

Revista da Biologia

Volume 13(1)
Dezembro 2014

ib.usp.br/revista

As diversas faces de
uma planta mal
compreendida



Revista da Biologia

Publica textos de todas as áreas da Biologia, abordando questões gerais (ensaios, revisões e comentários) e específicas (artigos experimentais originais, descrição de técnicas e resumos expandidos).

Há espaço também para perspectivas pessoais sobre questões biológicas com relevância social e política (opinião).

A Revista da Biologia é gratuita e exclusivamente on-line. Sua reprodução é permitida para fins não comerciais.

ISSN1984-5154

www.ib.usp.br/revista

Contato

revistadabiologia@gmail.com

Revista da Biologia

Rua do Matão, trav. 14, 321
Cidade Universitária, São Paulo
São Paulo, SP Brasil
CEP 05508-090

Volume 13(1)

Publicado em dezembro de 2014

Expediente

Editor Executivo

Gilberto Xavier

Coordenadores

Bryan Souza
Daniela Soltys
Pedro Ribeiro
Rodrigo Pavão

Editores científicos

Fabricio Pamplona
Renato Malcher-Lopes

Consultores científicos

Anderson Brito da Silva
Bryan Souza
Carmem Gottfried
Cristiane Ribeiro de Carvalho
Fábio Viegas Caixeta
Fernanda Palhano
Hindiael Aeraf Belchior
João Ricardo Lacerda de Menezes
Juliana Alves Brandão
Marcílio Dantas Brandão
Mateus Bergamaschi
Raphael Bender
Renata Brandt
Sergio Arthuro Rolim
Zé Henrique Targino



Foto da capa: "A ripe & healthy cannabis plant", by Cannabis Training University

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cannabis_Plant.jpg

Volume 13(1)

Índice

Ciclos de atenção a maconha no Brasil	1
Marijuana attention cycles in Brazil <i>Marcílio Dantas Brandão</i>	
A maconha aumenta vulnerabilidade a opioides em animais de laboratório	11
Marijuana increase the vulnerability to opioids consumption in laboratory animals <i>Cristiane Ribeiro de Carvalho e Reinaldo Naoto Takahashi</i>	
A maconha e o controle da complexidade	20
<i>Cannabis</i> and the control of complexity <i>Denis Russo Burgierman</i>	
Os efeitos da proibição da maconha sobre a saúde	24
The effect of cannabis prohibition on health <i>João Ricardo Lacerda de Menezes</i>	
Quais são e pra que servem os medicamentos à base de <i>Cannabis</i>?	28
<i>Cannabis</i> -based medicine: what is it good for? <i>Fabricio A. Pamplona</i>	
Aspecto dual da maconha na ansiedade e no humor	36
Dual aspect of marijuana on anxiety and mood <i>Luara Augusta da Costa e Silva Braga Batista, Pedro Henrique Gobira Nunes e Fabricio de Araujo Moreira</i>	
Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia	43
Cannabinoids help to unravel etiologic aspects in common and bring hope for the treatment of autism and epilepsy <i>Renato Malcher-Lopes</i>	
Alterações na percepção emocional em usuários de cannabis	60
Deviations on emotional perception in cannabis users <i>Carolina Quiñones Bueno</i>	
Possíveis efeitos cognitivos e psicomotores em usuários crônicos de <i>Cannabis</i>	66
Potential cognitive and psychomotor impairment in chronic <i>Cannabis</i> smokers <i>Mateus M. Bergamaschi, Priscila Cortez, Jaime E. C. Hallak, Antonio W. Zuardi e José A. S. Crippa</i>	

Editorial

Fabrcio A. Pamplona¹ e Renato Malcher-Lopes²

¹*D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, Brasil*

²*Universidade de Braslia, UNB, Brasil.*

Contato: (1) fabriciopamplona@gmail.com; fabricio.pamplona@idor.org; (2) malcherlopes@gmail.com

2014, O ANO DA MUDANÇ

No futuro próximo, o ano de 2014 provavelmente será lembrado como o ano da ruptura de paradigmas anacrônicos – mais culturais do que científicos – sobre o uso medicinal da maconha (*Cannabis sativa*) e seus derivados, os fitocannabinóides. Pela primeira vez, desde que qualquer uso desta planta e seus princípios foram proibidos, a legitimidade científica e ética de seu uso como medicamento foram novamente reconhecidas pela sociedade. Fato que já causou repercussão imediata para muitos enfermos graves e suas famílias e que, no médio prazo, deverá ajudar a aliviar os sofrimentos e aumentar a qualidade de vida de milhares de pessoas em nosso país. Por mais estranho que pareça, em um contexto médico-científico, o uso da expressão “novamente reconhecidas”, ela se aplica de forma emblemática ao caso da maconha, visto que extratos de variedades de *Cannabis sativa* e as próprias plantas in natura já fizeram parte da Farmacopeia Brasileira, nas suas primeiras edições. O recente interesse das indústrias farmacêuticas na *Cannabis*, ou melhor, na elaboração de produtos baseados nesta planta, chega com enorme atraso causado pela proibição em si e pelo consequente embargo sofrido pela pesquisa de suas propriedades médicas consagradas por milênios antes de serem internacionalmente proscritas, há cerca de 75 anos. Tanto assim que, na ausência da autoridade socialmente imputada aos médicos e pesquisadores, restou aos próprios pacientes e suas famílias a busca por soluções imediatas para seus sofrimentos. A indústria, os próprios médicos e autoridades governamentais tem respondido de maneira ainda tímida aos recorrentes relatos sobre os efeitos benéficos da planta feitos diretamente pelos próprios pacientes. Muitos dos usos atuais de derivados da *Cannabis* não são novos, mas a experiência direta dos pacientes tem ajudado a trazer à tona o conhecimento anteriormente enclausurado em textos acadêmicos de pouco acesso. Com este ganho de fôlego para o campo, muitos dos potenciais terapêuticos da planta estão sendo estudados em mais detalhes e reconfirmados formalmente, do ponto de vista científico: o alívio de dores severas, alívio de náuseas e aumento de apetite para indivíduos em quimioterapia, inibição do crescimento de alguns tipos de tumores benignos e malignos, redução do número e gravidade de crises convulsivas e, mais recentemente, no tratamento dos sintomas de autismo regressivo e doenças neurodegenerativas, tais como Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla. Da ciência básica feita em modelos celulares ou animais, surgem a cada dia novos exemplos de potenciais aplicações benéficas de fitocannabinóides, as quais já estão ou serão eventualmente testadas clinicamente em humanos. Por outro lado, o debate acerca dos reais riscos à saúde decorrentes de seu potencial em causar dependência permanece controverso diante da relação custo / benefício do uso sob orientação profissional, que, de uma forma geral, se apresenta bastante positiva em praticamente todas as aplicações médicas consideradas atualmente. Diante destes fatos, países da Europa e os Estados Unidos estão revendo as antigas abordagens e posicionamentos políticos que marcaram a segunda metade do século XX, os quais consideravam a maconha como uma planta “perigosa e sem utilidade medicinal” (conforme mencionado no conhecido “Schedule I” da agência de regulamentação americana). Neste ano de 2014, apesar do ruído político em torno do tema, o Brasil parece finalmente ter assumido a responsabilidade ética de encarar de frente e de forma racional a demanda humanista e científica por esta rediscussão. Os editores deste edição especial são pesquisadores da área de canabinóides, com mais de 10 anos de experiência e reconhecimento internacional na área. Baseados em suas pesquisas e as da literatura científica, possuem um posicionamento aberto de que os fitocannabinóides podem ter utilidade terapêutica e devem ser aproveitados como tal, desde que usados criteriosamente, como qualquer remédio, em um contexto regulamentado para tal. Esta edição tenta estimular esta discussão, mostrando um panorama de pesquisadores brasileiros que tem trabalhado com o tema, sem no entanto esgotar o assunto, e nem mesmo representar a totalidade dos grupos brasileiros que pesquisam canabinóides. O convite para contribuições foi amplamente divulgado e todas as contribuições foram bem recebidas e avaliadas por pares, sem se ater a um ou outro posicionamento. O conteúdo que você tem em mãos, e que esperamos que goste, é uma reunião do melhor que tivemos disponível. É importante ressaltar que os autores que contribuíram com esta edição não estão necessariamente alinhados com esta visão, mas enriquecem o debate com seus imprescindíveis pontos de vista. Assim, esperamos, poder contribuir para a discussão a respeito da medicina baseada em canabinóides no Brasil, alinhando-nos aos legítimos clamores da sociedade por uma discussão menos corporativa, mais ética e transparente do tema, tanto no que se refere ao seu conteúdo científico quanto à sua importância em termos de bem-estar e saúde pública, sempre pautando-a em evidências para superar medos e preconceitos.

Boa leitura!

Ciclos de atenção à maconha no Brasil

Marijuana attention cycles in Brazil

Marcílio Dantas Brandão

École des Hautes Études en Sciences Sociales; Universidade Federal de Pernambuco

Contato: marcelio.brandao@ehess.fr

Resumo. Sistematizando quatro ciclos de atenção à maconha no Brasil, identificamos alguns atores importantes e buscamos explicitar controvérsias econômicas, terapêuticas, racistas e geo-estratégicas que atravessam a história desta planta neste território. Finalmente, demonstramos que a diversificação dos interesses e a emergência de novos interessados por este tema configuram a existência de um “problema público” cuja solução demanda inovações substanciais.

Palavras-chave. *Brasil; controvérsias; interesses; maconha; mudança de normas.*

Abstract. Systematizing four marijuana's attention cycles in Brazil, we identified some key players and tried to expose economic, therapeutic, racist and geo-strategic controversies that crossed the history of this plant in this territory. Finally, we showed that the diversification of interests and the emergence of new people interested in this subject configure the existence of a “public problem” whose solution demands significant innovations.

Keywords. *Brazil; controversies; interests; marijuana; changing norms.*

Recebido: 05abr13

Aceito: 26set14

Publicado: 13nov14

Revisado por

Raphael Bender

e Anônimo

Introdução

A planta conhecida como “maconha” tem denominação alterada devido ao tempo, aos espaços e finalidades em que é utilizada. Suas diferentes variedades servem para usos hedonistas, industriais e terapêuticos. Os inúmeros sinônimos usados por usuários recreativos contrastam com aplicações comerciais legais que geralmente adotam o termo latino cannabis ou, o português, “cânhamo”. Em trabalhos ditos científicos, predomina a taxonomia de Lineu. Neste texto, utilizamos prioritariamente o termo que nos parece mais ordinário ao longo da pesquisa sobre o tema no Brasil: maconha.

Analisando a literatura especializada, identificamos a presença do que Downs (1972) denominou “ciclos de atenção”. Seguimos esta ideia, notadamente pela via aberta por Hutchinson (1975) que postulou a existência de três períodos históricos que configuram ciclos de atenção à maconha no Brasil. Acrescentando um ciclo ao modelo de Hutchinson e ponderando sobre a co-existência atual de todos eles, discorreremos sobre interesses econômicos e terapêuticos, destacando a estigmatização racista que conduziu a adoção nacional de legislação proibitiva. Sem aprofundar a discussão de nenhum ciclo, apresentamos um panorama da história da maconha no país e demonstramos que as normas proibitivas têm gerado efeitos perversos e contrários a descoberta de aspectos positivos deste vegetal.

Remédio econômico

No século XVIII, o cultivo e beneficiamento desta planta no atual território brasileiro teve apoio da Coroa Portuguesa em lugares como Santa Catarina (1747), Rio Grande de São Pedro (entre 1762 e 1766) e Rio de Janeiro (a partir de 1772). Algumas destas experiências foram descritas por Wehling (1979) em estudo sobre a ação do governo

português após a invasão espanhola no Rio Grande do Sul. Wehling relacionou o estímulo a este cultivo com o interesse lusitano de consolidar domínios no sul da América e produzir um item deficitário na balança comercial; estas hipóteses são endossadas pelo historiador militar Bento (1992) e, mais recentemente, Menz (2005) ratificou esta linha de raciocínio. Em todas estas experiências, o objetivo explícito era produzir cordas para navios.

Em 1782, a Coroa Portuguesa enviou sementes de cânhamo para o Rio Grande de São Pedro visando iniciar um grande empreendimento. Mais tarde, o vice-rei (Sousa, 1789/1842) justificou a necessidade de investimento oficial para atrair interesse dos lavradores. Assim, criou-se a Feitoria Real do Linho-Cânhamo com o objetivo de constituir um “depósito de sementes” para os agricultores locais e um centro de pesquisas sobre o produto. Funcionando com trabalho escravo, a Feitoria não alcançou saldo positivo e experimentou um regime de trabalho atípico para a época: o número de escravos era elevado e eles podiam cultivar suas próprias roças (Menz, 2005). As dificuldades de controlar os escravos foram crescentes e culminaram na expulsão do inspetor português em 1822 e no encerramento da experiência dois anos depois.

O cultivo de cânhamo também foi experimentado no Pará na época de instalação da Feitoria, mas Domingues (2001) afirma que as dificuldades levaram rapidamente à busca de alternativas. Em São Paulo, a planta também já estava presente. Em 1785, o vice-rei encaminhou 16 sacas de sementes da planta destacando que o cultivo tinha bons resultados no Rio Grande, em Santa Catarina e Curitiba. Dias depois, o chefe do governo paulista confirmou o recebimento, anunciou que iniciara a distribuição das sementes e acrescentou que tal plantio já fora experimentado em São Paulo

(apud Fonseca, 1994:17).

O esforço português de disseminar o cânhamo se revelou ainda maior quando, em 1799, foram publicadas obras traduzidas por dois irmãos Andrada: Antonio Carlos se ocupou dos textos ingleses que constam em um volume (Velloso, 1799), enquanto Martim Francisco traduziu Marcandier (1799/1758). Após voltarem ao Brasil, estes tradutores tiveram grande destaque na política e ocuparam os principais postos da economia brasileira após a Independência, Martim foi Ministro da Fazenda (1822-1823 e 1840-1841) e Antonio, Ministro dos Negócios do Império (1840-1841).

Estas obras integram o projeto pedagógico do frei mineiro José Mariano da Conceição Velloso. De acordo com Domingues (2001:827), o religioso teve apoio da Coroa Portuguesa devido ao interesse do Estado lusitano em produzir e difundir conhecimentos úteis para a economia colonial. Ao encerrar sua administração no Brasil, em 1790, o vice-rei Sousa voltou a Portugal levando o frei que se tornou membro da Academia de Ciências e passou a desenvolver intensa atividade editorial. Em nota introdutória a uma das obras mencionadas, o frei relata a implantação da espécie no Brasil, destacando D. João V (rei de Portugal, 1707 a 1750) como pioneiro:

“A primeira lembrança do estabelecimento do Linho Canamo ao sul do Brazil foi do Augusto Avô, e Bisavô de VOSSA ALTEZA REAL, que mandou passar para aquelle continente cultivadores que lhe dessem principio mas não se conseguia fruto algum de hum estabelecimento de primeira necessidade para a Marinha Portuguesa pelo desleixo dos Generaes que o governaram; o que sendo constante ao Excellentíssimo Luis de Vasconcellos e Sousa nos dias de seu governo promoveu o seu reestabelecimento com tanto ardor e energia quanto era o conhecimento que tinha da grandeza do bem que resultaria a huma Nação navegadora e ao seu Supremo Imperante.” (Velloso, 1799:intro)

Considerando ainda que missionários jesuítas de diferentes nações europeias cultivaram cânhamo no Brasil visando a produzir tecido antes de sua expulsão em 1759 (Miranda Neto, 2010), parece-nos bastante relevante a hipótese de que a planta foi introduzida por europeus com finalidades geo-políticas e econômicas que contavam com anuência da Igreja Católica e do Império Português.

Obviamente não podemos afirmar que esta teria sido a única porta de entrada da maconha no Brasil. Por outro lado, os documentos citados atestam a existência de interesses europeus em adaptar e estabelecer o cultivo desta planta em território brasileiro.

Remédio homeopático

Além de aplicações náuticas e têxteis, há relatos do uso terapêutico da planta desde o século XIX. O médico e escritor Alexandre José de Mello Moraes a recomendou no tratamento de catarata, amaurose, catarro, gonorréia, impotência, dores dos rins, retenção da urina e espasmos (Moraes, 1881). Contudo, a trajetória pessoal deste autor não favoreceu seu reconhecimento. Nascido em Alagoas, em 1816, Moraes ficou órfão aos 11 anos. A fatalidade familiar impulsionou sua partida para a Bahia, onde passou a viver sob tutela de dois tios frades. Estudou medicina em Salvador, graduando-se em

1840. Exercendo sua profissão na capital baiana, empregou ervas locais no tratamento de seus pacientes e difundiu a polêmica homeopatia. Eleito presidente do Instituto Homeopático do Brasil em 1851 (Fiocruz, 2013), Moraes publicou diversos folhetos visando a difusão da homeopatia iniciada pelo alemão Samuel Hahnemann que registrou 330 sintomas e efeitos da planta no organismo humano (Hahnemann, 1834/1921:320-333).

No caso específico que enfocamos, a imprensa e outros médicos brasileiros também difundiram aplicações terapêuticas da maconha. Como afirma Carlini (2005:8-9), os anúncios de cigarros de cannabis importados da França para o tratamento de diversas doenças apareceram em jornais de fins do século XIX até pelo menos 1905 e

“Ainda na década de 1930, a maconha continua a ser citada nos compêndios médicos e catálogos de produtos farmacêuticos. Por exemplo, Silva Araújo e Lucas (1930) enumeram as propriedades terapêuticas do extrato fluido da *Cannabis*: ‘Hypnotico e sedativo de acção variada, já conhecido de Dioscórides e de Plínio, o seu emprego requer cautela, cujo resultado será o bom proveito da valiosa preparação como calmante e anti-spasmódico; a sua má administração dá às vezes em resultados, franco delírio e allucinações. É empregado nas dyspepsias..., no cancro e úlcera gástrica... na insomnia, nevralgias, nas perturbações mentais... dysenteria chronica, asthma, etc.’”

No entanto, os métodos homeopáticos eram alvo de fortes críticas: alopatas e políticos importantes atacavam os homeopatas e a profissão só teve reconhecimento legal-institucional no Brasil depois de 1970. Segundo Luz (1996:60), as relações dos homeopatas com seus pacientes eram frequentemente apontadas como delito profissional (charlatanismo), moral (sedução, sexo) e penal (assassinato, envenenamento). Não bastasse a escolha de um caminho profissional heterodoxo, Moraes foi favorável a outro tema então controverso: a abolição da escravatura (que defendeu durante mandato de deputado, 1869-1872). Por fim, a crítica de historiadores a suas pretensões historiográficas (Abreu, 1882/1931) provavelmente também contribuiu para que sua produção caísse em descrédito e – assim como seus predecessores interessados em maconha – Moraes é omitido na maioria dos textos produzidos sobre o tema no período subsequente.

Estigmatização racista

Apesar da ampla difusão e da importância da planta para a economia e a homeopatia, muitos omitiram ou negaram estes fatos na primeira metade do século XX.

O médico José Rodrigues da Costa Dória, nascido em Sergipe e formado na Bahia, participou em 1915 do 2º Congresso Científico Pan-americano, realizado em Washington. Na ocasião, apresentou o trabalho intitulado “Os fumadores de maconha. Efeitos e males do vício” (Dória, 1915), texto frequentemente mencionado como primeiro estudo de caráter científico produzido no Brasil para tratar dos efeitos desta planta para a saúde humana. O documento apresenta o ato de fumar maconha como um vício pernicioso e degenerativo que representa uma vingança dos negros para com seus “irmãos brancos, mais avançados em civilização” (idem:16). Para justificar a hipótese de importação clandestina da África

ca, o autor se apoiou em estudos botânicos e sinônimos que encontrou no Nordeste. Apesar de enumerar aplicações na medicina popular, não mencionou a importação dos medicamentos europeus citados por Carlini (2005), omitiu a literatura homeopática e contestou a existência de efeitos positivos. Negando a aplicação industrial da planta no país, ressaltou que o consumo se concentrava no Norte e se dava principalmente entre negros, índios e mestiços pertencentes a “camadas sociais baixas” que se reuniam para fumar a erva em diferentes tipos de cachimbo. Segundo o autor, os que a utilizavam por meio do fumo ou de efusões buscavam alucinações, excitação, sorte, bem-estar e felicidade que, em caso de abuso, poderiam se reverter em depressão das funções nervosas. Dentre os efeitos mencionados, destacam-se: degeneração, delírios, loucura, agressividade e violência. Ainda segundo este estudioso, este vício degenerativo produzia também graves consequências criminosas.

Tendo sido conselheiro municipal de Salvador, deputado e governador de Sergipe (1908-1911), além de professor da Faculdade de Medicina da Bahia, pode-se afirmar que Dória gozou o prestígio de uma carreira profissional respaldada pelo Estado e pela ciência. Portanto, não surpreende que suas ideias tenham sido bem recebidas e que ele tenha sido o autor mais citado nos estudos sobre maconha no Brasil ao longo do século XX. No que tange a esta planta, sente-se até hoje a influência deste político estudioso, notadamente nas referências à maconha como uma espécie clandestinamente importada para o Brasil por escravos africanos para uso entorpecente.

Legalização proibitiva

Segundo Lucena (1934), outros médicos conseguiram proibir a venda de maconha. O médico Pernambuco Filho declarou na 2ª Conferência Internacional sobre o Ópio, em 1924, que a maconha era “pior que o ópio” e que já havia tratado mais de uma centena de casos de dependência. Lucena (idem) afirma que a experiência deste médico brasileiro não foi questionada e influenciou a primeira classificação internacional da maconha como entorpecente. O Brasil era então apresentado como grande consumidor de maconha e o interesse inicial de produzir e beneficiar cânhamo para contribuir na consolidação de domínios coloniais e no desenvolvimento econômico, já suplantado pelo suposto risco de degeneração, passava à condição de problema que alguns médicos afirmavam poder tratar.

Para conter o que apresentavam como “vício perigoso”, os médicos receitaram remédio jurídico. Propagando a necessidade de criar e fazer cumprir medidas repressivas, alguns se aplicaram na produção de leis. O país conhecia limitações legais à maconha desde 1830, quando a Câmara Municipal do Rio de Janeiro proibiu sua venda e uso (Dória, 1915). Nesta primeira lei brasileira sobre maconha, a pena de prisão para o usuário contrasta com a multa ao vendedor, demonstrando a convivência do policiamento dos costumes com o liberalismo econômico. Contudo, as restrições iniciais não alcançaram grande repercussão e, apesar das interdições em Santos (1870) e Campinas (1876), as detenções só viriam a se multiplicar depois das três primeiras décadas do século seguinte (Vidal, 2009), quando alguns “homens de ciência”

encontraram apoio das Forças Armadas.

