de and VALERIO, Cynthia Melissa. O sistema endocanabinoide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2006, vol.50, n.2, pp. 390-399.

GOWRAN, Aoife; NOONAN, Janis; CAMPBELL, Veronica A. The Multiplicity of Action of Cannabinoids: Implications for Treating Neurodegeneration. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, p.637-644, 2011.

GURURAJAN, Anand; MANNING, Elizabeth E; KLUG, Maren; BUUSE, Maarten. Drugs of abuse and increased risk of psychosis development. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, Nova Zelândia, v.46, n.12, p.1120-1136, jul. 2012.

HONÓRIO, Káthia Maria; ARROIO, Agnaldo; SILVA, Albérico Borges Ferreira. ASPECTOS TERAPÊUTICOS DE COMPOSTOS DA PLANTA *Cannabis sativa*. **Quim. Nova**, São Carlos, v. 29, n.2, p.318-325, Dez/2005.

IUVONE, Teresa; ESPOSITO, Giuseppe; FILIPPIS, De Daniele; SCUDERI, Caterina; STEARDO, Luca. Cannabidiol: A Promising Drug for Neurodegenerative Disorders? **CNS Neuroscience & Therapeutics**, Itália, v. 15, p.65-75, 2009.

KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia: básica & clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 991 p.

KIRSCH, Jean Pierre Jr. **Alinhamento e legalização: Cannabis sativa os problemas e limitações para uma política internacional comum**. 2010. 33 f. TCC (Bacharel em Relações Internacionais) - Centro Universitário de Belo Horizonte – UniBH, Belo Horizonte.

NEGRATO, Carlos Antônio; VIGGIANO, Celeste Elvira. Papel do Sistema Endocanabinóide na Etiologia da Obesidade. **Nutrição Profissional**, ano 5, n. 25, p.9-14, maio/jun. 2009.

NERY FILHO, A., *et al.* orgs. **Toxicomanias: incidências clínicas e socioantropológicas**. Salvador: EDUFBA; Salvador: CETAD, 2009, 308 p. Drogas: clínica e cultura collection.

NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, C. *et. al.* La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapêutica. **Revista Biomédica**, México, vol. 20, n.2, p.128-151, Maio./Ago. 2009.

NORBERG, Melissa M.; KEZELMAN, Sarah; LIM-HOWE, Nicholas. Primary Prevention of Cannabis Use: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **PLOS ONE**, Austrália, vol. 8, n. 1, p.1-15, jan./2013.

OLIVEIRA, Leandro Jorge Nunes de Carvalho. **Sistema Endocanabinóide e neuroprotecção no Sistema Nervoso Central**. 2009. 99 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

RANG, H. P.; RITTER, J.M.; DALE, M. Maureen. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 703 p.

RAYMUNDO, Priscila Gomes; SOUZA, Paula Regina Knox de. *Cannabis Sativa L.: Os Prós e Contras do Uso Terapêutico de Uma Droga de Abuso*. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, ano III, n. 13, p. 23-30, jul./set. 2007.

REALINI, N; RUBINO, T; PAROLARO, D. Neurobiological alterations at adult age triggered by adolescent exposure to cannabinoids. **Pharmacological Research**, Itália, v.60, p.132-138, março/2009.

SAITO, Viviane M.; WOTJAK, Carsten T.; MOREIRA, Fabrício A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinóide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, vol. 32, n.1, p.7-14, Maio. 2010.

SCHIER, Alexandre Rafael de Mello et al. Canabidiol, um componente da *Cannabis sativa*, como um ansiolítico. **Rev. Bras. Psiquiatr.** Espanha, 2012, vol.34, n.1, p. 104-110.

SEWELL, R. Andrew et. al. Efeitos comportamentais, cognitivos e psicofisiológicos dos canabinoides: relevância para a psicose e a esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, vol. 32, n.1, p.15-30, Maio. 2010.

SOLOWIJ, Nadia and PESA, Nicole. Anormalidades cognitivas no uso da *cannabis*. **Rev. Bras. Psiquiatr.** 2010, vol.32, n.1, p. 531-540.

ZUARDI, Antonio Waldo; CRIPPA, José Alexandre S. and HALLAK, Jaime E. C.. *Cannabis sativa*: a planta que pode produzir efeitos indesejáveis e também tratá-los. **Rev. Bras. Psiquiatr.** 2010, vol.32, n.1, p. 51-52.