A partir dos anos 1930, o processo de legalização das transações com drogas criou órgãos e engajou profissionais que representaram o Estado na tentativa de fazer cumprir os novos ordenamentos legais que ajudavam a criar. Um exemplo deste primeiro período de legalização proibitiva é a Comissão Nacional de Fiscalização de Entorpecentes (CNFE). Criado em 1936 (Decreto 780 do Presidente da República, 28/04/1936), este órgão foi subordinado ao Ministério das Relações Exteriores para equiparar as medidas governamentais brasileiras às definidas em âmbito internacional.

Estratégia repressiva

Entre os anos 1930 e 1960, dois médicos se destacaram na implementação de diretrizes legais que proibiram as transações com maconha no Brasil. Um foi o primeiro presidente da CNFE, Roberval Cordeiro de Farias. O outro é Eduardo Bizarria Mamede, professor da Faculdade de Medicina da Bahia, deputado estadual nos anos 1940 e 1950, secretário estadual de educação, saúde e assistência social da Bahia (1963-1967).

Mamede publicou em 1945 um estudo sobre maconha que traça um histórico das medidas proibitivas:

“De poucos anos a essa parte, ativam-se providências no sentido de uma luta sem tréguas contra os fumadores de maconha. No Rio de Janeiro, em Pernambuco, Maranhão, Piauí, Alagoas e mais recentemente Bahia, a repressão se vem fazendo cada vez mais energia e poderá permitir crer-se no extermínio completo do vício. (...) No Rio, em 1933, registravam as primeiras prisões em consequência do comércio clandestino da maconha. Em 1940, a Polícia Bahiana detia alguns indivíduos.” (apud Carlini, 2005:10)

Apontando a repressão como meio adequado para erradicar o vício, o autor sugeriu concentrar esforços para combater esta droga e não outras. O texto de Mamede demonstra que os comerciantes estavam passando ao alvo da repressão.

Voltando ao presidente da CNFE, destacamos que nasceu no Rio de Janeiro em 1893, teve avô, pai e irmãos militares. Quando a Comissão foi criada, Roberval Cordeiro de Farias foi escolhido presidente porque era aceito pelos militares influentes no Ministério das Relações Exteriores e pelos dirigentes da área de saúde do Ministério da Educação e Saúde. Anos depois, tornou-se diretor do Departamento Nacional de Saúde e foi Ministro interino do governo Dutra. A coletânea de artigos sobre maconha organizada pela CNFE nos anos 1950 (Brasil, 1958) se deve a seu empenho em difundir uma concepção que servia de justificativa para reprimir hábitos e ideias de uma parte da população. Farias assinou três artigos da coletânea e se dedicou a demonstrar perigos do vício em maconha. Relatando missão oficial da CNFE na Bahia, Alagoas e Sergipe no ano de 1943, afirmou que a repressão à planta era recente e o consumo era frequente entre “indivíduos da classe baixa, desamparados de assistência social e menores abandonados, os chamados ‘maloqueiros’ (...) criminosos e reclusos nas penitenciárias” (Farias, 1943/1958). Segundo ele, os plantadores desconheciam a lei e os usuários brasileiros ignoravam os riscos à saúde. Porém, o autor indicou a existência de “intermediários, que sabem o

valor da planta pelo lucro que proporciona e que incentivam a sua cultura junto aos nossos ingênuos sertanejos, aos quais pagam uma ninharia para revendê-la aos viciados, por bom preço e exportá-la em contrabando para outros pontos do país e para o estrangeiro” (idem).

Ainda de acordo com Farias (ibidem), o lucro dos contrabandistas era elevado devido à situação de guerra que levava à instalação temporária no Brasil de estrangeiros de “categoria social mais elevada” que consumiam a planta. Porém, isto foi refutado por Harry William Hutchinson, um ex-marinho norte-americano que depois da 2ª Guerra Mundial estudou antropologia na Universidade de Columbia. Formado antropólogo, Hutchinson pesquisou com Charles Wagley as relações raciais no Brasil (Hutchinson, 1952). Em seguida, foi professor na Escola de Sociologia e Política de São Paulo, nas universidades da Bahia, da Flórida e de Miami. Convidado a participar de colóquio para discutir a maconha no mundo, o antropólogo retornou ao Brasil e investigou diferentes modos de uso desta planta no início dos anos 1970. Em artigo decorrente deste estudo, Hutchinson (1975) questionou a introdução clandestina por africanos, apresentou ampla sinonímia da planta e uma nota pessoal na qual afirmou que

“era membro do grupo de estrangeiros que teria supostamente usado maconha em meados dos anos quarenta, enquanto estava numa região do nordeste do Brasil com a Marinha. (...) Durante aqueles dois anos, não me aproximei do uso de cannabis nem do vocabulário relacionado ao tema. (...) O meu primeiro trabalho no campo antropológico foi feito numa comunidade rural de cultivo de cana-de-açúcar no estado da Bahia entre 1950 e 1951. Retornei a minhas anotações de campo e não encontrei nenhuma menção aos sinônimos de cannabis em nenhuma das receitas farmacêuticas populares que coletei. Nem tampouco fumei conscientemente ou vi qualquer pessoa fumar cannabis.” (Hutchinson, 1975:177)

Assim, passados mais de trinta anos, a afirmação relatada por Farias (1943/1958) foi apontada como um perjúrio que demonstra que os dados da CNFE eram influenciados pela lógica repressiva que se difundiu a partir dos Estados Unidos após a 2ª Guerra Mundial.

A interdição ao álcool foi suspensa nos Estados Unidos em 1933, deixando disponível um grande número de fiscais. Em 1937, o governo empregou parte destes profissionais no controle dos impostos aos quais submeteu produtores, beneficiadores, comerciantes e profissionais de saúde que prescreviam medicamentos com maconha (Becker, 1963). O parlamento discutiu o tema e adotou o Boogs Act (1952) e o Narcotics Control Act (1956) que tratam a posse de maconha como crime. Em seguida, o país se engajou na produção da Convenção Única de Narcóticos (ONU, 1961), criou a DEA (Drug Enforcement Administration) em 1973 e adotou o que Nixon chamou de “Guerra às Drogas”. Esta época foi marcada pela pressão de grupos religiosos e grandes disputas econômicas. Becker (1963) afirma que havia protestantes defendendo a proibição da maconha por julgar pecaminoso e demoníaco o uso de uma substância moralmente reprovável. Por outro lado, como afirma Herer (1985), alguns industriais buscavam substituir fibras vegetais por produtos têxteis sintéticos e empresários do petróleo pressionavam o Estado a limitar pesquisas que desenvolviam suprimentos automotivos

e combustíveis à base da planta.

Focalizando novamente o caso brasileiro e especialmente a família Cordeiro de Farias, ressalto que um irmão do Dr. Roberval participou de todas as tentativas revolucionárias protagonizadas por militares no Brasil entre 1922 e 1964, foi chefe de polícia no contra-revoltoso estado de São Paulo em 1931, interventor federal no Rio Grande do Sul (1938-1943), serviu na Europa durante a 2ª Guerra ao lado de tropas norte-americanas, voltou ao Brasil e participou em 1945 do golpe que afastou Vargas e extinguiu o Estado Novo. Depois de estagiar na Escola do Estado Maior do Exército dos Estados Unidos, o general Cordeiro de Farias participou da criação da Escola Superior de Guerra do Brasil e foi seu primeiro comandante a partir de 1949 quando consolidou seu papel central na formação e condução de uma elite militar disposta a alterar a ordem socioeconômica (Camargo e Góis, 1981). Ao postular a presidência do importante Clube Militar do Rio de Janeiro em 1950, o general defendeu a participação de estrangeiros na exploração do petróleo e, em 1958, evidenciou suas posições ao renunciar ao governo de Pernambuco para assumir a presidência da Comissão Mista Brasil-Estados Unidos, que ocupou por dois anos até se tornar chefe do Estado-Maior das Forças Armadas e articular o golpe que depôs João Goulart e levou os militares ao ápice da administração nacional. Seu grupo também contava com o ex-presidente Dutra e generais golpistas, como Jurandir Bizarria Mamede, irmão de outro médico supracitado.

Devido aos laços familiares e ao perjúrio de Farias (1943/1958) em relação aos estrangeiros, é bastante provável que os interesses dos militares golpistas tenham influenciado a CNFE. A hipótese de que a maconha produzida no país estaria associada com o tráfico internacional produziu a impressão de que era necessário fortalecer as agências da “lei e ordem”, notadamente as Forças Armadas e as polícias. Tudo isso reforçou a ideia de que a cooperação entre diferentes países seria indispensável para enfrentar o problema em uma época que se destacava nos Estados Unidos a repressão a esta droga e se consolidava no Brasil uma elite marcada pela célebre frase do também general Juracy Magalhães: “O que é bom para os Estados Unidos é bom para o Brasil”.

Resistências

Algumas transações com maconha são relatadas como manifestação da resistência de costumes afro-brasileiros (Freyre, 1937) e indígenas (Wagley e Galvão, 1949). A hipótese de Freyre é objeto de polêmica, enquanto os argumentos de Wagley e Galvão têm sido ratificados por quem buscou compreender o uso da maconha entre índios do Norte e Nordeste (Henman, 1980). As transações com esta planta continuam a simbolizar formas de resistência. Em alguns casos, isto resulta em punições que atingem prioritariamente homens jovens e negros (Boiteux, 2011). O objeto da resistência não é somente étnico, mas também político, econômico, cultural, psicológico e religioso.

Face aos limites impostos pelos militares durante a ditadura que se iniciou em 1964, alguns usuários trataram a planta como emblema da luta por respeito às liberdades individuais e coletivas:

“Como rigorosos militantes fumávamos desbragadamente todos os dias, da aurora ao crepúsculo, do banheiro à cozinha, da mesa à cama, da roupa à nudez, cavalcando em loucura nossos sonhos visionários. Militantes rigorosos e corajosos em contestação permanente, cada fósforo aceso como ato de protesto contra tudo e todos. Na verdade, dávamos prosseguimento, da forma possível, às fracassadas tentativas de existência e organização política de toda uma geração. Prosseguíamos no mesmo combate, transfigurando-o” (Salinas Fortes apud Macrae e Simões, 2000:21).

A partir dos anos 1960, a contestação dos padrões sociais contribuiu para que muitos indivíduos adotassem aparência, rituais e representações ideológicas identificadas com valores anarquistas, pacifistas, ecologistas e de emancipação sexual. Estes novos comportamentos se multiplicaram em diferentes países e se tornaram conhecidos pelo termo “contracultura”. Como afirma Stephens (1998), os adeptos desta contracultura rejeitavam a obediência, o sacrifício e a burocracia, contribuindo para subverter a política convencional. Contestaram também a manipulação dos meios de comunicação. “Para acreditarem em algo, precisavam mais do que ver ou ouvir – ou seja, não bastava o simples argumento racionalista e demonstrativo. Os jovens ‘tinham que sentir para acreditar’” (Gropo, 2001:2).

Tentando desenvolver meios de acessar os “sentimentos” necessários para organizar a vida cotidiana, os adeptos da contracultura inventaram muita coisa: shows e festivais de música, happenings artísticos, publicações de contra-informação, etc. Experimentaram grafismos, sons, palavras, religiões e drogas que julgavam capazes de alterar os estados de consciência e aproximar do que Huxley chamou de “antípodas da mente”. Gropo (idem) afirma que os grupos hippies influenciados por este ideário no Brasil atingiram prioritariamente jovens de classe média e alta, provavelmente devido a possibilidades de consumir e satisfazer imediatamente suas necessidades em vez de se preocupar com poupança, previdência e aquisição de bens duráveis. Por vezes em detrimento do trabalho, estes grupos viajaram, consumiram drogas e inovaram o enfoque sobre a maconha contestando seus aspectos negativos.

Entre usos orientados por princípios ritualísticos, destaca-se a presença da planta no Movimento Rastafari que se difundiu notadamente nos anos 1960 e 1970 devido ao fluxo migratório caribenho e a internacionalização do reggae. Tem sido comum encontrar no Brasil pessoas identificadas como rastafaris ou, simplesmente, rastas. Segundo Cunha (1993:121), os adeptos do Movimento “observam uma série de regras de alimentação e vestuário (...), utilizam a ganja (maconha) como erva de adoração”.

Finalmente, destacamos que as necessidades econômicas levam inúmeros agricultores a se envolver com o cultivo desta planta, notadamente em áreas marcadas pela baixa umidade e por poucas chuvas mal distribuídas ao longo do ano, ou seja, este cultivo representa uma alternativa real de manutenção financeira para quem vive no sertão nordestino (Iulianelli e Fraga, 2011).

Assim, é possível constatar que em relação à aculturação, as dificuldades econômicas ou ao sequestro de direitos civis e políticos, a planta tem sido fonte de resistência. A as-

sociação ao ideário de resistência política ou cultural contribuiu para que as controvérsias ultrapassassem os círculos médicos, botânicos, econômicos e militares. As táticas e estratégias de repressão tiveram o efeito adverso de estimular o reconhecimento das transações com maconha como atos de resistência e, paradoxalmente, contribuíram para o crescimento da atenção dos insatisfeitos com o regime militar, bem como impulsionaram a diversificação dos discursos e dos atores interessados pelo tema.

Diversificação de interesses

Outro médico (Carlini, 2010) interessado no tema indica que o panorama começou a mudar no Brasil nos anos 1960 a partir de pesquisas iniciadas em São Paulo para quantificar efeitos da maconha por meio de experimentos em animais. A partir de então, um grupo de estudiosos ligados à Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo tem difundido resultados de investigações que apontam benefícios desta planta para a saúde humana. Um aspecto destacável é o papel auxiliar em terapias de substituição (Labigaline et al., 1999). Porém, o mais impactante nas investigações biomédicas é o potencial neuroprotetor. Como afirmam Malcher-Lopes e Ribeiro (2007:8): “Neste início de século XXI, acredita-se que os canabinóides possam estar envolvidos na remodelação dos circuitos neuronais, na extinção de memórias traumáticas, na formação de novas memórias e na proteção de neurônios”.

No meio artístico, a planta está presente há muito, mas as referências se ampliaram nos anos 1970. Multiplicou-se também a repercussão do uso de maconha por alguns artistas. Em 1976, por exemplo, Gilberto Gil foi preso e condenado à internação em hospital psiquiátrico por portar maconha e afirmar que a substância não lhe fazia mal nem o influenciava a prejudicar ninguém. Outros artistas passaram a expor opiniões favoráveis em músicas que, mesmo sob censura, tornaram-se populares e metaforizaram problemas vividos sob a ditadura militar. A canção “O mal é o que sai da boca do homem”, apresentada em 1980 por Pepeu Gomes e Baby Consuelo no Festival da Canção, é um exemplo destacável. Os músicos, então identificados como hippies, propagaram um trocadilho com a palavra que define um dos principais modos de consumo da maconha e, pela metáfora da posse, denunciaram a extorsão e a seletividade do tratamento aos fumadores da planta:

“Você pode fumar baseado
baseado em que você pode fazer quase tudo
Contanto que você possa
mas não seja possuído.”
(Pepeu Gomes, Baby Consuelo, 1980)

Finda a ditadura militar, vários artistas levaram problemas ligados à maconha até palcos de diversas partes do país. Do samba (onde Bezerra da Silva figura com destaque), passando pelo rock, reggae e hip hop contemporâneos, a planta tem marcado sua presença. O ator e dramaturgo José Celso Martinez de Corrêa foi bastante contundente ao afirmar que “Não se trata de liberar a maconha, ou o usuário, ou mesmo o bode expiatório: o traficante, mas de ir no ponto Tabu: a Indústria Armamentista” (Corrêa, 2010:1).

Segundo Zé Celso, a planta aporta grandes benefícios e “incomensurável” potencial econômico, devendo portanto ter produção regulada pelo Ministério da Saúde e uso esclarecido pelos Ministérios da Cultura e da Educação.

No âmbito das ciências sociais, as publicações se multiplicaram. O interesse se consolidou a partir dos anos 1980, como atesta uma significativa lista de estudos da época (Adiala, 1986; e coletâneas Henman e Pessoa Jr., 1986; Sabina, 1985). Apontando a prática de fumar maconha como tradicional para alguns grupos, rurais e urbanos, a Associação Brasileira de Antropologia aprovou em 1984 “a criação de um grupo de trabalho específico que reúna pesquisadores interessados em discutir e divulgar trabalhos sobre o uso da *Cannabis*” (Macrae e Simões, 2000:111). Embora de forma menos expressiva, pode-se afirmar que alguns juristas também passaram a se interessar pela questão participando de seminários e escrevendo para coletâneas organizadas por cientistas sociais (Batista, 1985; Costa, 1985; Silva, 1985; Toron, 1986). Assim, os anos 1980 foram marcados pelo reconhecimento da diversidade de usos e discursos sobre a planta. Velho (1975) havia apontado esta questão no Rio de Janeiro; em seguida, Simões em São Paulo e MacRae em Salvador (Macrae e Simões, 1988 e 2000); bem como Cavalcanti (1998) em Recife, Olinda e Maceió. Especialmente os estudos de Simões, Macrae e Cavalcanti, inteiramente dedicados à compreensão dos usos da planta e de seus derivados, representam uma descrição detalhada da iniciação ao uso, dos modos de consumo e aprovisionamento, dos efeitos sobre o comportamento e a socialização dos usuários.

Os novos enfoques, a crescente presença do tema no espaço público e as inúmeras controvérsias a que a maconha foi associada levaram alguns jornalistas a insistir em perguntar a partir de 1985 se Fernando Henrique Cardoso fumava maconha (Playboy, set/1985). Quando Cardoso se elegeu presidente em 1994, o governo federal admitia a discussão sobre alternativas legislativas sobre o tema, mas ainda seria necessário mais de uma década para o ex-presidente se posicionar favorável a mudanças de leis relacionadas a drogas.

A demanda por mudanças alcançou maior visibilidade na segunda metade dos anos 1990 devido a produções artísticas e a personalidades mais ou menos célebres. Em 1996, alguns fatos promoveram o debate sobre transações com maconha. Vale destacar o caso do então deputado federal Fernando Gabeira, interpelado pela Polícia Federal porque importou 5,5 kg de sementes de cânhamo para estudar sua aplicação na indústria têxtil (Veja, 06/10/1999, p.26). No mesmo ano, o grupo musical Planet Hemp vendeu 150 mil cópias do CD intitulado “Usuário”, cujo grande sucesso é a canção “Legalize Já”. Os músicos foram detidos sob acusação de apologia a droga, o que motivou declarações contrárias a prisão e foi muito difundido (Mundim, 2006). Por meio de um habeas corpus, os artistas foram liberados. No mesmo ano, o advogado Rogério Rocco publicou um livro sobre demandas populares por mudanças nesta questão (Rocco, 1996); trata-se da primeira publicação brasileira integralmente dedicada a análise das reivindicações contrárias a proibição das transações com drogas.

Novas demandas de legalização

Os novos interessados pela maconha reconhecem a estigmatização dos usuários e apontam limites das estratégias empregadas para solucionar problemas decorrentes das transações com esta planta e seus derivados. A expressão de seus interesses difunde a necessidade de estudar mais o tema, revisar as leis e alterar a política de drogas adotada pelo país. As demandas por mudanças se multiplicaram ao final da ditadura militar, configurando um novo ciclo de atenção à maconha, onde os principais interesses se referem à garantia de liberdades individuais e coletivas.

Se considerarmos que a legalização ocorre quando há tentativa de restringir, impedir ou regular determinadas atividades por meio da criação de leis, poderemos constatar que o processo de legalização da maconha no Brasil se iniciou antes de 1830. Contudo, a inovação do debate legislativo atual é devida a reivindicações por abolição de penas. Como Rocco (1996) e Valença (2010) demonstraram, as novas demandas de legalização partem de alguns pressupostos que tentaremos resumir em três pontos: 1o) as experiências de proibição as drogas foram incapazes de extinguir as substâncias entorpecentes; 2o) mesmo que seja possível extinguir alguma droga, a humanidade tem recursos para inventar cada vez mais substâncias psicoativas; e, principalmente, 3o) os efeitos perversos da proibição são mais perigosos que a difusão de informações e a regulação da produção e consumo de uma planta como a maconha.

Assim, as novas demandas de legalização se ampliaram e diversificaram a partir do final da ditadura. Segundo Valença (2010:290), a primeira manifestação pública pela descriminalização da maconha no Brasil ocorreu em 1976 na Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas da USP. Ademais

“Ainda no final dessa década [1970], estudantes de Ciências Sociais da UFRJ editaram o jornal de teor antiproibicionista, O Patuá. Também foi emblemático o Primeiro Manifesto Brasileiro pela Legalização da *Cannabis* que ocorreu na Faculdade de Filosofia da PUC de São Paulo no começo da década de 80, assim como o Primeiro Simpósio Carioca de Estudos sobre a Maconha, o “Maconha em Debate”, que teve curso no Instituto de Filosofia e Ciências Sociais da UFRJ” (Valença, 2010:291)

Por outro lado, o ato de fumar maconha perdeu muito da imagem revolucionária a que o professor Salinas Fortes fazia referência. Assim como indica Becker (1963) para o caso norte-americano, é provável que os policiais brasileiros tenham considerado esta planta um problema menos importante que outros. Talvez estes profissionais tenham percebido o que muitos autores já destacam desde Lucena (1968): fumar maconha não induz ao crime. Deste modo, a “luta contra os fumadores de maconha” foi perdendo vigor ao final da ditadura e a repressão ao uso foi progressivamente limitada à situações que se associam a “perturbação da ordem pública” ou “tráfico”. Mesmo que a configuração destas situações dependa inicialmente de policiais e, em última instância, sejam definidas pelos interpretadores oficiais da lei (juizes), parece razoável postular que fumar maconha em muitas grandes cidades brasileiras se aproximou do que Goffman (1971) chama de “aparência normal”.

“Quando o mundo que cerca o indivíduo não insinua nada que fuja do ordinário, quando parece que este mundo lhe permite dar continuidade a seus hábitos (...), pode-se dizer que o indivíduo sente as aparências como ‘naturais’ ou ‘normais’. Então, para o indivíduo, as aparências normais significam que não há perigo em dar continuidade às atividades que vem realizando...” (Goffman, 1971:239)

Neste contexto em que o consumo se aproxima da “normalidade”, consolidou-se uma inversão das prioridades repressivas e o Estado brasileiro alterou em 2006 a lei de drogas, adotando a Lei 11.343/06 que descriminaliza o uso e reforça as penalidades para o tráfico. Assim, o tráfico se consolidou como alvo prioritário da repressão no mesmo período em que a defesa das transações com maconha se interacionalizava.

Reivindicando não somente mudanças legislativas, a Marcha Mundial da Maconha (MMM), criada em Nova York em 1998, difundiu-se em diversas partes do mundo. No Brasil, diversos militantes se agregaram e têm assegurado a continuidade da MMM porque se apoiam na afirmação do direito a livre expressão de opinião. Mesmo que algumas manifestações tenham sido impedidas, os militantes se esforçam para destacar a legalidade da causa e obtiveram adesão significativa de apoiadores do direito a reivindicar novos direitos.

Motivando processo judicial no Brasil, a MMM se fortaleceu com decisão tomada pelo Supremo Tribunal Federal (STF) em 15/06/2011 declarando, por unanimidade, a legalidade de manifestações como a Marcha da Maconha cujo foco é a reunião pacífica para difundir opinião. Antes da decisão do STF, os brasileiros frequentemente deslocavam suas Marchas do dia mundial de luta pela descriminalização da cannabis (primeiro sábado de maio) por causa do Dia das Mães, das finais de campeonatos estaduais de futebol, mas sobretudo devido a medidas impeditivas apresentadas em diferentes instâncias do Poder Judiciário sob a hipótese de que estas manifestações representavam apologia a ato ilícito. Geralmente iniciadas poucos dias antes da data planejada para uma manifestação, as medidas judiciais restringiam o tempo para defesa dos militantes. De acordo com a Associação Brasileira de Estudos Sociais sobre o Uso de Psicoativos (ABESUP), em 2008 a Marcha da Maconha foi interdita por juízes regionais em Belo Horizonte, Brasília, Cuiabá, Curitiba, Fortaleza, João Pessoa, Rio de Janeiro, Salvador e São Paulo. Em 2009, novas interdições judiciais impediram a Marcha em Curitiba, Fortaleza, Goiânia, João Pessoa, Salvador e São Paulo.

A decisão do STF sobre o tema consolidou uma interpretação dos fatos e das leis de acordo com o entendimento de um magistrado de Recife que em 2009 autorizou judicialmente a realização da Marcha afirmando que os direitos de “reunião pública pacífica” e “livre expressão de opinião” estão assegurados na Constituição Federal e em acordos internacionais (Filho, 2009). Assim, mais de trinta cidades brasileiras tiveram Marcha da Maconha em 2012. Em geral, estas manifestações não representaram ocasião especial para a prática de nenhum ato ilícito e os manifestantes realizaram desfiles mais ou menos volumosos e bonitos, onde compareceram homens e mulheres oriundos dos mais diversos segmentos sociais e classes etárias. As máscaras e fantasias

utilizadas por alguns manifestantes se somaram a músicas, cartazes e palavras de ordem que contribuíram para configurar manifestações criativas que tiveram bastante repercussão nos meios de comunicação de massa e internet.

No mês previsto para a realização da Marcha da Maconha, a comissão de juristas responsável pela elaboração de uma proposta de reforma do Código Penal incluiu na lista de sugestões enviada ao Congresso Nacional a proposta de descriminalizar as transações com drogas para uso próprio (Gonçalves, 2012). Em maio de 2012, depois de oito meses de trabalho, estes juristas deixaram claro que reconhecem efeitos perversos de leis que criminalizam determinadas substâncias e se mostraram interessados em experimentar novas alternativas. Sob redação de Tércio Lins e Silva, o capítulo relativo a drogas foi subscrito pelo então presidente do Senado Federal e – junto com as demais recomendações – passou a integrar o Projeto de Lei Nº 236 (PLS 236/2012). A trajetória de Tércio Lins e Silva é marcada pela atuação como advogado criminalista de larga experiência em processos envolvendo entorpecentes. Dentre outras produções, assinou o texto intitulado “A maconha e a lei” (SILVA, 1985) que questiona a classificação da maconha como entorpecente e denuncia a hipocrisia de médicos e juizes que buscam brechas para não condenar indivíduos pelo uso desta planta. A aceitação do texto sobre drogas pelos demais juristas e parlamentares que participam do processo de tramitação do PLS 236/2012 indica que os argumentos de Silva têm atingido um número cada vez maior de legisladores.

Tecendo uma síntese

Alguns aspectos de ordem econômica, científica, militar, política, recreativa, religiosa e terapêutica integram os ciclos de atenção à maconha no Brasil. Finalizando esta comunicação sobre quatro ciclos que continuam simultaneamente operantes, sintetizamos os principais interesses que estão em jogo.

1. Economia

O estímulo da Coroa Portuguesa ao cultivo de maconha no sul e sudeste do Brasil é documentado desde o século XVIII. Os jesuítas, instalados no país desde o século XVI, também a cultivaram visando sua aplicação têxtil. Os interesses de europeus constituem, portanto, uma das primeiras razões deste cultivo em terras brasileiras. O incentivo oficial cessou no século XIX, mas persistiram plantações, comércio e consumo que indicam a sobrevivência do interesse econômico. A atualidade deste interesse é demonstrada por um lado pelo tráfico e pelas inúmeras contravenções a atual lei de drogas. Por outro lado, a possível redução de despesas com o fim de medidas repressivas e a consequente ampliação de receitas públicas com a taxação das atividades envolvendo a planta são também argumentos atualmente presentes.

2. Ciência

O uso recreativo de maconha na África durante o período Colonial parece ter contribuído para fazer com que médicos do início do século XX afirmassem que a planta foi introduzida no Brasil por negros. Esta hipótese serviu aos ideais de uma época em que o racismo predominava entre

os “homens de ciência”. Como afirma Carneiro (2002:216), o “discurso médico-sanitário que, desde o século XIX, vem interpretando as manifestações da cultura negra como patologias perigosas e contaminadoras identificou no hábito de fumar a maconha uma ameaça à integridade física e moral da raça branca”. Não sendo exclusividade nem consenso entre os profissionais de saúde, estes argumentos provêm desta corporação e servem a diversos momentos históricos. Atualmente, estas ideias parecem orientar quem afirma que fumar maconha é um problema de saúde que deve ser discriminado para encorajar a busca de assistência médica.

Por outro lado, desde o século XIX experimenta-se a aplicação da maconha em tratamentos de saúde. A partir dos anos 1960, novos interesses biomédicos emergiram no Brasil e a investigação sobre o tema voltou a marcar presença no debate científico com resultados que apontam muitos efeitos positivos (Carlini, 2010; Malcher-Lopes e Ribeiro, 2007). No que diz respeito ao consumo hedonista, alguns cientistas sociais (Cavalcanti, 1998; Macrae e Simões, 1988 e 2000; Velho, 1975) indicam que esta droga não causa fraturas na ordem social em que os usuários estão imersos.

3. Segurança

A criação da Comissão Nacional de Fiscalização de Entorpecentes (CNFE), em 1936, vinculada ao Ministério do Exterior, bem como o provável perjúrio relativo aos marinheiros norte-americanos que estavam na Bahia em 1943 quando a CNFE realizava missão oficial (Farias, 1943/1958), levam à hipótese de intenção premeditada de associar a maconha produzida no Brasil com o tráfico internacional. Dentre os efeitos desta operação, destacamos a impressão de que seria necessário fortalecer agências estatais, especialmente as Forças Armadas. Este revestimento de intriga internacional reforçou a ideia de que a cooperação entre diferentes países seria indispensável para enfrentar o problema. As leis aprovadas ao longo do século XX e as medidas de controle decorrentes do novo ordenamento jurídico intensificaram a repressão que continua vigente no país e na maior parte do mundo. No entanto, este processo teve também efeitos adversos, sobretudo no que tange a emergência de contestações e comportamentos de resistência.

4. Liberdade

Por motivações econômicas, recreativas, políticas, terapêuticas ou ritualísticas, a maconha não deixou de ser cultivada, comercializada e consumida. Como destacam militantes e estudos realizados notadamente no âmbito das ciências humanas e da saúde, a pretendida extinção da planta não se consolidou. A redemocratização do Brasil a partir dos anos 1980 ampliou possibilidades de defender alternativas para enfrentar problemas decorrentes de transações com drogas. Neste ambiente democrático se formaram e continuam se formando grupos de interesse, como médicos que reivindicam alterações legais que lhes assegurem o monopólio da administração de maconha; religiosos e conservadores da atual legislação que continuam a ver a questão pelo ângulo do “vício pecaminoso” ou “perigoso”; grandes plantadores e comerciantes de quem se pressupõe o interesse em manter a situação atual; e, por fim, militantes anti-proibicionistas que

mobilizam diversos argumentos para afirmar o que temos visto escrito em uma faixa em diversas edições da Marcha da Maconha em Recife: “O abuso de drogas é ruim, mas a guerra às drogas é pior”.

A liberdade de manifestar opinião sobre o tema constituiu o elemento gregário do mais recente ciclo de atenção a maconha.

Considerações Finais

Entre as características de um “problema público”, segundo a acepção pragmatista proposta por Dewey (1927), destaco que as pessoas afetadas tomam parte em iniciativas de resolução, passando a investigar causas, efeitos, responsáveis e alternativas de mudança, bem como se esforçando para fazer com que suas opiniões atinjam o maior número de interlocutores. Um problema desta natureza pode afetar de maneira direta ou indireta. Depois de ser associada a diferentes projetos de desenvolvimento econômico, a maconha no Brasil passou a esta condição de “problema público” e foi tematizada por médicos e cientistas que influenciaram a adoção de uma legislação proibitiva. Em seguida, a relação entre médicos e militares contribuiu para o recrudescimento das leis e para a multiplicação de penas. Contudo, a repressão alimentou resistências que desde o final dos anos 1970 ocupam cada vez mais espaço público e formam o lastro das controvérsias contemporâneas sobre o tema. Com a redemocratização do país e a emergência internacional da questão, a comunicação entre novos interessados pela maconha conduziu à cooperação mútua visando a superar os prejuízos e elevar os benefícios causados pelas transações com esta planta. Neste quesito, merecem destaque os trabalhos artísticos que congregam usuários e expressam coletivamente suas contestações, mas também as articulações de profissionais da área de saúde e ciências humanas, bem como alguns políticos, juristas e gestores de segurança pública.

Como afirma Cefaï (2009:17), um processo que visa produzir respostas para um “problema público” não pode ser compreendido em termos de adequação ou resistência a normas instituídas, mas precisa considerar a potência insuante de novas atitudes e direitos (do lado do Estado) e a ação concertada de um público incomodado com a situação. Sobrevivendo a diversas formas de repressão, surgem novos paradigmas para enfrentar o problema das transações com maconha. A novidade está representada pela busca de estratégias que não sejam mais estritamente orientadas por interesses econômicos, científicos ou securitários, mas que reconheçam as liberdades individuais e a integração de todos estes aspectos na construção de alternativas eficazes.

Referências

- Abreu JC de. 1882/1931. Sobre o Visconde de Porto Seguro. In: Ensaios e Estudos (Crítica e História). Rio de Janeiro: Sociedade Capistrano de Abreu / Livraria Briguet. (p. 193-218)
- Adiala JC. 1986. O problema da maconha no Brasil: ensaio sobre racismo e drogas. Rio de Janeiro: IUPERJ.
- Batista N. 1985. A penalização do prazer. In: Sabina, Op. Cit. (p. 107-117)
- Becker HS. 1963. Outsiders: Studies in the Sociology of Deviance. The Free Press.

- Bento CM. 1992. Real Feitoria do Linhocânhamo do Rincão do Canguçu, 1783-89. Canguçu: Prefeitura Municipal. Disponível: <http://www.ihgrgs.org.br/artigos.htm>. Acesso: 08/12/2011.
- Boiteux L. 2011. Drugs and Prisons: The repression of drugs and the increase of the Brazilian penitentiary population. In: Metaal P, Youngers C. Systems Overload - Drug laws and prisons in Latin America. Amsterdam/Washington: Transnational Institute/Washington Office Latin America. (p. 30-38)
- Brasil, Serviço Nacional de Educação Sanitária. 1958. Maconha, coletânea de trabalhos brasileiros. Rio de Janeiro. 2a ed.
- Camargo A, Góes W. 1981. Meio século de combate, diálogo com Cordeiro de Farias. Rio de Janeiro: Nova Fronteira.
- Carlini E. 2005. A história da maconha no Brasil. In: Carlini et al. Cannabis sativa L. e substâncias canabinóides em medicina. São Paulo: CEBRID. (p. 4-13)
- Carlini E. 2010. Pesquisas com a maconha no Brasil. In: Rev. Bras. Psiquiatria, v.32(1): 3-4.
- Carneiro H. 2002. Amores e sonhos da flora: afrodisíacos e alucinógenos na botânica e na farmácia. São Paulo: Xamã.
- Cavalcanti BC. 1998. Dançadas e bandeiras: um estudo do maconhismo popular no nordeste do Brasil. Dissertação (Mestrado). Recife: UFPE.
- Cefai D. 2009. Como nos mobilizamos? A contribuição de uma abordagem pragmatista para a sociologia da ação coletiva. In: Dilemas, v.2(4): 11-48.
- Correa JCM. 2010. Juca fica! Blog Teatro Oficina, 12/11/2010. Disponível: <http://blog.teatrooficina.com.br/?cat=112>. Acesso: 02/04/2013.
- Costa AM da. 1985. Da necessidade de reformar as leis. In: Sabina, Op. Cit. 1985. (p. 95-105)
- Cunha OMG da. 1993. Fazendo a 'coisa certa': reggae, rastas e pentecostais em Salvador. In: Revista Brasileira de Ciências Sociais, São Paulo, v. 8, n. 23: 120-137.
- Dewey J. 1927. The Public and Its Problems. Denver: Allan Swallow.
- Domingues A. 2001. Para um melhor conhecimento dos domínios coloniais: a constituição de redes de informação no Império português em finais do Setecentos. História, Ciências, Saúde Manguinhos, vol. VIII (suplemento): 823-38.
- Dória JR. 1915. Os fumadores de maconha: efeitos e males do vício. Washington, December 27, 1915.
- Downs A. 1972. Up and down with ecology – the issue-attention cycle. In: Public Interest, 28: 38-50.
- Farias RC de. 1943/1958. Relatório apresentado aos senhores membros da Comissão Nacional de Fiscalização de Entorpecentes. In: Brasil, Op. Cit. (p. 105-113)
- Filho AC. 2009. Despacho Processo 001.2009.109617-1, 24/04/2009. Recife: 2a Vara Criminal dos Feitos Relativos a Entorpecentes.
- Fiocruz. 2013. Instituto Homeopático do Brasil (1843). In: Dicionário Histórico-Biográfico das Ciências da Saúde no Brasil (1832-1930). Disponível: <http://www.dichistoriasaude.coc.fiocruz.br/iah/P/verbetes/insthomb.htm#historico>. Acesso 27/01/2013.
- Fonseca G. 1994. O submundo dos tóxicos em São Paulo: séculos XVIII, XIX e XX. São Paulo: Resenha Tributária.
- Freyre G. 1937. Nordeste. Rio de Janeiro: José Olympio.
- Goffman E. 1971. Relations in Public. New York: Basic Books.
- Gonçalves LC. (relator) 2012. Relatório Final – Comissão de juristas para elaboração de anteprojeto de Código Penal. Brasília. Senado Federal.
- Groppo LA. 2001. Mídia, sociedade e Contracultura. In: XXIV Congresso Brasileiro de Ciências da Comunicação (Intercom). Anais do XXIV Congresso Brasileiro de Ciências da Comunicação.
- Grotenhermen F. 2009/2004. Cannabis en Médecine [trad. Hanf als Medizin]. Sélestat: Éditions Indica.
- Hahnemann S. 1921/1834. Materia Medica Pura. New Delhi: B. Jain Publishers.
- Henman A. 1980. War on drugs is war on people. The Ecologist, v. 10, n. 8/9, oct-nov 1980.
- Henman A., Pessoa Jr. O. (Org.). 1986. Diamba sarabamba: coletânea de textos brasileiros sobre maconha. São Paulo: Ground.
- Herer J. 1985. The emperor wears no clothes. Van Nuys: Ah Ha Publishing.
- Hutchinson HW. 1952. Race relations in a rural community of the Bahian Recôncavo. In: Wagley C. (ed.). Race and class in the rural Brazil. Paris: UNESCO.
- Hutchinson HW. 1975. Patterns of marihuana use in Brazil. In: Rubin V. (ed.). Cannabis and Culture. The Hague, Paris: Mouton. (p. 173-183)
- Iulianelli JA., Fraga PCP. 2011. Plantios ilícitos de 'cannabis' no Brasil: Desigualdades, alternativa de renda e cultivo de compensação. In: Dilemas, v.4(1): 11-39.
- Labigaline E et al. 1999. Therapeutic use of cannabis by crack addicts in Brazil. In: Journal of Psychoactive Drugs, v.31(4): 451-455.
- Lucena J. 1934. Os fumadores de maconha em Pernambuco. In: Arq. Assist. a Psicopatas de Pernambuco. 4(1): 55-96. [Reimpresso: BRASIL. 1958, Op. Cit.]
- Lucena J. 1968. Canabismo e reações delituosas. In: Anais da Faculdade de Medicina da UFPE, 28.
- Luz MT. 1996. Arte de curar versus a ciência das doenças: história social da homeopatia no Brasil. São Paulo: Dynamis.
- Macrae E, Simões JA. 1988. Investigação sobre o uso habitual e autocontrolado da maconha entre camadas médias urbanas. São Paulo: IMESC. (mimeo)
- Macrae E, Simões JA. 2000. Rodas de fumo: o uso da maconha entre camadas médias. Salvador: EDUFBA/UFBA/CETAD.
- Malcher-Lopes R, Ribeiro S. 2007. Maconha, cérebro e saúde. Rio de Janeiro: Vieira e Lent.
- Marcandier M. 1799/1758. Tratado sobre o canamo. Lisboa: Of. Simão Thaddeo Ferreira.
- Mello C. de. (Relator) 2011. Arguição de Descumprimento de Preceito Fundamental 187 Distrito Federal – ADPF 187. Brasília: Supremo Tribunal Federal.
- Menz MM. 2005. Os escravos da Feitoria do Linho Cânhamo: trabalho, conflito e negociação. In: Afro-Ásia, n.32: 139-143.
- Miranda Neto. 2010. A utopia possível: uma experiência de desenvolvimento regional, séculos XVII e XVIII. In: Revista do IHGB, a. 171, n. 447: 95-143.
- Moraes AJM. 1881. Phytografia ou Botânica Brasileira Aplicada à Medicina, às Artes e à Indústria. Rio de Janeiro: Garnier.
- Mundim, PS. 2006. Das rodas de fumo à esfera pública: o discurso de legalização da maconha nas músicas do Planet Hemp. São Paulo: Annablume.
- ONU. 1961. Single Convention on Narcotic Drugs, 1961. New York. 13 March 1961.
- Rocco R. 1996. O que é legalização das drogas. São Paulo: Brasiliense.
- Sabina M. (org.). 1985. Maconha em debate. São Paulo: Brasiliense.
- Silva TL. 1985. A maconha e a lei. In: Sabina, Op. Cit. (p. 119-127)
- Sousa LV. 1842/1789. Relação instructiva e circunstanciada para ser entregue ao seu successor. In: Jornal do Instituto

- Histórico Geographico Brasileiro. Rio de Janeiro: Imprensa Americana de J. P. da Costa. Tomo 4: n.13 (p. 3-42) e n.14 (p. 129-167)
- Stephens J. 1998. *Anti-Disciplinary Protest: Sixties Radicalism and Postmodernism*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Toron A. 1986. Alguns Aspectos Sócio-Jurídicos da Maconha. In: HENMAN, PESSOA JR. Op. Cit.
- Valença T. 2010. Consumir e ser consumido, eis a questão! (parte II) outras configurações entre usuários de drogas numa cultura de consumo. Tese Doutorado, PPGCS, UFBA, Salvador.
- Velho G. 1975. Nobres e anjos: um estudo de tóxico e hierarquias. Tese Doutorado, Antropologia, USP. [publicado em 1998 pela Fundação Getúlio Vargas]
- Velloso JMC. 1799. Coleção de memórias inglesas sobre a cultura e comércio do linho canamo tiradas de diferentes autores que devem entrar no quinto tomo do Fazendeiro do Brazil. Lisboa: Of. Antonio Rodrigues Galhardo.
- Vidal S. 2009. A regulamentação do cultivo de maconha para consumo próprio: uma proposta de Redução de Danos. In: Filho AN et al. *Toxicomanias: incidências clínicas e socioantropológicas*. Salvador: EDUFBA. (p. 61-96)
- Wagley C, Galvão E. 1949. *The Tenetehara Indians of Brazil: a culture in transition*. New York: Columbia University Press.
- Wehling A. 1979. Conjuntura portuguesa e ação econômica no Rio Grande do Sul. In: *Anais do Simpósio Comemorativo do Bicentenário da Restauração do Rio Grande (1776-1976)*, vol. I, 1979. Disponível: http://www.ihgrgs.org.br/artigos/conj_portuguesa.htm#_ftn51. Acesso: 13/05/2012.

A maconha aumenta vulnerabilidade a opioides em animais de laboratório

Marijuana increase the vulnerability to opioids consumption in laboratory animals

Cristiane Ribeiro de Carvalho* e **Reinaldo Naoto Takahashi**

Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Farmacologia, Laboratório de Psicofarmacologia

*Contato: decarvalhocr@gmail.com

Resumo. A maconha é a droga ilícita mais consumida no mundo. Estudos epidemiológicos sugerem que o uso precoce da *Cannabis* facilita a progressão para o uso de outras drogas psicoativas. Embora bastante controversa esta hipótese de “porta de entrada” assume que a dependência de drogas ilícitas é precedida pelo uso de *Cannabis*. Os modelos animais de dependência podem ser bastante úteis para investigar se a exposição prévia de uma droga per se poderia aumentar a vulnerabilidade ao uso abusivo de outra classe de droga. Nesta revisão, pesquisamos a literatura avaliando os efeitos da exposição prévia aos agonistas canabinoides em modelos animais sobre os comportamentos relacionados ao consumo de outras drogas - como psicoestimulantes e opioides.

Palavras-chave. *Maconha; Cannabis; Dependência; Drogas de abuso; Hipótese da porta de entrada; Opióide.*

Abstract. Marijuana is the most consumed illicit drug in the world. Epidemiological studies suggest that precocious use of *Cannabis* facilitates the progression to the use of other psychoactive drugs. Indeed, though very controversial, *Cannabis* is suggested as a gateway for drug addiction. Animal models are very useful to investigate the relationship between previous drug experience and vulnerability to the consumption of other drugs. In this article, we review the literature evaluating the effects of previous exposure to cannabinoid agonists in animal models on the subsequent behavioral impact related to the consumption of other drugs - such as psychostimulants and opioids.

Keywords. *Marijuana; Cannabis; Addiction; Drug abuse; Gateway hypothesis; Opioid.*

Introdução

A maconha é a terceira droga mais consumida no mundo, atrás do álcool e do tabaco. Estima-se que aproximadamente 3,9% da população mundial com idade entre 15 e 64 anos consomem *Cannabis* pelo menos uma vez ano (UNODC, 2013). Apesar da dependência de *Cannabis* ser considerada um transtorno psiquiátrico moderado, um em cada nove usuários de maconha atende os critérios de dependência (Lynskey et al., 2003). Além disso, o número de indivíduos que procuram tratamento para deixar de fumar maconha tem aumentado, sobretudo, na Europa e nos Estados Unidos da América (Murray et al., 2007).

Nem todos os indivíduos que experimentam drogas de abuso se tornam dependentes. De um modo geral, os diferentes padrões de consumo e dependência de drogas são estabelecidos pela Sociedade Americana de Psiquiatria através do Manual Estatístico para Transtornos Psiquiátricos (do inglês DSM-V). De acordo com o DSM, a dependência de drogas pode ser definida como um distúrbio psiquiátrico crônico, caracterizado pelo desejo compulsivo ou “fissura” pela droga

e perda de controle sobre o uso da droga. O uso repetido da droga também pode levar ao surgimento da tolerância (necessidade de doses maiores da droga para manter um efeito estável) e da síndrome de abstinência (sinais e sintomas que aparecem quando o uso da droga é interrompido) (American Psychiatric Association, 2013). Essas alterações adaptativas induzem frequentes recaídas, mesmo após longos períodos de abandono do uso, o que dificulta o tratamento da dependência. As drogas de abuso podem agir como reforço positivo (produzindo euforia e bem estar) ou negativo (aliviando sintomas da abstinência) e assim reforçam, ou seja, motivam o consumo repetido da droga. Os efeitos reforçadores positivos promovidos pelas drogas de abuso são importantes principalmente na iniciação do uso, mas diminuem com o uso repetido.

Apesar dos efeitos psicotrópicos e do risco de desenvolvimento da dependência pelo uso abusivo da *Cannabis*, existe um debate contínuo sobre a possibilidade de legalizar o uso da *Cannabis* para fins medicinais e descriminalizar o seu uso recreativo. Um dos argumentos utilizados contra a

Recebido: 01out13
Aceito: 26set14
Publicado: 13nov14

Revisado por
Anderson Brito
da Silva e Sergio
Arthuro Rolim

legalização e descriminalização é que o consumo de *Cannabis* pode aumentar a probabilidade de experimentar outras drogas de abuso e, eventualmente, fazer com que os usuários se tornem dependentes de outras drogas ilícitas, como psicoestimulantes e a heroína.

Esta hipótese, geralmente referida como “porta de entrada” para o uso de outras drogas ilícitas altamente reforçadoras, tem sido debatida (Kandel, 1975; Kandel e Yamaguchi, 1999). Contudo, vale mencionar que o álcool é a primeira droga experimentada pelos jovens brasileiros. Além disso, o álcool é considerado a droga mais consumida e com o maior número de dependentes (alcoolistas) no país (Madruga et al., 2012). Assim, o consumo de álcool certamente representa uma preocupação no tocante à dependência e certamente o seve como porta de entrada para o consumo de drogas ilícitas, incluindo a maconha.

De fato, alguns estudos epidemiológicos mostram que a dependência de drogas é geralmente precedida pelo uso de *Cannabis*, e também que o uso precoce e regular da *Cannabis* aumenta o risco de iniciação ao uso de outras drogas (Agrawal et al., 2004; Fergusson e Horwood, 2000; Lynskey et al., 2003). Por exemplo, Lynskey e colaboradores (2003) relatam uma correlação positiva entre o uso de *Cannabis* e escalada para o uso de outras drogas como psicoestimulantes e opioides. Além disso, estes estudos têm sugerido que o uso regular de *Cannabis* na adolescência possui papel relevante no subsequente consumo abusivo de outras drogas ilícitas (Yamaguchi e Kandel, 1984; Fergusson e Horwood, 2000; Lynskey et al., 2003; Agrawal et al., 2004). Essas evidências corroborariam a hipótese da maconha como porta de entrada para o uso de “drogas pesadas”.

Esta questão é bastante polêmica, e ao longo das últimas décadas, tem-se debatido se existe ou não uma relação causal entre uso de *Cannabis* e a progressão para o consumo de outras drogas ilícitas. Sabe-se que alguns fatores estão associados com uma maior vulnerabilidade ao abuso de drogas, entre eles a predisposição genética, a disponibilidade de drogas, influências sociais (pressão do grupo), além de comportamento de risco e busca por novidade (traços comportamentais bastante observados em indivíduos jovens). É possível que exista uma relação não causal, uma vez que as características anteriormente citadas poderiam estar associadas às alterações neurobiológicas subjacentes ao uso prévio da *Cannabis*, as quais tornariam os indivíduos mais propensos aos efeitos reforçadores de outras drogas de abuso.

Uma das maneiras de se avaliar a hipótese da “porta de entrada” é através do uso de modelos animais, nos quais os roedores são submetidos a uma série de paradigmas que mimetizam características do uso e da dependência das drogas, independentemente de aspectos culturais, sociais e psicológicos que determinam o abuso de drogas em humanos (Karniol et al., 1975). Modelos animais são importantes ferramentas para compreender o processo de dependência e na pesquisa de estratégias de prevenção e tratamento. Eles variam em relação a sua relevância translacional, desde procedimentos como a autoadministração operante, a preferência condicionada ao lugar (PCL) onde é feita a associação entre a droga (estímulo incondicionado) e as dicas do ambiente (estímulo condicionado), ou a sensibilização da atividade

locomotora (Sanchis-Segura e Spanagel, 2006). Nenhum modelo experimental é capaz de mimetizar todos os aspectos da dependência e também não existem evidências que em condições naturais os animais desenvolvam dependência, a qual é considerada uma doença psiquiátrica complexa e multifatorial (Sanchis-Segura e Spanagel, 2006). Apesar disso, os modelos de autoadministração operante ou preferência condicionada ao lugar podem ser bastante úteis para investigar se a exposição prévia de uma droga per se poderia aumentar o risco de uso de utilizar de maneira abusiva outra classe de droga de abuso (Kandel, 2003). Entretanto, poucos estudos pré-clínicos têm investigado a hipótese da “porta de entrada”, especialmente com o 9-tetrahidrocannabinol (THC), principal substância psicotrópica presente na *Cannabis*, e com outras substâncias sintéticas. A maioria dos estudos tem focado na exposição prévia de uma classe de droga e os efeitos subsequentes do uso da mesma droga de abuso.

Sistema canabinoide e o papel modulatório sobre o sistema de recompensa

O sistema endocanabinoide não é apenas sítio de ação primário para as propriedades motivacionais e reforçadoras do THC, principal constituinte psicoativo presente em plantas do gênero *Cannabis*. O sistema endocanabinoide também exerce um efeito modulatório nas vias neuronais de recompensa e, portanto, modula os efeitos reforçadores de diferentes classes de drogas de abuso, tais como álcool (Mechoulam e Parker, 2003), cocaína (Arnold, 2005), metanfetamina (Parrott, 2006), nicotina (Viveros et al., 2006; Forget et al., 2006) e opioides (Navarro et al., 2001; Fattore et al., 2004; 2005; 2007; Spano et al., 2004), agindo através de mecanismos celulares comuns e/ou facilitando o efeito destas drogas sobre a neurotransmissão dopaminérgica na via mesolímbica (Maldonado et al., 2006; Trigo et al., 2010).

O sistema endocanabinoide consiste basicamente de receptores CB1 e CB2, ligantes endógenos, além de enzimas de síntese e degradação (Munro et al., 1993). Os receptores canabinoides pertencem à superfamília dos receptores de membrana acoplados à proteína G e a ativação desses receptores, promove a supressão da excitabilidade neuronal e inibição da liberação de vários neurotransmissores, incluindo monoaminas, aminoácidos excitatórios e inibitórios, além de neuropeptídeos (Howlett et al., 2002). Os principais ligantes endógenos dos receptores canabinoides são a anandamida e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), os quais derivam de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, particularmente do ácido araquidônico. Os endocanabinoides agem como mensageiros retrógrados produzidos sob demanda nos neurônios pós-sinápticos, onde se difundem livremente para a fenda sináptica e estimulam os receptores canabinoides nos terminais pré-sinápticos neuronais (Wilson e Nicoll 2002).

Os receptores CB1 são amplamente expressos no sistema nervoso central (SNC) (Di Marzo, 2009) em diversas estruturas como: núcleo accumbens, córtex, amígdala e hipocampo (Berke e Hyman 2000; Robbins et al., 2008). Os receptores CB2 estão expressos periféricamente nas células do sistema imunológico, mas também estão presentes no SNC em menor quantidade (Onaivi et al., 2006). O sistema endocanabinoide, especialmente através dos receptores CB1,

exerce um importante papel na regulação de diversos processos fisiológicos, incluindo aprendizagem, memória e motivação (Maldonado et al., 2006). Os receptores CB1 não são diretamente expressos em neurônios dopaminérgicos da via mesocorticolímbica (Herkenham et al., 1990), mas os canabinoides aumentam a frequência de disparos de neurônios dopaminérgicos na área tegmentar ventral (ATV) (French et al., 1997) e aumentam a liberação de dopamina do núcleo accumbens (Tanda et al., 1997) e no córtex pré-frontal (Chen et al., 1990). Pesquisas sugerem que esse aumento da liberação de dopamina no sistema de recompensa é, ao menos em parte, mediado pela liberação de peptídeos opioides na ATV - haja vista que baixas doses de THC aumentam a liberação de β -endorfinas nessa estrutura (Solinas et al., 2004) e que a infusão do antagonista opioide naloxona inibe esse efeito (Chen et al., 1990; Tanda et al., 1997). Além disso, observa-se um aumento nos níveis de outros opioides endógenos como as encefalinas no núcleo accumbens após a administração aguda de canabinoides em roedores (Valverde et al., 2001).

Efeitos dos canabinoides em alguns modelos animais de dependência

Fumar maconha induz sensações de bem estar e euforia em humanos (Chait e Zacny, 1992) e estes efeitos parecem ser mediados pelos receptores canabinoides do tipo CB1, uma vez que são bloqueados pela administração prévia do antagonista dos receptores CB1 SR141716A (Huestis et al., 2001). Curiosamente, o perfil de autoadministração operante dos canabinoides (THC ou agonistas sintéticos) é bem diferente do perfil de drogas "clássicas" como cocaína, anfetaminas e opioides. Por exemplo, o comportamento de autoadministração endovenosa operante apresenta um padrão de curva dose-resposta em formato de "sino", onde baixas doses não produzem repostas, doses moderadas induzem reforço positivo e doses mais elevadas parecem ser aversivas (Martellotta et al., 1998; Fattore et al., 2001; Tanda et al., 2000; Justinova et al., 2003). Observa-se um padrão de resposta semelhante na tarefa de preferência condicionada ao lugar (Lepore et al., 1995; Valjent e Maldonado 2000; Pandolfo et al., 2009).

Ao contrário da maioria das drogas de abuso utilizadas pelo ser humano, em condições normais, é bastante difícil avaliar as propriedades reforçadoras dos agonistas canabinoides em animais, particularmente nos modelos de autoadministração voluntária ou operante (Corcoran e Amit, 1974; Harris et al., 1975; Leite e Carlini, 1974; Mansbach et al., 1994; Van Ree et al., 1978; Takahashi e Singer 1979).

Influência da exposição aos canabinoides em períodos críticos do desenvolvimento

Durante os períodos de formação, desenvolvimento e maturação cerebral, como nos períodos pré-natal, perinatal e na adolescência, o cérebro está mais susceptível a fatores externos (drogas de abuso) e internos (como estresse e hormônios, por exemplo). O THC é uma droga bastante lipofílica que atravessa a placenta (Behnke e Eyster, 1993) e também é transferida para o leite materno podendo afetar o bebê durante a gestação e lactação (Jakubovic e McGeer, 1977). Estima-se que 7-17% das mulheres fumam maconha durante a gravidez (SAMHSA, 2007).

No âmbito experimental, a exposição pré-natal à canabinoides altera a expressão de RNAs mensageiros que orientam a síntese de proteínas precursoras de peptídeos opioides endógenos, como pró-encefalina (PENK), pró-opiomelanocortina (POMC) e pró-dinorfina (PDYN) (Pérez-Rosato et al., 2000), os quais levam à transcrição de peptídeos opioides como β -endorfina, encefalinas, e dinorfina, e não opioides como o hormônio adrenocorticotrófico. De maneira similar, a exposição da mãe à agonistas canabinoides no período de amamentação pode alterar a expressão de receptores opioides e dopaminérgicos da prole (Vela et al., 1998; Rodriguez de Fonseca et al., 1991; DiNieri et al., 2011), além de aumentar a sensibilidade dos receptores dopaminérgicos D2 aos agonistas dopaminérgicos (Moreno et al., 2003).

A adolescência também é considerada um período crítico para o desenvolvimento e amadurecimento do SNC (Rice e Barone, 2000). Assim, a exposição à *Cannabis* durante a adolescência poderia aumentar o risco de desenvolvimento dependência de drogas (Agrawal et al., 2004).

Interação de agonistas canabinoides com psicoestimulantes

Estudos pré-clínicos demonstram que a exposição prévia aos agonistas de receptores de canabinoides CB1 produz mudanças duradouras, que resultam no aumento da ativação locomotora induzida pelos próprios agonistas canabinoides (sensibilização) (Cadoni et al., 2001; Rubino et al., 2003), ou por outras droga de abuso (sensibilização cruzada) (Cadoni et al., 2001; 2008; Lamarque et al., 2001; Norwood et al., 2003). A literatura apresenta resultados bastante diversos acerca das interações cruzadas entre os agonistas canabinoides e psicoestimulantes, como anfetaminas e cocaína (Tabela 1). Todavia, a maioria dos estudos utiliza ratos adultos, o que não reflete o cenário em humanos, em que a maioria dos indivíduos começa a fumar maconha na adolescência de acordo com o levantamento nacional de álcool e drogas (LENAD II, 2013).

A exposição crônica ao THC parece sensibilizar as repostas locomotoras induzidas pela anfetamina em roedores (Gorriti et al., 1999; Lamarque et al., 2001), enquanto a exposição ao agonista canabinoide WIN 55,212-2 não promove sensibilização locomotora cruzada à anfetamina (Muschamp e Siviç, 2002). Por outro lado, outros trabalhos não demonstraram o desenvolvimento da sensibilização cruzada entre os agonistas canabinoides CP 55, 940 ou HU-210 e a cocaína (Arnold et al., 1998; Ferrari et al., 1999). Padrão similar foi observado em ratos tratados com o agonista canabinoide WIN 55,212-2 durante a adolescência. Estes ratos não desenvolveram sensibilização cruzada ao comportamento locomotor nem estereotipia induzidas pela administração de anfetamina, assim como não houve alteração nos níveis de dopamina no núcleo accumbens (Ellgren et al., 2004). A sensibilização comportamental e neuroquímica é um fenômeno que pode persistir meses após a exposição repetida da droga e tem sido proposta como um importante fator na dependência (Vezina, 2004). Entretanto, esses estudos de sensibilização comportamental não fornecem informações diretas em relação ao impacto da pré-exposição aos canabinoides e a subsequente responsividade aos efeitos reforçadores de ou-

tras drogas de abuso.

Em relação aos estudos utilizando modelos animais que melhor representam as características cardinais da dependência, foi demonstrado um aumento na autoadministração endovenosa de anfetamina nos animais pré-expostos à anfetamina, mas não naqueles animais expostos ao THC, no mesmo esquema de pré-tratamento que induziu a sensibilização cruzada (Cortrigh et al.,

2011). Curiosamente, um estudo anterior - utilizando um esquema diferenciado de autoadministração cruzada de THC e de anfetamina - demonstrou que o THC não predispõe os animais a um consumo maior de anfetamina (Takahashi e Singer, 1981). De maneira geral, esses estudos com psicoestimulantes não corroboram a hipótese da *Cannabis* como porta de entrada ao uso de psicoestimulantes.

Tabela 1: Efeitos da exposição aos agonistas canabinoides sobre os subseqüentes efeitos reforçadores de psicoestimulantes e opioides em alguns modelos animais de dependência.

Tipo de tratamento com o agonista canabinoide	Animal/ idade no início dos testes	Modelo animal	Resultados obtidos	Referência
Autoadministração endovenosa intercalada de THC e anfetamina	Ratos Wistar adultos	Autoadministração operante de anfetamina	Não altera o consumo de anfetamina	Takahashi e Singer, 1981
Pré-tratamento com CP 55,940 (10 exposições); coadministração de CP 55,940 e cocaína	Ratos Lewis adultos	Sensibilização locomotora induzida pela anfetamina	Não aumenta a sensibilização locomotora; não promove sensibilização cruzada	Arnold et al., 1998
Tratamento agudo ou repetido com o HU-210 (7 injeções diárias)	Ratos Wistar adultos	Atividade locomotora e estereotipia induzida pelo agonista dopaminérgico D1/D2 CQP 201-403; sensibilização locomotora induzida pela cocaína	↑ locomoção e ↓ estereotipia induzidas pelo agonista dopaminérgico (agudo); ↓ locomoção e ↑ estereotipia (repetido); não altera a sensibilização locomotora induzida pela cocaína (repetido);	Ferrari et al., 1999
Pré-tratamento com THC (14 injeções diárias)	Ratos Wistar adultos	Atividade locomotora e estereotipia induzidas pela anfetamina	↑ locomoção induzida pela anfetamina; não altera a estereotipia;	Gorriti et al., 1999
Pré-tratamento com THC (20 injeções no total)	Ratos adultos	Sensibilização locomotora induzida pela anfetamina	↑ resposta locomotora induzida pela anfetamina (sensibilização cruzada)	Lamarque et al., 2001
Pré-tratamento com WIN 55,212-2 administração aguda e repetida (10 dias)	Ratos Lewis adultos	Atividade locomotora induzida pela anfetamina	↑ locomoção (aguda); não altera a atividade locomotora, mas aumenta a exploração (repetida);	Muschamp e Sivity, 2002
Pré-tratamento com THC ou WIN 55,212-2 na adolescência (28°-32° dia pós-natal)	Ratos Sprague-Dawley adolescentes	Atividade locomotora e estereotipia induzida pela anfetamina.	Nenhum dos tratamentos altera a locomoção nem a estereotipia	Ellgren et al., 2004
Pré-tratamento com THC (total de 5 injeções a cada 3 dias)	Ratos Sprague-Dawley adultos	Autoadministração operante de anfetamina ou apomorfina; locomoção induzida por psicoestimulante	Não altera o consumo; não altera a locomoção	Cortrigh et al., 2011
Exposição perinatal (gestação e lactação) ao THC	Ratos Wistar adultos	PCL induzida pela morfina; atividade locomotora; autoadministração operante de morfina	↑ preferência condicionada; ↑ locomoção induzida por novidade; ↑ resposta hormonal ao estresse	Rubio et al., 1998; Vela et al., 1998; Gonzáles et al., 2003
Pré-tratamento ou coadministração de CP 55,940 (14 dias)	Ratos Lewis adultos	Sensibilização locomotora induzida pela morfina; autoadministração endovenosa operante de morfina	↑ resposta locomotora induzida pela morfina (sensibilização cruzada); ↑ consumo de morfina	Norwood et al., 2003
Pré-exposição ao THC (2 vezes ao dia por 3 dias)	Ratos Sprague-Dawley adultos	Autoadministração endovenosa operante de heroína	Não altera o consumo total de heroína; ↑ número de injeções de heroína por sessão ↓ intervalo entre as injeções	Solinas et al., 2004
Pré-exposição ao THC na adolescência (28°-49° dia pós-natal)	Ratos Long Evans adultos	Reinstalação e extinção do comportamento operante de autoadministração de heroína	↑ comportamento de "busca pela heroína" na extinção e na reinstalação induzida pelo estresse; ↑ expressão de RNAm para PENK no NAc e amígdala	Spano et al., 2007
Pré-exposição ao THC na adolescência (28°-49° dia pós-natal)	Ratos Long Evans adultos	Autoadministração endovenosa operante de heroína	↑ consumo de heroína; ↑ expressão de RNAm; ↑ densidade e a função dos receptores μ -opioides em estruturas límbicas	Ellgreen et al., 2007
Pré-exposição ao THC na adolescência (28°-49° dia pós-natal)	Ratos Long Evans adultos	Autoadministração endovenosa operante de heroína	Super expressão do gene PENK nos animais controle ↑ consumo de heroína; silenciamento do gene PENK nos animais pré-expostos ↓ consumo de heroína	Tomasiewicz et al., 2012

Interação de agonistas canabinoides com opioides

Diversas evidências sugerem uma forte ligação entre os sistemas canabinoide e opioide. Por exemplo, os receptores canabinoides e opioides são frequentemente co-localizados em muitas estruturas cerebrais, incluindo ATV e estriado, as quais modulam comportamentos motores e de recompensa (Pickel et al., 2004; Rodriguez et al., 2001). Além disso, observa-se a formação de heterodímeros entre os receptores CB1 e opioides (μ e δ) sugere uma cooperação entre os dois sistemas (Marckie, 2005; Rios et al., 2006). Os receptores opioides são amplamente distribuídos no cérebro, especialmente em estruturas envolvidas na regulação da motivação e do estresse, tais como núcleo accumbens, córtex pré-frontal e região central da amígdala. Existem três subtipos de receptores opioides: μ , κ e δ , todos eles acoplados à proteína G e que inibem a adenilato ciclase, assim como os receptores canabinoides. De um modo geral, a ativação dos receptores μ e δ provocam efeitos euforizantes, ao passo que a ativação do receptor κ produz disforia (Mucha e Herz, 1985).

Estudos com camundongos geneticamente modificados mostram que os receptores canabinoides são necessários para os comportamentos relacionados à recompensa de opioide e vice-versa, ou seja, camundongos nocautes para os receptores canabinoides CB1 não autoadministram heroína nem desenvolvem preferência pelo compartimento condicionado à morfina. Assim como, o bloqueio agudo dos receptores CB1, pelo antagonista rimonabanto, atenua os comportamentos de PCL e a autoadministração endovenosa operante de opioides (Caille e Parsons, 2003; De Vries et al., 2003; Navarro et al., 2001; 2004), preferencialmente nos animais “dependentes” e em modelos de condicionamento operante (De Vries et al., 2003; Solinas et al., 2003). Reciprocamente, os camundongos nocautes para os receptores μ -opioide não desenvolvem PCL quando condicionados com agonistas canabinoides como THC ou CP 55,940 (Ledent et al., 1999; Martin et al., 2000; Cossu et al., 2001; Ghozland et al., 2002). Além disso, o bloqueio agudo dos receptores opioides, promovido pelo antagonista naltrexona, atenua a expressão da PCL associada ao CP 55,940 e a autoadministração endovenosa do THC (Braida et al., 2001; Justinova et al., 2004) em roedores e macacos.

Contudo, os efeitos dos antagonistas opioides nos estudos em humanos são um pouco diferentes do que se observa nos estudos pré-clínicos. O tratamento com antagonistas opioides, com a naltrexona não reduz os efeitos subjetivos, reforçadores ou fisiológicos do THC em usuários de maconha (Wachtel e de Wit, 2000; Haney et al., 2003). Por exemplo, a administração de naltrexona em doses (50 mg, via oral) comumente utilizadas na clínica no tratamento da dependência ao álcool ou opioides (Potenza et al., 2011), aumenta os efeitos intoxicantes do THC (30 mg) em usuários de maconha (Haney et al., 2003). Por outro lado, o pré-tratamento com uma dose muito baixa de naltrexona (0,12 mg) aumenta os efeitos intoxicantes do THC (10 mg) em indivíduos não usuários de maconha de maconha, mas bloqueia os efeitos intoxicantes do THC nos usuários de *Cannabis* (Haney, 2007). Isso sugere que o uso repetido de *Cannabis* altera a reposta aos antagonistas opioides em humanos. Embora incipiente

esses estudos clínicos indicam que o antagonismo dos receptores opioides pode representar uma alternativa potencial para o tratamento da dependência de *Cannabis*.

Em relação à hipótese da porta de entrada, existe uma série de estudos mostrando que a pré-exposição aos agonistas canabinoides aumenta a subsequentes propriedades reforçadoras dos opioides. Por exemplo, a exposição por 14 dias ao THC ou ao agonista canabinoide sintético CP 55,940 na idade adulta, aumenta os efeitos reforçadores e o consumo da morfina em roedores (Norwood et al., 2003). Outro trabalho utilizando um protocolo experimental de condicionamento operante mais rebuscado, mostrou que a exposição curta (3 dias) ao THC, não altera o consumo total de heroína dos ratos, mas aumenta o subseqüente comportamento de “busca pela droga”, considerado um comportamento preditivo de recaída (Solinas et al., 2004). Em relação aos aspectos neurobiológicos, a administração repetida do agonista CB1 (CP 55,940) em ratos adultos promove um aumento transitório na expressão dos receptores μ -opioide em estruturas como caudado putamen, núcleo accumbens, substância negra e ATV, comparado ao grupo em que foi administrado apenas o veículo (Corchero et al., 2004). Adicionalmente, observou-se um aumento na expressão de RNA mensageiro para pró-enkefalinas no caudado-putamen, núcleo accumbens e hipotálamo de ratos cronicamente expostos ao mesmo agonista canabinoide (Manzanares et al., 1998).

Conforme mencionado anteriormente, a exposição repetida aos agonistas canabinoide no período perinatal induz alterações comportamentais e neurobiológicas relacionadas ao sistema opioide. A exposição perinatal de ratos ao THC altera o comportamento motor, aumenta a busca por novidade e facilita o desenvolvimento da preferência condicionada ao lugar induzida pela morfina quando eles atingem a idade adulta (Rubio et al., 1998). A exposição perinatal ao THC facilita a aprendizagem de autoadministração operante de morfina, modelo animal em que o animal aprende a pressionar a alavanca (num determinado número de vezes) para receber a droga através de um cateter conectado a uma bomba de infusão endovenosa (Vela et al., 1998; Gonzáles et al., 2003). Resultados semelhantes também são observados quando a exposição dos ratos ao THC ocorre no período pré-natal (Spano et al., 2007) ou durante a adolescência (Ellgreen et al., 2007). O aumento no consumo de heroína parece estar associado a mudanças discretas em populações neuronais do sistema límbico, particularmente do sistema opioide, que medeiam comportamentos de recompensa (Spano et al., 2007; Ellgreen et al., 2007). Além disso, os animais pré-expostos ao THC na adolescência apresentam uma maior taxa de aprendizado de autoadministração operante e consomem maiores quantidades de heroína na etapa de manutenção (Ellgreen et al., 2007). Segundo os autores, esse comportamento pode ser interpretado como uma “perda do controle sobre o uso da droga” de modo semelhante ao que acontece com indivíduos dependentes. O trabalho também demonstrou que houve um aumento na expressão de RNA mensageiro que orienta a síntese da proteína PENK, precursora de enkefalinas, na porção cortical do núcleo accumbens e amígdala dos animais adultos pré-expostos ao THC antes do procedimento de autoadministração e após os 45 dias de

experimentação. Isso sugere que a exposição prévia ao THC modifica os níveis de encefalinas no sistema de recompensa e em regiões que modulam o estresse.

Um interessante estudo mostrou que a supressão da transcrição do gene que codifica a PENK em neurônios pálido-estriatais atenua a autoadministração de heroína em animais pré-expostos ao THC durante a adolescência, ao passo que a super-expressão do gene PENK aumenta a autoadministração de heroína em animais não expostos ao THC (Tomasiewicz et al., 2012). Reciprocamente, o silenciamento do gene que codifica a expressão da PENK, reduz o consumo de heroína dos animais pré-expostos ao THC na adolescência. Estes resultados indicam a existência de uma ligação direta entre a expressão exacerbada do gene PENK na região cortical do núcleo acumbens e a uma maior suscetibilidade ao consumo de autoadministrarem heroína em ratos adultos que foram previamente expostos ao THC durante a adolescência.

Um panorama geral desses estudos indica que a exposição à maconha durante o neurodesenvolvimento do adolescente pode agir como um fator de risco epigenético, tornando-o mais susceptível ao abuso de drogas, especialmente aos opioides.

Conclusão

Ressaltando que a presente revisão se limitou à interação dos agonistas canabinoides com os psicoestimulantes e opioides, a literatura pesquisada confirma hipótese da *Cannabis* como “porta de entrada” para o uso de opioides. Apesar de alguns estudos terem demonstrado o desenvolvimento da sensibilização cruzada entre canabinoides e os psicoestimulantes (anfetamina e cocaína), esses estudos são contraditórios e confirmam a hipótese da maconha como “porta de entrada” para os psicoestimulantes.

A maioria dos estudos indica que a pré-exposição dos canabinoides no período pré-natal, na adolescência e na idade adulta pode interferir nas propriedades motivacionais e reforçadoras dos opioides. Além disso, os estudos sugerem que a maior predisposição ao consumo de opoides após a exposição aos agonistas canabinoides em períodos críticos da maturação do SNC pode estar relacionada com alterações persistentes na neurodulação promovida por opioides endógenos na via de recompensa. Essa interação bidirecional entre os sistemas endocanabinoide e opioide, em modelos animais de dependência tem sido observada em muitos estudos pré-clínicos (revisões: Fattore et al., 2004; Robledo et al., 2008; Spano et al., 2010) e clínicos (Haney, 2007). No entanto, ao contrário do que ocorre no âmbito experimental, as variáveis genéticas, ambientais e sociais não podem ser controladas em humanos, o que implica na impossibilidade de se estabelecer uma relação causal entre a exposição prévia de *Cannabis* e o posterior desenvolvimento da dependência.

Neste sentido, certamente, são necessários outros estudos pré-clínicos na tentativa de preencher algumas lacunas e explicar algumas discrepâncias encontradas na literatura. Claramente a questão da dependência das drogas não pode ser atribuída somente aos impactos da exposição prévia a uma determinada substância. É notório que a dependência é uma doença multifatorial complexa e que certamente resulta

de uma interação entre a droga, o indivíduo e o seu meio. Entretanto, o conhecimento aprofundado das possíveis consequências da exposição prévia à *Cannabis* pode melhorar nossa compreensão acerca da “hipótese da porta de entrada” e fornecer subsídios para estratégias de prevenção e tratamento da dependência.

Referências

- Agrawal A, Neale MC, Prescott CA, Kendler KS. 2004. A twin study of early cannabis use and subsequent use and abuse/dependence of other illicit drugs. *Psychological Medicine* 34: 1227-1237.
- American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V Washington DC.
- Arnold, JC. 2005. The role of endocannabinoid transmission in cocaine addiction. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 81: 396-406.
- Arnold JC, Topple AN, Hunt GE, McGregor IS. 1998. Effects of pre-exposure and co-administration of the cannabinoid receptor agonist CP 55,940 on behavioral sensitization to cocaine. *European Journal of Pharmacology* 354: 9-16.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. 2002. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal* 325: 1212-1213.
- Behnke M, Eyster FD. 1993. The consequences of prenatal substance use for the developing fetus, newborn and young child. *The International Journal of the Addictions* 28: 1341-1391.
- Berke JD, Hyman SE. 2000. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron* 25: 515-532.
- Braida D, Pozzi M, Cavallini R, Sala M. 2001. Conditioned place preference induced by the cannabinoid agonist CP 55,940: interaction with the opioid system. *Neuroscience* 104: 923-926.
- Cadoni C, Pisanu A, Solinas M, Acquas E, Di Chiara G. 2001. Behavioral sensitization after repeated exposure to Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cross sensitization with morphine. *Psychopharmacology* 158:259-266.
- Cadoni C, Valentini V, Di Chiara G. 2008. Behavioral sensitization to Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cross-sensitization with morphine: differential changes in accumbal shell and core dopamine transmission. *Journal of Neurochemistry* 106:1586-1593.
- Caille S, Parsons LH. 2003. SR141716A reduces the reinforcing properties of heroin but not heroin-induced increases in nucleus accumbens dopamine in rats. *The European Journal of Neuroscience* 18: 3145-3149.
- Chait LD, Zacny JP. 1992. Reinforcing and subjective effects of oral delta-9-THC and smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 107: 255-262.
- Chen J, Paredes W, Li J, Smith D, Lowinson J, Gardner EL. 1990. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol enhances presynaptic dopamine efflux in medial prefrontal cortex. *European Journal of Pharmacology* 190: 259-262.
- Corchero J, Oliva JM, García-Lecumberri C, Martín S, Ambrosio E, Manzanares JJ. 2004. Repeated administration with delta9-tetrahydrocannabinol regulates mu-opioid receptor density in the rat brain. *Journal of Psychopharmacology* 18: 54-58.
- Corcoran ME, Amit Z. 1974. Reluctance of rats to drink hashish suspensions: free choice and forced consumption, and the effects of hypothalamic stimulation. *Psychopharmacologia* 35: 129-147.

- Cortright JJ, Lorrain DS, Beeler JA, Tang WJ, Vezina P. 2011. Previous exposure to Δ^9 -tetrahydrocannabinol enhances locomotor responding to but not self-administration of amphetamine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 337 (3):724-733.
- Cossu G, Ledent C, Fattore L, Imperato A, Bohme GA, Parmentier M et al. 2001. Cannabinoid CB1 receptor knockout mice fail to self-administer morphine but not other drugs of abuse. *Behavioural Brain Research* 118: 61-65.
- De Vries TJ, Homberg JR, Binnikade R, Raaso H, Schoffelmeier AN. 2003. Cannabinoid modulation of the reinforcing and motivational properties of heroin and heroin-associated cues in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 168-164.
- Di Marzo V. 2009. The endocannabinoid system: Its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacological Research* 60: 77-84.
- DiNieri JA, Wang X, Szutorisz H, Spano SM, Kaur J, Casaccia P, Dow-Edwards D, Hurd YL. 2011. Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring. *Biological Psychiatry* 15; 70(8):763-639.
- Ellgren M, Hurd YL, Franck J. 2004. Amphetamine effects on dopamine levels and behavior following cannabinoid exposure during adolescence. *European Journal of Pharmacology* 497:205-213.
- Ellgren M, Spano SM, Hurd YL. 2007. Adolescent cannabis exposure alters opiate intake and opioid limbic neuronal populations in adult rats. *Neuropsychopharmacology* 32:607-615.
- Fattore L, Cossu G, Martellotta CM, Fratta W. 2001. Intravenous self-administration of the cannabinoid CB1 receptor agonist WIN 55,212-2 in rats. *Psychopharmacology* 156: 410-416.
- Fattore L, Cossu G, Spano MS, Deiana S, Fadda P, Scherma M, Fratta W. 2004. Cannabinoids and reward: interactions with the opioid system. *Critical Reviews in Neurobiology* 16: 147-158.
- Fattore L, Spano S, Cossu G, Deiana S, Fadda P, Fratta W. 2005. Cannabinoid CB (1) antagonist SR141716A attenuates reinstatement of heroin self-administration in heroin-abstinent rats. *Neuropharmacology* 48(8):1097-1104.
- Fattore L, Viganò D, Fadda P, Rubino T, Fratta W, Parolaro D. 2007. Bidirectional regulation of mu-opioid and CB1-cannabinoid receptor in rats self-administering heroin or WIN 55,212-2. *European Journal of Neuroscience* 25: 2191-2200.
- Fergusson DM, Horwood LJ. 2000. Does cannabis use encourage other forms of illicit drug use? *Addiction* 95: 505-520.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. 2003. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine* 33: 15-21.
- Ferrari F, Ottati A, Giuliani D. 1999. Influence of the cannabinoid agonist HU-210 on cocaine- and CQP201-403-induced behavioural effects in rat. *Life Science* 65 (8): 823-831.
- Forget B, Barthélémy S, Saurini F, Hamon M, Thiébot MH. 2006. Differential involvement of the endocannabinoid system in short- and long-term expression of incentive learning supported by nicotine in rats. *Psychopharmacology* 189: 59-69.
- French ED. 1997. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors. *Neuroscience Letters* 226: 159-162.
- Ghozland S, Matthes HW, Simonin F, Filliol D, Kieffer BL, Maldonado R. 2002. Motivational effects of cannabinoids are mediated by mu-opioid and kappa-opioid receptors. *Journal of Neuroscience* 22: 1146-1154.
- González S, Schmid PC, Fernández-Ruiz J, Krebsbach R, Schmid HH, Ramos JA. 2003. Region-dependent changes in endocannabinoid transmission in the brain of morphine-dependent rats. *Addiction Biology* 8: 159-166.
- Gorriti MA, Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, and Palomo T. 1999. Chronic (Δ)-9-tetrahydrocannabinol treatment induces sensitization to the psychomotor effects of amphetamine in rats. *European Journal of Pharmacology* 365:133-142.
- Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I et al. 2004. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research* 66: 125-135.
- Haney M, Bisaga A, Foltin RW. 2003. Interaction between naltrexone and oral THC in heavy marijuana smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 166:77-85.
- Haney M. 2007. Opioid antagonism of cannabinoid effects: differences between marijuana smokers and nonmarijuana smokers. *Neuropsychopharmacology* 32: 1391-1403.
- Harris RT, Waters W, McLendon G. 1974. Evaluation of reinforcement capability of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Psychopharmacologia* 37: 23-29.
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, et al. 1990. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 87:1932-1936.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, et al. 2002. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews* 54: 161-202.
- Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, et al. 2001. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716A. *Archives of General Psychiatry* 58: 322-328.
- Jakubovic A, McGeer PL. 1977. Biochemical changes in rat testicular cells in vitro produced by cannabinoids and alcohol: metabolism and incorporation of labeled glucose, amino acids, and nucleic acid precursors. *Toxicology and Applied Pharmacology* 41(3):473-486.
- Justinova Z, Tanda G, Munzar P, Goldberg SR. 2003. The opioid antagonist naltrexone reduces the reinforcing effects of delta (9)-tetrahydrocannabinol (THC) in squirrel monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 173:186-194.
- Justinova Z, Tanda G, Munzar P, Goldberg SR. 2004. The opioid antagonist naltrexone reduces the reinforcing effects of delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) in squirrel monkeys. *Psychopharmacology* 173: 186-194.
- Kandel D. 1975. Stages in adolescent involvement in drug use. *Science* 190: 912-914.
- Kandel DB. 2003. Does marijuana use cause the use of other drugs? *Journal of the American Medical Association* 289: 482-483.
- Karniol IG, Shirakawa I, Takahashi RN, Knobel E, Musty RE. 1975. Effects of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in man. *Pharmacology* 13: 502-512.
- Lamarque S, Taghzouti K, Simon H. 2001. Chronic treatment with delta (9) tetrahydrocannabinol enhances the locomotor response to amphetamine and heroin. Implications for vulnerability to drug addiction. *Neuropharmacology* 41: 118-129.
- Lamarque S, Taghzouti K, Simon H. 2001. Chronic treatment with $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol enhances the locomotor response to amphetamine and heroin. Implications for vulnerability to drug addiction. *Neuropharmacology*

- 41:118–129.
- Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitot F, Aubert JF, et al. 1999. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 283: 401–404.
- Leite JR, Carlini EA. 1974. Failure to obtain cannabis directed behavior and abstinence syndrome in rats chronically treated with cannabis sativa extracts. *Psychopharmacologia* 36: 133–145.
- LENAD II. 2013. II Levantamento Nacional de Álcool e drogas: O uso de maconha no Brasil. Disponível em: <http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2013/04/Press_Maconha_Site1.pdf> Acesso em: 20 de abril de 2014.
- Lepore M, Vorel S, Lowinson J, Gardner E. 1995. Conditioned place preference induced by Δ 9-tetrahydrocannabinol: comparison with cocaine, morphine and food reward. *Life Sciences* 56: 2073–2080.
- Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK, Slutske WS, Madden PA. 2003. Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *Journal of the American Medical Association* 289: 427–433.
- Mackie K. 2005. Cannabinoid receptors homo- and heterodimerization. *Life Sciences* 77: 1667–1673.
- Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernandez-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. 1998. Chronic administration of cannabinoids regulates proenkephalin mRNA levels in selected regions of the rat brain. *Brain Research. Molecular Brain Research* 55: 126–132.
- Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. 2006. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends in Neuroscience* 29(4): 225–232.
- Madruga CS, Laranjeira R, Caetano R, Pinsky I, Zaleski M, Ferri CP. 2012. Use of licit and illicit substances among adolescents in Brazil—a national survey. *Addictive Behaviors* 37(10):1171–1175.
- Mansbach RS, Nicholson KL, Martin BR, Balster RL. 1994. Failure of Δ 9-tetrahydrocannabinol and CP 55, 940 to maintain intravenous self-administration under a fixed interval schedule in rhesus monkeys. *Behavioural Pharmacology* 5:210–225.
- Martellotta MC, Cossu G, Fattore L, Gessa GL, Fratta W. 1998. Self administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55, 212-2 in drug naive mice. *Neuroscience* 85: 327–330.
- Martin M, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. 2000. Cocaine, but not morphine, induces conditioned place preference and sensitization to locomotor responses in CB1 knockout mice. *The European Journal of Neuroscience* 12: 4038–4046.
- Mechoulam R, Parker L. 2003. Cannabis and alcohol—a close friendship. *Trends in Pharmacological Sciences* 24: 266–268.
- Moreno M, Trigo JM, Escuredo L, Rodriguez de Fonseca, Navarro M. 2003. Perinatal exposure delta (9)-tetrahydrocannabinol increases presynaptic dopamine D2 receptors sensitivity: A behavioral study in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 75: 565–575.
- Murcha RF, Herz A. 1985. Motivational properties of kappa and mu opioid receptors agonist studied with place and taste preference conditioning. *Psychopharmacology (Berl)* 86: 274–280.
- Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. 2007. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nature Reviews. Neuroscience* 8(11): 885–895.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. 1993. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365: 61–65.
- Muschamp JW, Siviy SM. 2002. Behavioral sensitization to amphetamine follows chronic administration of the CB1 agonist WIN 55,212-2 in Lewis rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 73:835–842.
- Navarro M, Carrera MR, Del Arco I, Trigo JM, Koob GF, Rodriguez de Fonseca F. 2004. Cannabinoid receptor antagonist reduces heroin self-administration only in dependent rats. *The European Journal of Pharmacology* 501: 235–237.
- Navarro M, Carrera MR, Fratta W, Valverde O, Cossu G, et al. 2001. Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration. *Journal of Neuroscience* 21: 5344–5350.
- Norwood CS, Cornish JL, Mallet PE, McGregor IS. 2003. Pre-exposure to the cannabinoid receptor agonist CP 55940 enhances morphine behavioral sensitization and alters morphine self-administration in Lewis rats. *The European Journal of Pharmacology* 465:105–114.
- Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Perchuk A. 2006. Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in brain. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1074:514–536.
- Pandolfo P, Vendruscolo LF, Sordi R, Takahashi RN. 2009. Cannabinoid induced conditioned place preference in the spontaneously hypertensive rat—an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacol (Berl)* 205(2):319–326.
- Parrott AC. 2006. MDMA in humans: factors which affect the neuropsychobiological profiles of recreational ecstasy users, the integrative role of bioenergetic stress. *Journal of Psychopharmacology* 20: 147–163.
- Pérez-Rosado A, Manzanares J, Fernández-Ruiz J, Ramos JA. 2000. Prenatal delta (9)-tetrahydrocannabinol exposure modifies proenkephalin gene expression in the fetal rat brain: sex dependent differences. *Brain Research, Developmental Brain Research* 120: 77–81.
- Pickel VM, Chan J, Kash TL, Rodríguez JJ, Mackie K. 2004. Compartment-specific localization of cannabinoid 1 (CB1) and mu opioid receptors in rat nucleus accumbens. *Neuroscience* 127: 101–112.
- Potenza MN, Sofuoglu M, Carroll KM, Rounsaville BJ. 2011. Neuroscience of behavioral and pharmacological treatments for addictions. *Neuron* 69(4):695–712.
- Rice D, Barone Jr S. 2000. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives* 108(3): 511–533.
- Rios C, Gomes I, Devi LA. 2006. Mu opioid and CB1 cannabinoid receptor interactions: reciprocal inhibition of receptor signaling and neuritogenesis. *British Journal of Pharmacology* 148: 387–95.
- Robledo P, Berrendero F, Ozaita A, Maldonado R. 2008. Advances in the field of cannabinoid-opioid cross-talk. *Addiction Biology* 13: 213–224.
- Robbins TW, Ersche KD, Everitt BJ. 2008. Drug addiction and the memory systems of the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1141: 1–21.
- Rodriguez de Fonseca F, Cebeira M, Fernandez-Ruiz JJ, Navarro M, Ramos JA. 1991. Effects of pre- and perinatal exposure to hashish extracts on the ontogeny of brain dopaminergic neurons. *Neuroscience* 43: 713–723.
- Rodriguez JJ, Mackie K, Pickel VM. 2001. Ultrastructural localization of the CB1 cannabinoid receptor in mu-opioid receptor patches of the rat caudate putamen nucleus. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society*

- for Neuroscience 21: 823-33.
- Rubino T, Viganò D, Massi P, Parolaro D. 2003. Cellular mechanisms of delta9-tetrahydrocannabinol behavioural sensitization. *The European Journal of Neuroscience*. 17:325-330.
- Rubio P, Rodríguez de Fonseca F, Martín-Calderón JL, Del Arco I, Bartolomé S, Villanúa MA, Navarro M. 1998. Maternal exposure to low doses of delta-9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine-induced place conditioning in adult male offspring. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 61: 229-238.
- SAMHSA. 2007. Results from the 2006 National Survey on Drug Use and Health: National Findings (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-32, DHHS Publication No. SMA 07-4293, Rockville, MD).
- Sanchis-Segura C, Spanagel R. 2006. Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. *Addiction Biology* 11(1):2-38.
- Solinas M, Panlilio LV, Antoniou K, Pappas LA, Goldberg SR. 2003. The cannabinoid CB1 antagonist N-piperidinyl-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide (SR-141716A) differentially alters the reinforcing effects of heroin under continuous reinforcement, fixed ratio, and progressive ratio schedules of drug self-administration in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 306: 93-102.
- Solinas M, Zangen A, Thiriet N, Goldberg SR. 2004. Betaendorphin elevations in the ventral tegmental area regulate the discriminative effects of delta-9-tetrahydrocannabinol. *The European Journal of Neuroscience* 19: 3183-3192.
- Spano MS, Fattore L, Cossu G, Deiana S, Fadda P, Fratta W. 2004. CB1 receptor agonist and heroin, but not cocaine, reinstate cannabinoid-seeking behaviour in the rat. *British Journal of Pharmacology* 143: 343-350.
- Spano MS, Fadda P, Fratta W, Fattore L. 2010. Cannabinoid-opioid interactions in drug discrimination and self-administration: effect of maternal, postnatal, adolescent and adult exposure to the drugs. *Current Drug Targets* 11: 450-461.
- Spano MS, Ellgren M, Wang X, Hurd YL. 2007. Prenatal cannabis exposure increases heroin seeking with allostatic changes in limbic enkephalin systems in adulthood. *Biological Psychiatry* 61: 554-563.
- Valjent E, Maldonado R. 2000. A behavioural model to reveal place preference to Δ^9 -tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacology* 147:436-438.
- Valverde O, Noble F, Beslot F, Daugé V, Fournié-Zaluski MC, Roques BP. 2001. Delta 9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins: reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect. *The European Journal of Neuroscience* 13: 1816-1824.
- Van Ree JM, De Wied D. 1978. Intravenous self-administration of drugs in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 204: 547-557.
- Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. 2004. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 161: 501-506.
- Vela G, Martín S, García-Gil L, Crespo JA, Ruiz-Gayo M, Fernández-Ruiz JJ. 1998. Maternal exposure to delta9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine self-administration behavior and changes regional binding to central mu opioid receptors in adult offspring female rats. *Brain Research* 807:101-109.
- Viveros MP, Marco EM, File SE. 2006. Nicotine and cannabinoids: parallels, contrasts and interactions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30: 1161-1181.
- Takahashi RN, Singer G. 1979. Self-administration of delta-9 tetrahydrocannabinol by rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 11: 737-740.
- Takahashi RN, Singer G. 1981. Cross self-administration of Δ^9 - tetrahydrocannabinol and D-amphetamine in rats. *Brasiliian Journal Medicine and Biology Research* 14: 395-400.
- Tanda G, Munzar P, Goldberg SR. 2000: Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nature neuroscience* 3:1073-1074.
- Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. 1997. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ 1 opioid receptor mechanism. *Science* 276: 2048-2050.
- Tomasiewicz HC, Jacobs MM, Wilkinson MB, Wilson SP, Nestler EJ, Hurd YL. 2012. Proenkephalin mediates the enduring effects of adolescent cannabis exposure associated with adult opiate vulnerability. *Biological Psychiatry* 15: 72(10):803-810.
- Trigo JM, Martín-García E, Berrendero F, Robledo P, Maldonado R. 2010. The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. *Drug and alcohol dependence* 108 (3):183-194.
- UNODOC. 2013. Disponível em: <<http://www.unodc.org/lpobrazil/pt/drogas/relatorio-mundial-sobre-drogas>> Acesso em: 13 de julho de 2013.
- Yamaguchi K, Kandel DB. 1984. Patterns of drug use from adolescence to adulthood: III Predictors of progression. *American Journal of Public Health* 74: 673-681.
- Wachtel SR, de Wit H. 2000. Naltrexone does not block the subjective effects of oral 9-tetrahydrocannabinol in humans. *Drug and alcohol dependence* 59: 251-260.
- Wilson RI, Nicoll RA. 2002. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science* 296:678-682.

A maconha e o controle da complexidade

Cannabis and the control of complexity

Denis Russo Burgierman

Revista Superinteressante e Eise (Escola de Inovação em Serviços)

Contato: burgierman@gmail.com

Resumo. A Guerra Contra as Drogas é um sistema de controle concebido ao longo do último século. Como tal, obedece os preceitos da era industrial: busca uma solução de massa, padronizada, hierarquizada e rígida. Acontece que esse tipo de abordagem funciona muito mal com sistemas complexos, que são diversos e multifacetados e exigem flexibilidade. Pouca coisa é mais complexa do que a maconha, uma substância múltipla usada em inúmeros contextos por diversos atores. Em resposta a isso, vão surgindo em lugares como Portugal, Uruguai e Estados Unidos novos modelos, pós-industriais, mais flexíveis, com inteligência distribuída em rede.

Palavras-chave. *Guerra às drogas; Sistemas complexos; Maconha; Política pública.*

Abstract. The War on Drugs is a control system conceived throughout last century. As such, it follows the industrial logic: it proposes a mass solution, standardized, hierarchical and rigid. The problem is that this approach does not work properly with complex systems that are diverse and multifaceted and call for flexibility. Few things are more complex than cannabis, a multiple substance used in countless contexts by diverse actors. Responding to this complexity, new models are appearing in places like Portugal, Uruguay and the United States that are post-industrial, more flexible, and have its intelligence distributed in networks.

Keywords. *War on drugs; Complex systems; Marijuana; Public policy.*

Ao longo do último século, desde que a industrialização se acelerou no mundo, as estruturas e as relações humanas alcançaram um nível de complexidade sem precedentes. A conturbada relação entre nossa espécie e a *Cannabis sativa* nestes 100 anos conta uma história reveladora sobre esse incrível aumento de complexidade e suas implicações.

No início dessa história, maconha era simples – ou pelo menos supúnhamos que fosse. Tratava-se, segundo a compreensão da época, de um “narcótico”, e de um “tóxico”. Ou seja, uma substância que inebriava por danificar nossas células – no caso, as do cérebro. Uma espiada na narrativa dominante na imprensa americana a partir da década de 1910 revela um interesse crescente na maconha, sempre com um tom demonizador. Usuários de maconha eram descritos como seres passivos, cujas vidas eram destruídas por uma substância maligna.

Havia nessas histórias uma relação de causa e consequência bem direta, que poderia ser resumida assim:

maconha → morte

Enfim, tratava-se de uma história linear e bastante simples – de baixíssima complexidade, portanto. Foi nessa história simples que estados americanos do sul se basearam para criar as primeiras leis de proibição da maconha, na esteira da Revolução Mexicana de 1910, quando muitos mexicanos canabistas começaram a migrar para os Estados Unidos, que até então conheciam muito pouco a droga.

Que a narrativa sobre a maconha fosse simplista e desprovida de complexidade em 1913 não é de se estranhar.

Recebido: 04abr13

Aceito: 26set14

Publicado: 13nov14

Revisado por João
Ricardo Lacerda
de Menezes e
Hindiael Aeraf
Belchior

Naquela época, a cultura ocidental que ia lentamente se globalizando compreendia muito mal a complexidade. Era uma época otimista, filosoficamente marcada pela forte influência do reducionismo – a ideia de que a compreensão completa do mundo depende apenas de compreendermos cada parte do todo. Segundo essa visão, relações simples e lineares de causa e consequência, como aquela descrita acima, estariam por trás de cada fenômeno que existe no universo.

No establishment científico, a medida desse otimismo era dada por afirmações que hoje soariam risíveis, como a frase extrema pronunciada um século antes pelo astrônomo e matemático francês Pierre-Simon Laplace: “dadas as leis de Newton, a posição atual e a velocidade de cada partícula do Universo, é possível, em princípio, prever qualquer coisa até o final dos tempos.” Claro que essa visão otimista transbordava dos muros das universidades e influenciava a cultura, em muitos níveis. Por exemplo, o modo de pensar do empresário americano Henry Ford estava mergulhado em reducionismo quando ele imaginou uma inovação revolucionária que completa um século em 2013: a linha de montagem.

Ford não inventou o automóvel, que já existia em garagens de milionários excêntricos fazia quase 30 anos. O que ele inventou foi um novo modo de produção, incrivelmente eficiente: uma esteira rolante cercada de dezenas de operários pouco qualificados que iam lentamente transformando uma carcaça num carro. Com isso, tornou-se possível uma produção massiva, que levou a uma redução brutal do preço e espalhou carros milimetricamente padronizados (de “qualquer cor, desde que seja preto”) por todo o país, e depois pelo mundo.

O modelo de produção fordista também era perfeitamente linear, e pode ser representado assim:

matérias-primas > produção > consumo > descarte

Embora o fordismo fosse um sistema simples, sua consequência foi um aumento imenso na complexidade do mundo. A industrialização de tudo, que se seguiu a essa inovação, intensificou o comércio internacional, estabeleceu conexões entre cada vez mais países e aumentou explosivamente a quantidade de energia que a humanidade é capaz de mobilizar e portanto o impacto do homem sobre a Terra. Todos esses vetores apontam na direção de um mundo muito mais complexo. Aumentaram muito as migrações humanas pelo planeta – e a chegada de massas de mexicanos canabistas ao sul dos Estados Unidos, que inspirou as primeiras leis de proibição à maconha, já ocorre nesse contexto.

O aumento da complexidade

No artigo Complexity Rising, o físico americano Yaneer Bar-Yam, que se dedica aos estudos multidisciplinares da ciência da complexidade, mostra que a tendência humana de aumentar progressivamente a complexidade de suas estruturas sociais não começou no século 20 com a industrialização (Bar-Yam, 2002). Ela se intensificou aí, mas vinha acontecendo havia pelo menos dez milênios.

Até 10 mil anos atrás, praticamente toda a humanidade vivia em sociedades tribais, com estruturas de controle hierárquico bem simples (um chefe que manda e a peçoada que obedece – relações de controle simples e lineares). O surgimento de grandes estados com governos centralizados e trabalho mais especializado, que ocorreu no quarto milênio antes de Cristo em lugares como o Egito, a Mesopotâmia e a Índia, aumentou a complexidade e forçou essas sociedades a criarem estruturas de controle mais intrincadas, com mais níveis hierárquicos.

Bar-Yam defende a ideia de que isso se deva a uma lei fundamental dos sistemas complexos, que pode ser sintetizada assim: o controlador de um sistema precisa ser tão complexo quanto o próprio sistema. Ou seja: se o faraó não é capaz de compreender toda a complexidade do Egito, ele não é capaz de controlar essa complexidade. Faz-se então necessário que haja níveis hierárquicos intermediários. O faraó domina a complexidade do nível intermediário, e cabe aos seus “diretores” (para empregar a terminologia empresarial contemporânea) compreender a complexidade abaixo deles.

Ao longo da história, a humanidade foi respondendo ao aumento progressivo de complexidade criando cada vez mais níveis hierárquicos. Acontece que, no século 20, com a industrialização, esse crescimento acelerou-se de maneira radical e essa solução tradicional deixou de funcionar. Quando há mais de três níveis entre o capo e a plebe, a organização hierárquica deixa de ser eficaz. O telefone sem fio fica extenso demais e as estruturas de controle tornam-se muito dispendiosas e rígidas.

É por isso, ainda segundo Bar-Yam, que estruturas excessivamente rígidas e hierarquizadas começaram a ruir a partir da segunda metade do século XX – elas não deram conta da explosão de complexidade do mundo industrial. Governos excessivamente centralizados caíram – primei-

ro na América Latina, depois no Leste Europeu, e agora o processo se desenrola no mundo árabe. Empresas rígidas e hierárquicas demais passaram a ter dificuldades de competir com estruturas mais ágeis e horizontais. O Google, onde cada engenheiro pode dispor de 20% do seu dia para inovar em nome da empresa, sem prestar contas ao chefe, é o grande símbolo de sucesso empresarial na nossa era¹. Serviços como o orkut e o gmail nasceram de projetos pessoais que deram certo e foram escalados. Trata-se de uma estrutura na qual a inteligência não está mais apenas no centro.

Se o controle do sistema está espalhado pelo sistema todo a lei fundamental da ciência da complexidade é respeitada: o controlador é tão complexo quanto o próprio sistema. A prova de que essa estratégia funciona está por toda parte: basta observar como os sistemas complexos naturais são geridos. Um exemplo são as grandes revoadas de estorninhos formando nuvens harmônicas que se comportam como um super-organismo (Hildebrandt et al., 2009). Elas não têm líder: cada estorninho decide por si de acordo com os sinais que lê na sua vizinhança, e o resultado é que o sistema todo é inteligente. Evolução, cognição, genética, vida: onde quer que haja complexidade no mundo natural, necessariamente o sistema de controle é descentralizado e horizontal. A inteligência está sempre distribuída pelo sistema todo, do centro às pontas.

Falando em pontas...

Ok, mas o que a maconha tem a ver com isso?

Pode-se dizer que o sistema global de controle do uso da maconha, imaginado nos Estados Unidos a partir dos anos 1910 e colocado para funcionar com força total em 1971, quando, Richard Nixon declarou a Guerra às Drogas, siga uma lógica industrial. Fordista até. O sistema, da maneira que foi imaginado, pode ser sintetizado assim:

maconha -> proibição -> erradicação

Parte-se daquela compreensão simplista da substância (narcótico, tóxico) e propõe-se uma solução global, milimetricamente padronizada, para ser aplicada no mundo todo (“de qualquer cor, desde que seja preto”, frase que ganha nova conotação ao se verificar a cor da pele das pessoas que acabaram presas em todo o mundo).

Essa visão simplificadora contrasta com a complexidade da questão. Hoje sabe-se que, por trás do uso de maconha, há uma quantidade quase infinita de motivações. Há quem use para relaxar depois de um dia estressante. Há quem use porque perdeu a capacidade de ter prazer sem maconha. Há quem use como auxílio ao processo criativo. Há quem use para fugir de seus problemas pessoais. Há quem use porque, sem a maconha, o sofrimen-

¹O Google mantém o programa Innovation Time Off, pelo qual seus engenheiros são incentivados a dedicar 20% de seu tempo na empresa – um dia por semana – a projetos pessoais. A empresa calcula que até metade de seus produtos, incluindo o orkut e o gmail, tenha nascido nesses projetos pessoais. O jornal The New York Times publicou o depoimento de um engenheiro de software da empresa explicando o sistema: “The Google Way: Give Engineers Room”, publicado em 21 de outubro de 2007: http://www.nytimes.com/2007/10/21/jobs/21pre.html?_r=0

to com uma doença crônica é insuportável. Há quem use para se divertir. Há quem use para não ficar cego por causa do glaucoma. Há quem use por pressão social. Há quem use para não morrer de esclerose múltipla. Há quem use para beber menos. Há quem use como sacramento religioso. Há quem use para se automedicar de ansiedade ou fobia social. Há quem use para confrontar os pais ou a lei. Há quem use para recuperar o apetite diante de alguma doença que cause enjojo e inapetência. Na realidade, a maioria dos usuários tem várias dessas motivações ao mesmo tempo.

A complexidade da maconha também se manifesta na farmacologia da droga. Para começo de conversa, a ideia de que se tratava de um tóxico não se confirmou – maconha não mata células, como se suspeitava, e sua letalidade é uma das mais baixas entre todas as substâncias farmacologicamente ativas. A ideia de que se tratasse de um narcótico, embora não de todo absurda, é simplista demais. Narcose (que é induzir ao sono) é só um entre milhares de efeitos regulados pela droga. Também parece igualmente insuficiente classificar a maconha como “estimulante” ou “depressora” – paradoxalmente, ela é capaz de ser as duas coisas.

Segundo o biólogo molecular espanhol Manuel Guzmán², a palavra que descreve melhor o que a maconha faz no organismo é “moduladora”. Ela regula processos – aumenta ou diminui sua intensidade. Isso porque bioquimicamente a maconha é também muito mais complexa do que se supunha em 1913. Ela não é simplesmente um veneno que machuca as células: trata-se de um arsenal variado de mais de 60 substâncias diferentes, cada uma com efeitos diferentes – os canabinoides, que agem de maneira análoga a outras substâncias naturalmente presentes no corpo, os chamados endocanabinoides.

E, para aumentar ainda mais a complexidade, essas dezenas de substâncias não agem apenas no cérebro, como se supunha, mas em células espalhadas pelo corpo todo. Os canabinoides parecem ser peças de um sistema que age sobre os outros sistemas, de maneira a multiplicar a variedade de possíveis combinações. A modulação da maconha e a dos endocanabinoides afeta o sistema digestivo, o imunológico, o nervoso e participa de inúmeros processos complexos como memória, inflamação, apetite, multiplicação celular, consciência, razão, criatividade, humor, afeto.

Com tanta complexidade, hoje em dia soa como piada uma afirmação unidimensional do tipo “Maconha faz mal sim”, que gerou chacota nas redes sociais após estrelar uma capa da respeitada revista *Veja*. Faz mal sim, é óbvio, e todos sabemos disso. Mas não apenas mal. Faz bem também, como se pode constatar com os vários casos de pessoas que se mantêm vivas apenas porque usam maconha para lidar com doenças terríveis e letais causadas pela falha na modulação de processos complexos (câncer, doenças autoimunes, doenças neurodegenerativas, depressão etc).

Uma nova estratégia

A questão central é que, diante da complexidade do uso de drogas, não faz sentido tentar regular a questão com um sistema simples de controle hierárquico. Como diz a ciência da complexidade, o controlador do sistema complexo tem que ter a mesma complexidade do sistema. Ou seja: só é possível regular o uso de maconha se houver uma imensa rede de controladores espalhada por toda a sociedade, trabalhando em conjunto.

Os sistemas mais contemporâneos, imaginados no século 21 já à luz de uma maior compreensão dos processos complexos envolvidos, parecem incorporar essa perspectiva. Por isso mesmo, funcionam melhor e reduzem o uso problemático de drogas e suas consequências indesejadas.

Por exemplo, em vários estados americanos, maconha é vendida com rótulo, para pacientes medicinais credenciados. Visitei o laboratório Steep Hill, em Oakland, Califórnia, e pude compreender o trabalho feito lá de analisar quimicamente as amostras, identificar as porcentagens dos principais canabinoides e testar para contaminação de fungos e agrotóxicos. O rótulo é uma forma de recrutar a inteligência de cada paciente para ajudar na regulação do sistema. Em vez de criar uma única regra ultra-restritiva e impossível de fiscalizar, que enquanto protege uns, prejudica outros, o sistema opta por aumentar a transparência, de maneira a criar condições para que cada pessoa decida por si própria. Como no caso das revoadas de estorninhos, essa inteligência distribuída gera um sistema inteligente.

Outro exemplo é o que está acontecendo na Espanha, com a desobediência civil exercida pelas cooperativas de cannabistas. Essas organizações horizontais, composta por usuários médicos e recreativos que dividem o custo do cultivo, são fechadas a não-usuários (para evitar que aumente o uso de maconha) e zelam pela segurança e a saúde de seus membros. Mais uma vez, um sistema complexo, que se auto-regula pelo bem da maioria.

Portugal é outro país que revelou compreensão da complexidade, ao criar um sistema de incentivos com foco na saúde, em vez de um sistema de controle exclusivamente policial. Os portugueses não legalizaram a maconha, mas compreenderam que nem todo usuário tem a mesma motivação, então não faz sentido tratá-los todos da mesma maneira. Um sistema engenhoso de triagem por um corpo multidisciplinar zela para que cada cidadão receba aquilo de que precisa – às vezes cuidado, às vezes informação, às vezes punição –, de maneira que o uso problemático de drogas reduziu-se no país todo. Mais uma vez, o sistema transfere a inteligência para as pontas, em vez de apostar numa hierarquia rígida, com regra única, ao modo dos faraós.

Enquanto eu escrevia este ensaio, o Uruguai preparava-se para colocar em prática o seu novo sistema. Se, num primeiro momento, as ideias do presidente Pepe Mujica de um controle estatal da produção faziam imaginar mais um sistema hierárquico de controle, o processo

² Em entrevista ao autor concedida em outubro de 2011 na Universidad Complutense de Madrid.

² O projeto foi aprovado pelo Senado em novembro de 2013, e o sistema estava previsto para entrar em funcionamento em abril de 2015.

de consulta à sociedade que resultou no projeto que hoje aguarda votação no Senado parece ter gerado um modelo flexível e portanto inteligente³. A permissão do cultivo caseiro e as regras abertas que admitem uma grande variedade de usos são indícios disso.

Todas essas respostas, embora sejam racionais e adequadas, geram incômodo em grande parte da sociedade. Afinal, por milênios, sempre lidamos com a perda de controle usando a mesma estratégia: hierarquias rígidas cada vez mais intrincadas. É contraintuitivo para nós humanos a ideia de que a melhor forma de controlar um problema seja com menos regras e mais liberdade para que cada ator envolvido tenha condições de decidir por si. Por isso, a reação a esses avanços tem sido feroz no mundo todo. No Brasil, por exemplo, ela tem sido forte o suficiente para dominar as instituições e impedir qualquer tipo de progresso. Por enquanto.

Referências

- Bar-Yam, Y, 2002. Complexity Rising: From Human Beings to Human Civilization, a Complexity Profile. In: Encyclopedia of Life Support Systems. EOLSS UNESCO Publishers, Oxford, UK.
- Hildebrandt H, Carere C, Hemelrijk C-K. Self-organised complex aerial displays of thousands of starlings: a model, Behavioral Ecology, 2010 21 (6):1349-1359.

Os efeitos da proibição da maconha sobre a saúde

The effect of cannabis prohibition on health

João Ricardo Lacerda de Menezes

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Programa de Anatomia e Programa em Diferenciação Celular, ICB, Laboratório de Neuroanatomia Celular

Contato: jrlmenezes@gmail.com

Resumo. A proibição seletiva de certas drogas, como a política de proibição da maconha, é uma estratégia idealizada para prevenir problemas decorrentes do abuso de drogas através da redução da disponibilidade e demanda. Esta política envolve uma série de ações, como aplicação de força policial, reforço de padrões culturais e foco na percepção de riscos. Em geral, se considera que a proibição é neutra para a saúde do usuário e não interage com o efeito da droga *per se*. Neste artigo revemos e discutimos evidências que sugerem que as políticas proibicionistas tem uma influência negativa, aditiva e transformante sobre o desfecho resultante do uso de drogas. O papel estressor do estigma social e criminal do uso da cannabis sob uma política de proibição pode fundamentar muitas das consequências negativas que são usualmente implicadas apenas ao consumo da planta.

Palavras-chave. Esquizofrenia; Estresse; Política de drogas; Environment.

Abstract. Selective drug prohibition, such as marijuana prohibition policy, is a strategy to prevent drug abuse problems by reducing availability and demand. It involves a series of actions that range from law enforcement, reinforcement of cultural standards and a focus on risk perception. Prohibition is believed to be neutral to the health of individual users and having no interaction with drug effect *per se*. Here we discuss and review data that prohibition policies may have a negative, additive and transforming influence over drug use outcome. The stressful role of social and criminal stigma of using cannabis under prohibition policies may underlie many of the negative outcomes usually considered as the result of the plant alone.

Keywords. Schizophrenia; Stress; Drug Policy; Environment.

Quase todo o conhecimento científico sobre os efeitos da maconha (*Cannabis sp*, também conhecida como canabis) em usuários humanos foi obtido sob o manto de sua proibição. Isto é particularmente relevante nos estudos observacionais para avaliar a incidência de doenças mentais ou físicas nos usuários, como esquizofrenia (McLaren et al., 2010), outras doenças psiquiátricas (Leweke e Koethe, 2008), dependência (Budney et al., 2000), câncer (Aldington et al., 2008; Hashibe, 2005), alterações no desempenho cognitivo (Meier et al., 2012) ou respiratório (Pletcher et al., 2012), para citar apenas alguns exemplos (para revisões abrangentes, V. Murray et al., 2007, Room et al., 2010). Em comum a estes estudos, há o fato de terem sido realizados em sociedades na vigência de alguma legislação criminal proibindo o uso, produção e comércio da cannabis. Também em comum, um grande esforço de avaliar os chamados 'fatores de confusão', que podem influenciar o desfecho observado. Fatores como co-morbidades, poder aquisitivo, diagnósticos médicos prévios, moradia, classe social, etnia, urbanicidade, gênero, nacionalidade, traumas infantis, entre outros (van Os et al., 2010; McLaren et al., 2010). Em nenhum destes estudos o efeito da proibição foi sequer cogitado. No entanto, em todos estes casos a proibição e suas consequências negativas sobre as emo-

ções e a saúde poderiam influenciar o resultado da pesquisa, selecionar a amostra e introduzir um viés.

A omissão de se levar em consideração os efeitos psicológicos e sociais da proibição sobre sujeitos humanos é sintomática. Parece refletir uma influência da postura ideológica do pesquisador, de seus financiadores e da sociedade como sugerido anteriormente (Macleod e Hickman, 2010). Certamente, outras razões mais pragmáticas podem influenciar nesta omissão, como a dificuldade experimental de isolar seu efeito, aliada a uma ingênua percepção de que todos seriam igualmente submetidos a este fator externo, sem considerar diferentes suscetibilidades individuais. Independente destas considerações é imperativo determinar se a proibição e a criminalização do uso da maconha tem influência direta sobre os efeitos mentais e físicos advindos do seu uso.

A proibição e criminalização da maconha, bem como de outras drogas, tem como principal objetivo dissuadir o uso pela população, em especial pelos mais jovens; uma tentativa de conter a oferta do produto e assim diminuir seu uso. Depois de mais de 50 anos como o eixo principal da política internacional de drogas, desde a convenção de 1961 das Organização das Nações Unidas, a política da proibição tem sua eficácia questionada (Room e Reuter, 2012) e defendida (World Drug Report UN, 2009). Incontroversa é a existência

Recebido: 10out13

Aceito: 26set14

Publicado: 13nov14

Revisado por

Fábio Viegas

Caixeta e

Anônimo

de consequências socioeconômicas negativas, como a criação de um mercado negro, a violência associada e a criminalização de uma fatia importante da população jovem (World Drug Report UN, 2009). O equilíbrio entre as consequências, desejadas e indesejadas, nem sempre norteia as políticas públicas sobre drogas, mas claramente influencia os modelos regulatórios legais (Nutt et al., 2010; Degenhardt et al., 2008). Mas para obter um balanço criterioso entre os efeitos negativos e positivos da política de proibir e criminalizar o uso da maconha é necessário entender se a proibição pode agir em sinergismo com os efeitos da substância, e acentuar consequências negativas sobre a saúde

Como investigar? É possível isolar os efeitos da proibição? Atualmente esta tarefa é impossível, pois a criminalização da maconha é a norma na maioria dos países. Na ausência de uma maneira legal ou ética de desenvolver um desenho experimental adequado e definitivo para abordar este problema, a dicotomia necessária para testar esta variável inexistente. Trata-se de um problema análogo ao estudo da esquizofrenia, em que um dos entraves à pesquisa na área é a dificuldade de se obter pacientes sem intervenção farmacológica prévia, i.e., pacientes não medicados (Vernon et al., 2011), ou sem abuso de outras drogas (Welch et al. 2011).

A criminalização pode ser uma fonte de estresse psíquico, seja pela ameaça imediata, real ou imaginária, de prisão ou exclusão social, seja pela fantasias geradas pela atração ao proibido ou pela propaganda oficial intimidante. O medo é uma consequência comum a estes cenários e é um mecanismo plausível para induzir uma resposta emocional acentuada no usuário, especialmente o adolescente, que insista em iniciar e manter o uso. O quanto este estresse emocional pode ser considerado traumático e severo o suficiente para ser gerador de patologias nunca foi diretamente mensurado, nem tampouco considerado em relação ao uso de drogas. Em contraste, levar em consideração estímulos estressores é corriqueiro em outras áreas da saúde, embora algum cuidado deve ser tomado ao considerar uma origem psicológica para doenças físicas e mentais. De fato, este tipo de posição já se mostrou contraproducente, ou mesmo pernicioso, em pelo menos duas situações históricas recentes, como no caso da teoria de comportamento materno esquizogênico, muito em voga no passado recente (Harrington, 2012), ou a ubíqua teoria psicológica para a etiologia da úlcera péptica (Marshall e Warren, 1984). No entanto, o estresse físico e emocional ainda guarda força explicativa para etiopatogenia de muitas doenças humanas, que vão do câncer a doenças mentais, e não pode ser facilmente descartada (Cohen et al., 2007). Além disto, a hipótese que a marginalização do usuário de drogas causada pela proibição é geradora de doenças mentais é consistente com a teoria da causalidade social (Social Causation Theory; V. Lipman & Boyle, 2008), atualmente em voga devido ao crescente número de evidências de que a pobreza e a marginalização são fatores geradores de doenças mentais (Murali e Oyebode, 2004; Santiago et al., 2013; Reiss, 2013)

É possível que registros pré-proibição pudessem evidenciar efeitos isolados do uso da cannabis em sociedades complacentes com seu uso. Registros históricos são escassos e difíceis de interpretar em relação à nosologia, ou melhor nosognosia moderna (Cunningham, 2002). Muitos destes

registros necessitariam ser investigados com mais rigor para identificar sintomas psiquiátricos comparáveis à diagnósticos da atualidade. No período imediatamente antes da proibição muitos relatos dos perigos do uso da maconha foram descritos, mas estes são marcados pelo viés do racismo imperante na época (McLeod e Hickman, 2010). No entanto, uma característica sobressai dos registros históricos sobre a maconha, a parca documentação de efeitos negativos em comparação aos positivos. Um exemplo interessante é o relatório inglês sobre cânhamo da Índia (Indian Hemp Drugs Commission, 1894; citado em Kendell, 2002), que, num estudo extenso, avaliou que a maconha e seus derivados tinham poucos efeitos deletérios e as evidências de dano a saúde mental eram tênues e inconclusivas.

Embora a criminalização da maconha seja ubíqua, legislações diferem entre países e regiões, bem como ao longo do tempo numa mesma região. Isto poderia prover experimentos naturais, que permitissem comparar as manifestações sobre a saúde dos usuários de países lenientes ou draconianos. Contudo não ainda existem estudos sistemáticos, que possam ser comparados, correlacionando os níveis de repressão e aplicação da lei com a incidência ou prevalência de distúrbios relacionados ao uso problemático da droga. Algumas evidências sugerem que uma flexibilização da legislação punitiva ou um menor estigma social podem evitar desfechos negativos pelo uso da cannabis. Por exemplo, a incidência de esquizofrenia é menor em residentes da Jamaica, país onde existe uma maior aceitação social da maconha, apesar de criminalizada, do que jamaicanos residentes na Inglaterra (Hicklings, 2005; 1996). Recentemente foi constatado que a incidência de internações por psicose cannabis-induzida foi inversamente proporcional à regulamentação por legislação menos punitiva (Hamilton et al., 2014). Ou seja, em um breve período de flexibilização e diminuição da repressão policial, apesar do possível aumento de consumo, a ocorrência de surtos psicóticos foi menor, compatível com a hipótese de sinergia entre a maconha e o estresse social.

De fato, a ligação entre cannabis e surtos psicóticos, muito usada como justificativa para recrudescer a repressão na Inglaterra (Murray et al., 2007), é um exemplo em que esta sinergia proposta pode ser mais acentuada. Apesar do forte componente genético, a esquizofrenia tem um componente ambiental inegável, sendo considerados fatores indutores importantes estresse pré- e neo-natal, urbanização e pertencimento a uma minoria social (van Os et al., 2010). De fato existem fortes evidências que o uso precoce e abusivo da cannabis, e apenas neste caso claramente relacionado a surtos psicóticos e esquizofrenia em pessoas predispostas (McLaren et al., 2010). No entanto, em todos os casos em que esta relação foi estabelecida, a influência da própria proibição não foi investigada (McLaren et al., 2010; Room et al., 2010). Isto implica que o uso moderno da cannabis é vinculado a dois fatores ambientais esquizogênicos importantes, já que o uso da maconha é preponderante urbano, e vinculado ao comércio marginal. Apesar da sinergia com os efeitos da proibição não terem sido investigados, foi detectada uma interação sinérgica entre cannabis e o urbanismo no desenvolvimento de sintomas psicóticos (Kuepper et al., 2011).

As causas da esquizofrenia não são conhecidas. Desta

forma o mecanismo pelo qual o consumo precoce e abusivo de maconha favorece surtos psicóticos também é sujeito a especulação (Luzi et al., 2008; Burns, 2013; Gage et al., 2013; Proal et al., 2013). Além disto, esta associação de abuso de drogas com a esquizofrenia não é exclusiva da maconha. O abuso de outras drogas, lícitas e ilícitas, também já se mostrou associado a desordens psicóticas (Paparelli et al., 2013; Sara et al. 2013; van Gastel et al., 2013). Devido a diversidade de vias bioquímicas e neurais afetadas pelo uso de drogas distintas, é razoável supor que a convergência destas para um quadro psicótico independe da substância envolvida (Carhart-Harris et al., 2013). Devido a dificuldade de caracterizar loci gênicos consistentemente ligados à esquizofrenia, acredita-se que mecanismos epigenéticos atuam na atividade de genes determinantes desta doença (Pisha et al., 2012). A regulação epigenética prove um mecanismo pelo qual fatores ambientais distintos, como estresse, abuso de drogas e respostas emocionais podem convergir em sinergia na patogenia da esquizofrenia e de outras doenças psiquiátricas (José María Pelayo-Terán et al., 2012; Pisha et al., 2012; Rutten e Mill, 2009).

Em 2013, dois estados americanos legalizaram o uso da maconha recreativa para adultos, ainda que exista uma incerteza quanto a possibilidade de repressão criminal por parte do poder federal. Além destes, em 2014, o Uruguai pode seguir o caminho da legalização completa da produção, distribuição e consumo. É preciso estar preparado e aproveitar estes momentos iniciais para a investigação dos efeitos da diminuição gradual do estigma marginal sobre o usuário, e distinguir o que é o efeito da planta e o que é o efeito da proibição.

Referências

- Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall B, Beckert L, Hansell A, Pritchard A, Robinson G, Beasley R, on behalf of the Cannabis and Respiratory Disease Research Group. 2008. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J* 31:280-286.
- Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. 2004. Review of the Validity and Significance of Cannabis Withdrawal Syndrome. *Am J Psychiatry* 161: 1967-1977.
- Burns JK. Pathways from cannabis to psychosis: a review of the evidence. 2013. *Frontiers in Psychiatry* 4: 128.
- Carhart-Harris RL, Brugger S, Nutt DJ, Stone JM. 2013. Psychiatry's next top model: cause for a re-think on drug models of psychosis and other psychiatric disorders. *J Psychopharmacol* 27: 771-8.
- Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. 2007. Psychological Stress and Disease. *JAMA*. 298:1685-1687.
- Cunningham A. 2002. Identifying disease in the past: cutting the gordian knot. *Asclepio-Vol. LIV-1* - pp 13-34.
- Degenhardt L, Chiu W, Sampson N, Kessler RC, Anthony JC, Angermeyer M, Bruffaerts R, de Girolamo G, Gureje O, Huang Y, Karam A, Kostyuchenko S, Lepine JP, Mora MEM, Neumark Y, Ormel J, Pinto-Meza A, Posada-Villa J, Stein DJ, Takeshima T, Wells JE. 2008. Toward a Global View of Alcohol, Tobacco, Cannabis, and Cocaine Use: Findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med* 5(7):e141. doi:10.1371
- Gage SH, Zammit S, Hickman M (2013). Stronger evidence is needed before accepting that cannabis plays an important role in the aetiology of schizophrenia in the population. *F1000 Medicine Reports* 2013, 5: 2.
- Hamilton I, Lloyd C, Hewitt C, Godfrey C. 2014. Effect of reclassification of cannabis on hospital admissions for cannabis psychosis: A time series analysis. *Int J Drug Policy* 25:151-156.
- Harrington A. 2012. The fall of the schizophrenogenic mother. *Lancet* 379:1292-1293.
- Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang Z-F. 2005. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol* 35:265-275.
- Hickling FW. 1996. Psychopathology of white mentally ill immigrants to Jamaica. *Mol Chem Neuropathol*. 28:261-268.
- Hickling FW. 2005. The epidemiology of schizophrenia and other common mental health disorders in the English-speaking Caribbean. *Rev Panam Salud Publica* 18(4-5): 256-262.
- Hughes CE, Stevens A. 2012. A resounding success or a disastrous failure: Re-examining the interpretation of evidence on the Portuguese decriminalisation of illicit drugs. *Drug and Alcohol Review* 31:101-113.
- Kendell R. 2002. Cannabis condemned: the proscription of Indian hemp. *Addiction* 98:143-151.
- Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen H-U, Henquet C. 2011. Do cannabis and urbanicity co-participate in causing psychosis? Evidence from a 10-year follow-up cohort study. *Psychol Med* 41:2121-2129.
- Leweke FM, Koethe D. 2008. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addiction Biol* 13:264-267.
- Lipman EL, Boyle MH. 2008. Linking poverty and mental health: A lifespan view. Ontario, Canada: The Provincial Centre of Excellence for Child and Youth Mental Health at CHEO
- Luzi S, Morrison PD, Powell J, Di Forti M, Murray RM. 2008. What is the mechanism whereby cannabis use increases risk of psychosis? *Neurotoxicity Research* 14:105-112.
- MacCoun R. 2001. American distortion of Dutch drug statistics. *Society (March/Apr)*: 23-26.
- MacCoun R, Reuter P. 1997. Interpreting Dutch Cannabis Policy: Reasoning by Analogy in the Legalization Debate. *Science* 278: 47-52.
- Macleod J, Hickman M. 2010. How ideology shapes the evidence and the policy: what do we know about cannabis use and what should we do? *Addiction* 105: 1326-1330.
- Marshall BJ, Warren JR. 1984. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1:1311-1315
- McLaren, JA, Silins E, Hutchinson D, Matticka RP, Hall W. 2010. Assessing evidence for a causal link between cannabis and psychosis: A review of cohort studies. *International Journal of Drug Policy* 21:10-19
- Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE. 2012. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci USA*. 109:E2657-64.
- Murali V, Oyebo F. 2004. Poverty, social inequality and mental health. *Advances in Psychiatric Treatment* 10: 216-224
- Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. 2007. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci* 8:885-895.
- Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. 2007. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 369:1047-1053.
- Nutt DJ, King LA, Phillips LD; Independent Scientific Committee on Drugs. 2010. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 376:1558-1565.
- Paparelli A, Di Forti M, Morrison PD, Murray RM. 2011. Drug-induced psychosis: how to avoid star gazing in

- schizophrenia research by looking at more obvious sources of light. *Front. Behav. Neurosci.* 5: 1.
- Pelayo-Terán JM, Suárez-Pinilla P, Chadi N, Crespo-Facorro B. 2012. Gene-Environment Interactions Underlying the Effect of Cannabis in First Episode. *Psychosis Current Pharmaceutical Design* 18:5024-5035.
- Pishva E, Kenis G, Lesch KP, Prickaerts J, Steinbusch HMW, van den Hove, DLA, van Os J, Rutten, BP. 2012. Epigenetic Epidemiology in psychiatry: a translational neuroscience perspective. *Translational Neuroscience* 3:196-212.
- Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, Richman J, Safford M, Sidney S, Lin F, Kertesz S. 2012. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA* 307:173-181.
- Proal AC, Fleming J, Galvez-Buccollini JA, DeLisi LE (2013). A controlled family study of cannabis users with and without psychosis. *Schizophr. Res.* 152: 283-288
- Reiss F. 2013. Socioeconomic inequalities and mental health problems in children and adolescents: A systematic review. *Social Science & Medicine* 90:24-31.
- Room R, Reuter P. (2012). How well do international drug conventions protect public health? *Lancet* 379: 84-91.
- Room R, Fischer B, Hall W, Lenton S, Reuter P. 2010. *Cannabis policy: moving beyond stalemate*. Oxford: Oxford University Press.
- Rutten BPJ, Mill J. 2009. Epigenetic Mediation of Environmental Influences in Major Psychotic Disorders. *Schizophrenia Bulletin* 35:1045-1056.
- Santiago CD, Kaltman S, Miranda J. 2013. Poverty and Mental Health: How Do Low-Income Adults and Children Fare in Psychotherapy? *Journal of Clinical Psychology* 69: 115-126.
- Sara G, Burgess P, Malhi GS, Whiteford H, Wayne Hall W. 2013. Differences in associations between cannabis and stimulant disorders in first admission psychosis. *Schizophrenia Research* 147: 216-222.
- van Gastel WA, MacCabe JH, Schubart CD, Vreeker A, Tempelaar W, Kahn RS, Boks MPM. 2013. Cigarette smoking and cannabis use are equally strongly associated with psychotic-like experiences: a cross-sectional study in 1929 young adults. *Psychological Medicine* 43: 2393-2401.
- van Os J, Kenis G, Rutten, BPF. 2010. The environment and schizophrenia. *Nature* 468:203-212.
- Vernon AC, Natesan S, Mado M, Kapur S. 2011. Effect of chronic antipsychotic treatment on brain structure: a serial magnetic resonance imaging study with ex vivo and postmortem confirmation. *Biol Psychiatry* 69: 936-944.
- Welch KA, McIntosh AM, Job DE, et al. 2011. The impact of substance use on brain structure in people at high risk of developing schizophrenia. *Schizophr Bull* 37:1066-1076.
- World Drug Report. 2009. United Nations Office on Drugs and Crime. <http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2009.html>

Quais são e pra que servem os medicamentos à base de *Cannabis*?

Cannabis-based medicine: what is it good for?

Fabricio A. Pamplona

D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, Brasil

Contato: fabriciopamplona@gmail.com;
fabricio.pamplona@idor.org

Resumo. A *Cannabis* possui compostos com propriedades terapêuticas observadas em diferentes contextos. Alguns produtos à base de *Cannabis* já estão disponíveis no mercado internacional. Aqui iremos destacar as preparações que já estão em uso, para os quais há sólidas evidências científicas incluindo canabinoides de origem natural, sintéticos e extratos vegetais. O grande desafio é encontrar um equilíbrio entre os efeitos benéficos da *Cannabis* e os efeitos adversos, que podem ocorrer em uso crônico e altas doses. Apesar da similaridade de eficácia com os produtos farmacêuticos, a maconha fumada não é bem aceita por pacientes que não fazem uso recreativo. O produto herbal tende a ser preferido por usuários com experiência recreacional prévia. Neste caso, deve-se optar pela vaporização, para evitar os danos causados pela fumaça. Considerando um equilíbrio entre custo, eficácia e garantia de qualidade, os extratos padronizados parecem ser a melhor opção atualmente disponível.

Palavras-chave. *Maconha; Cannabis; Canabinoide; Sativex; Δ^9 -THC; CBD; Canabidiol; Dronabinol; Esclerose múltipla; Dor.*

Abstract. The *Cannabis* is constituted by compounds with therapeutic properties, observed in distinct contexts. Some *Cannabis*-based products are already available in the international market, and here we will highlight those already in use, which are supported by solid scientific evidence, including phytocannabinoids, synthetic cannabinoids and herbal extracts. The biggest challenge is to balance the beneficial effects of *Cannabis* and the potential adverse effects, which may happen after chronic high-dose use. Despite the equivalent efficacy, smoked *Cannabis* is not well tolerated by patients without previous recreative use. On the other hand, the herbal product is preferred by recreative users that become patients. In this case, one should vaporize the plant, to avoid the harms caused by the smoke. Considering cost-effectiveness, therapeutic efficacy and quality control, the standardized herbal extracts seem to be the best option, so far available.

Keywords. *Hemp; Cannabis; Cannabinoid; Sativex; Δ^9 -THC; CBD; Canabidiol; Dronabinol; Multiple sclerosis; Pain.*

Introdução

Apesar de ser conhecida há milênios, foi somente nas últimas décadas que a ciência realizou avanços palpáveis na compreensão de uma das plantas mais antigas conhecidas pela humanidade, a *Cannabis sativa*. É desta planta que se obtém as preparações psicoativas herbais conhecidas como maconha e haxixe. Além do uso como psicoativo, plantas do gênero *Cannabis* já foram úteis em diversos segmentos, incluindo a manufatura têxtil por suas fibras naturais de alta resistência. Segundo um estudo arqueológico, há evidência de que a *Cannabis* era uma planta conhecida há mais de 4 mil anos na Ásia (Russo et al., 2008). Esta planta era possivelmente cultivada e utilizada como recurso terapêutico pelos curandeiros ancestrais. Depois disso, no século passado, a tintura de *Cannabis* constava na farmacopeia portuguesa, e inclusive nas primeiras edições da brasileira, onde se tinha acesso detalhado aos processos de preparação desta forma farmacêutica, contendo princípios ativos da *Cannabis*. No século 19, o uso de tinturas e extratos de *Cannabis* era amplamente disseminado na Europa e América do Norte, em grande parte pela contribui-

ção do médico irlandês Dr. Willian B. O'Shaugnessy e do psiquiatra francês Jacques-Joseph Moreau, que haviam descoberto este medicamento em uma de suas inúmeras viagens ao Oriente. No início do século 20, vários laboratórios farmacêuticos produziam medicamentos à base de *Cannabis*, incluindo os gigantes Merck (Alemanha), Bristol-Meyers Squibb (Estados Unidos) e Eli-Lilly (Estados Unidos) (Fankhauser, 2002). Décadas mais tarde, apesar do uso milenar da *Cannabis*, inúmeras restrições legais limitaram o uso medicinal das tinturas nos Estados Unidos, com retirada oficial da farmacopeia na edição de 1941 com consequente eliminação do arsenal terapêutico dos médicos ocidentais (Grinspoon and Bakalar, 1993).

O tratado internacional conhecido como “Convenção Única de Drogas Narcóticas” da publicado em 1961 pela Organização das Nações Unidas (ONU), implementada nos Estados Unidos pelo “Ato de Substâncias Controladas”, de 1970, concedeu ao *Drug Enforcement Administration* (DEA) e ao *Food and Drug Administration* (FDA) a responsabilidade de identificar quais substâncias eram

Recebido: 02mai14

Aceito: 26set14

Publicado: 13nov14

Revisado por Zé
Henrique Targino
e Anônimo

autorizadas ou proscritas, conforme classificação em schedules I, II e III. A proibição trouxe consequências bastante negativas para o recém-iniciado estudo das propriedades medicinais da *Cannabis* pela ciência ocidental, que havia sido impulsionada pela descoberta do princípio ativo Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) no início da década de 70 (Gaoni and Mechoulam, 1971). Hoje em dia está cada vez mais claro que a classificação da *Cannabis* e seus derivados como “schedule I”, ou seja, sem utilidade terapêutica e com potencial de causar dependência, não se sustenta em sólidas evidências científicas (Baker et al., 2003). Curiosamente, apesar do THC ter sido considerado schedule I, seu derivado sintético conhecido como dronabinol (Marinol®) foi classificado como schedule III (uso terapêutico reconhecido e baixo potencial para causar dependência), com dispensação mediante apresentação de receita médica.

Há fortes indícios de que este período obscuro da história médica e científica da *Cannabis* esteja sendo paulatinamente superado, com diversos países reconhecendo seu uso terapêutico, apesar da resistência das organizações médicas mais tradicionais. Alguns países mais liberais, ou quem sabe pragmáticos, estão tomando as rédeas do processo de regulamentação do seu uso, inclusive recreativo. Uruguai e Argentina são excelentes exemplos na América do Sul. Curiosamente, os Estados Unidos, que lideraram a campanha pela proibição, através da proclamação da “Guerra às Drogas”, hoje aceita o uso medicinal em diversos estados e o uso recreativo em pelo menos dois estados, na data de elaboração deste texto. Estes números podem se alterar em breve, já que as transformações neste campo têm ocorrido de maneira bastante veloz. O Brasil, pátria de alguns pesquisadores de relevância mundial na pesquisa em canabinoides, está recentemente entrando nesta discussão, com a autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a importação dos extratos padronizados produzidos por indústrias farmacêuticas internacionais para tratar de casos graves de epilepsia, refratários aos tratamentos tradicionais (ANVISA, 2014). Ane-doticamente, reconhece-se que os extratos padronizados com alto teor de canabidiol (CBD) conseguem reduzir drasticamente a frequência e a severidade das convulsões, sendo utilizado inclusive em pacientes infantis (Hughes, 2013). Recomenda-se a leitura do artigo de revisão sobre a história da *Cannabis* como medicamento escrita por Antonio Zuardi para os interessados no tema (Zuardi, 2006).

Quais são e onde agem os canabinoides

Para fins de compreensão das diferenças entre as classes de compostos abordadas neste artigo, é importante conceituarmos o que são os canabinoides, endocanabinoides e fitocanabinoides. Os compostos originalmente identificados em plantas do gênero *Cannabis* foram chamados coletivamente de canabinoides, com efeitos associados aos receptores canabinoides (CB1 e CB2). Hoje, com a diversidade de estruturas naturais e sintéticas de substâncias com atuação nestes receptores, ampliou-se bastante o grupo de compostos classificados como canabinoides, de maneira que os de ocorrência natural e origem vegetal são denominados fitocanabinoides. Desta forma, endocanabinoide é a denominação dada a canabinoides de origem natural não vegetal presentes endogenamente e produzidos mediante esti-

mulação fisiológica. Em suma, os canabinoides endógenos, que participam de processos fisiológicos, para diferenciar dos canabinoides exógenos, que podem ser fitocanabinoides ou canabinoides sintéticos.

Independente da classe química ou origem, os canabinoides agem em receptores distribuídos em todo o organismo, com particular concentração no sistema nervoso central (SNC). Ao leitor interessado em uma descrição mais detalhada, sugerimos a leitura de (Pamplona e Takahashi, 2012). No contexto da presente revisão, cabe lembrar que o cérebro humano produz substâncias com ações semelhantes aos fitocanabinoides como o THC. Estas substâncias são conhecidas como endocanabinoides, e dois dos seus representantes mais bem descritos são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Entretanto, os canabinoides da planta apresentam importantes diferenças estruturais e farmacológicas em relação aos canabinoides do cérebro. Isto quer dizer que o cérebro produz uma espécie de “maconha natural”, mas não quer dizer que os endocanabinoides do cérebro gerem efeitos subjetivos iguais aos relatados pelos usuários de maconha.

Do ponto de vista celular, endocanabinoides e fitocanabinoides agem em receptores canabinoides tipo 1 (CB1) abundantemente expressos no cérebro, provocando a redução da liberação de neurotransmissores e diminuindo a excitação neuronal. No entanto, dependendo da região cerebral em que os endocanabinoides são produzidos, eles geram efeitos fisiológicos muito diferentes. Algumas das funções conhecidas são, por exemplo, regulação de temperatura corporal, regulação do apetite, redução do limiar de dor e modulação de processos cognitivos. Já os fitocanabinoides da maconha, como agem indiscriminadamente em todas as regiões cerebrais onde os receptores CB1 são expressos, tendem a causar efeitos complexos, envolvendo todas estas funções cerebrais, e outras. É muito conhecida a “tétrade” de efeitos canabinoides, envolvendo efeitos de analgesia, hipotermia, sedação e catalepsia, como uma característica marcante do uso de fitocanabinoides, principalmente em doses altas. Ainda, há de se destacar que apesar de mais de 60 canabinoides diferentes já terem sido identificados, a maconha não é constituída somente de moléculas que atuam em receptores CB1, incluindo compostos serotoninérgicos, esteroides, flavonoides, alcaloides terpenos e outros que ainda são alvo de intensas pesquisas farmacológicas (Radwan et al., 2008).

É importante entender, portanto, que maconha e THC não são sinônimos. Embora o THC seja o composto majoritário presente na planta e nas preparações a partir dela, e o THC isolado induza efeitos semelhantes aos causados pela fumaça de maconha (Varvel et al., 2005), a planta possui uma variedade complexa de compostos, cuja composição inclusive pode variar entre diferentes espécies (Ex: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, plantas híbridas), linhagens e métodos de preparação (ex: maconha, haxixe, óleo, tintura, etc). Além do THC, o canabidiol (CBD) é um composto canabinoide bastante abundante na planta e com efeitos bastante interessantes, particularmente no que tange o aspecto terapêutico. O CBD foi inicialmente considerado não psicoativo, ou seja, desprovido de efeitos cerebrais. Embora hoje se saiba que isso não é verdade (Crippa et al., 2004, Bhattacharyya et al., 2010, Bergamaschi et al., 2011a), é verdade que o CBD isolado não

induz os efeitos euforizantes do THC, e ainda balanceia alguns efeitos adversos que o THC isolado apresenta, por exemplo, em relação ao prejuízo de memórias (Fadda et al., 2004). Por este motivo, estratégias farmacológicas mais modernas tem focado na utilização de um blend de THC e CBD em diferentes proporções, em detrimento da utilização de THC puro, como se pensava antigamente. THC puro por via oral pode produzir taquicardia, disforia, sintomas psicóticos, sedação física e mental em indivíduos saudáveis. Comparativamente, CBD oral até 600 mg não foi diferente do placebo nos parâmetros mencionados, e foi considerado seguro e bem tolerado (Martin-Santos et al., 2012).

A seguir, iremos explorar a utilização dos canabinoides em maior profundidade, considerando os potenciais terapêuticos já confirmados pela medicina, e os produtos comercialmente disponíveis para uso médico. O grande desafio do uso medicinal da *Cannabis* é encontrar uma forma de balancear seus usos terapêuticos benéficos com os efeitos adversos, que são observáveis com o uso crônico, em doses altas (Ashton, 2001). No próximo tópico, fica claro que é possível obter doses terapêuticas diárias de *Cannabis* na faixa de 30 mg de THC, onde podem ocorrer efeitos adversos similares aos de ansiolíticos benzodiazepínicos (tontura, baixa concentração, dificuldade em pilotar máquinas) enquanto que efeitos adversos mais graves associados a crise de abstinência (irritabilidade, alteração de humor e sono, perda de apetite) estão associados ao uso crônico (uso diário por pelo menos 20 dias) em faixas de dose cerca de 5 a 6 vezes maiores (150 - 180 mg) (Ashton, 2001).

Utilidade dos canabinoides como recurso terapêutico e produtos farmacêuticos disponíveis

No campo experimental, há uma grande diversidade de compostos canabinoides cujo potencial terapêutico está sob investigação. As classes envolvem compostos que ativam ou bloqueiam os receptores canabinoides, inibidores da recaptação e/ou degradação que aumentam os níveis endógenos dos canabinoides, moduladores alostéricos que fazem uma regulação fina dos receptores, e extratos padronizados contendo fitocanabinoides (Baker et al., 2003, Di Marzo et al., 2004, Pamplona and Takahashi, 2012). Uma série destes compostos já está em fase de testes clínicos e alguns poucos estão comercialmente disponíveis para uso terapêutico. Para uma revisão completa do potencial terapêutico de fitocanabinoides, sugerimos (Izzo et al., 2009, Hill et al., 2012). O objetivo deste artigo é destacar as preparações que já estão em uso por pacientes, sob cuidados médicos, para os quais há sólidas evidências da utilidade clínica dos canabinoides (Grotenhermen and Muller-Vahl, 2012).

Notavelmente, a primeira experiência clínica em larga escala de uma molécula que age nos receptores canabinoides foi considerada um grande vexame e trouxe enormes prejuízos à farmacêutica Sanofi-Synthelabo, que se arriscou nesta abordagem. Refiro-me ao rimonabant (Accomplia®), um antagonista (bloqueador) seletivo dos receptores CB1 de origem sintética, que foi amplamente divulgado como uma esperança na terapia de emagrecimento (Gadde and Allison, 2006). De fato, a eficácia terapêutica do medicamento era muito boa, com resultados

duradouros, comparado aos outros medicamentos disponíveis (Gadde e Allison, 2006). No entanto, como o sistema endocanabinoide possui diversas funções fisiologicamente relevantes, a estratégia de bloquear os receptores causou disfunções importantes na função mental dos pacientes, provocando principalmente desregulação emocional. Foram relatados diversos efeitos colaterais graves, incluindo depressão e tentativas de suicídio, o que resultou na retirada do produto do mercado (European_Medicines_Agency, 2008, 2009). Uma outra experiência mais bem sucedida, foi a de utilizar uma versão sintética do THC conhecido como dronabinol (Marinol®) e sua variação estrutural nabilona (Cesamet®) para ativar diretamente os receptores CB1. Ambas as preparações são autorizadas para o alívio das náuseas causadas pela quimioterapia no tratamento do câncer, além de aumentar o apetite em pacientes anoréxicos (FDA, 2004). Elas tem sido bem sucedidas e constituem estratégias clinicamente disponíveis desde a década de 70. Para reconhecer o potencial terapêutico do dronabinol e da nabilona, ambas moléculas foram classificadas como Schedule III no FDA dos Estados Unidos, o que permite sua comercialização com prescrição médica (FDA, 1974).

É curioso, no entanto, que apesar do THC sintético ter seu potencial terapêutico reconhecido, o THC de origem vegetal (fitocanabinoides, essencialmente a mesma molécula) e a própria planta *Cannabis* (constituída majoritariamente do princípio ativo THC) tenham continuado como *Schedule I*, ou seja, sem potencial terapêutico reconhecido e de comercialização proibida (FDA, 1974). É de se notar, por exemplo, que o análogo sintético do THC, nabilona, produz isoladamente mais efeitos indesejados do que a maconha fumada (Ware and St Arnaud-Trempe, 2010). Por outro lado, na Holanda, desde 2003 uma linhagem padronizada de *Cannabis* conhecida como Bedrocan® era fornecida por farmácias autorizadas e inicialmente indicada para vômitos associados à quimioterapia, perda de peso e dor neuropática associado ao HIV/AIDS (Haney et al., 2005, Ellis et al., 2009). Variedades de Bedrocan® já foram estudadas com resultados positivos em dor crônica, glaucoma, esclerose múltipla (Zajicek et al., 2005, Nucci et al., 2008, Ware et al., 2010). Estudos epidemiológicos tem mostrado que cerca de 10 a 15% dos pacientes com dor crônica usam maconha para reduzir a dor, melhorar o humor e a qualidade do sono (Ware et al., 2003). O Bedrocan® é basicamente uma maconha padronizada, que os pacientes podem fumar, vaporizar, ou usar na preparação de comestíveis de base oleosa (manteigas, por exemplo). Para administração por via pulmonar, sugere-se evitar a inalação de fumaça, substituindo o uso de cigarros de maconha pela utilização de vaporizadores, que pela regulação da temperatura a que submetem a maconha (cerca de 250°C), maximizam a volatilização de compostos canabinoides, sem produzir grande parte dos compostos cancerígenos associados à combustão. O vaporizador mantém a mesma farmacocinética do THC no plasma, com significativa redução da quantidade de CO inalado (Abrams et al., 2007). A concentração de THC nas variedades comercializadas pela Bedrocan vão de 14% (para uso vaporizado) a 24% (para produção de extratos e comestíveis). Há também uma variedade Bediol, contendo 6% de THC e 8% de CBD, além de Bedrolite, praticamente sem THC e com 9% de CBD (Bedrocan, 2014).

Mais recentemente, foram desenvolvidos extratos medicinais padronizados de *Cannabis*, com concentrações conhecidas

CONHEÇA OS MEDICAMENTOS DE AÇÃO CANABINOIDE DISPONÍVEIS PARA USO TERAPÊUTICO

ORIGEM DO PRODUTO

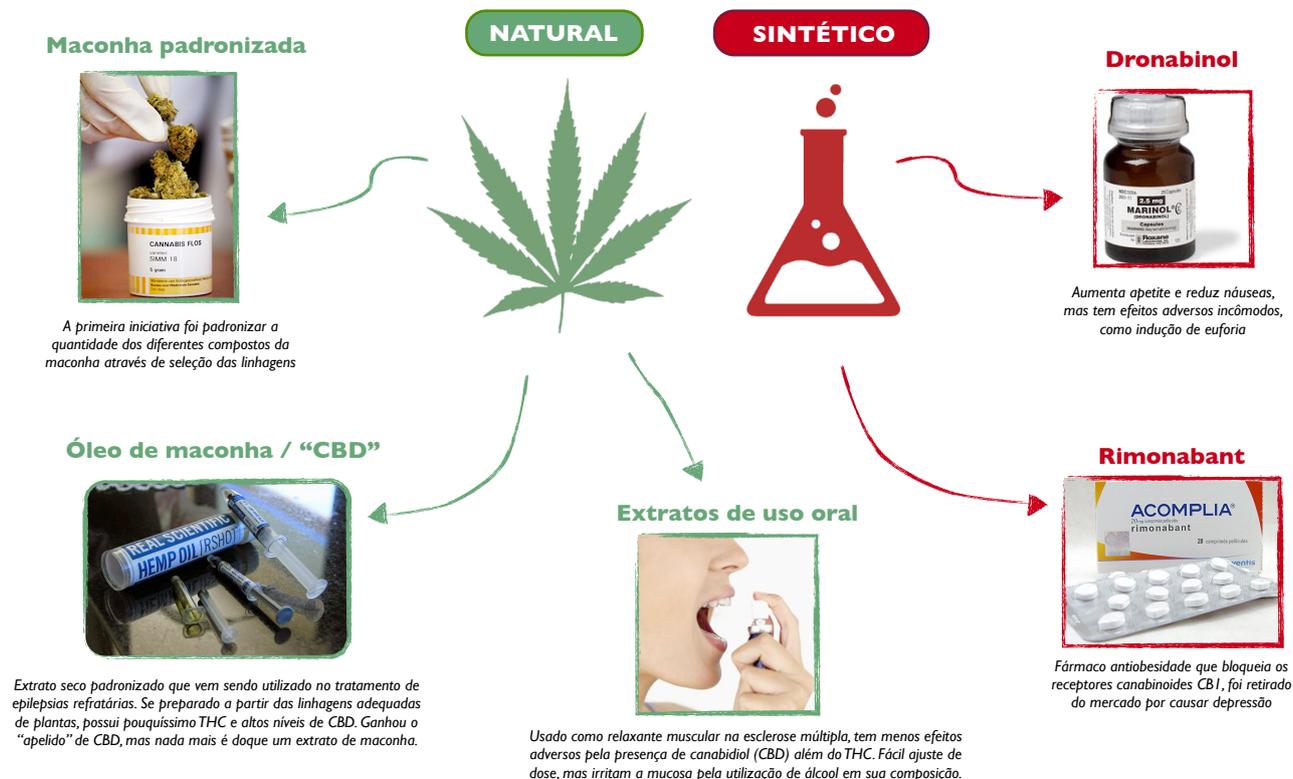


Figura 1. Diferentes classes de medicamentos com ação canabinoide que estão ou já estiveram disponíveis no mercado para uso terapêutico. Em verde, os medicamentos de origem extritamente vegetal, sendo na forma natural ou de extrato padronizado. Os medicamentos estão descritos pelas suas classes, sem mencionar nomes genéricos ou marcas, visto que há mais de uma marca ou fabricante, e podem até mesmo serem preparados de forma “caseira”. Em vermelho, os medicamentos de origem exclusivamente sintética, ainda que inspirados em moléculas de origem vegetal. Dronabinol é o nome genérico do THC sintético comercializado como Marinol, rimonabant é o nome genérico do antagonista canabinoídeo sintético comercializado como Acomplia. Ícones retirados do site “The Noun Project” (thenounproject.com) sob licença Creative Commons.

de THC e CBD, os dois fitocanabinoides majoritários que foram escolhidos como indicadores de qualidade. Medicamentos deste tipo são conhecidos como “medicamento à base de *Cannabis*” (*Cannabis-based medicine*) para indicar sua origem vegetal. Na legislação brasileira, seriam considerados no contexto da fitoterapia. A experiência mostra que preparações contendo THC e CBD são mais bem toleradas em comparação ao THC isolado (Wade et al., 2003, Barnes, 2006, Bergamaschi et al., 2011b, Martin-Santos et al., 2012). Sabe-se que o CBD balanceia efeitos adversos do THC, por exemplo, no que tange ao prejuízo de memórias declarativa (Fadda et al., 2004), um efeito adverso típico do princípio ativo da *Cannabis* (Hart et al., 2002). O CBD também reduz a susceptibilidade à psicose (Zuardi et al., 2012). Além disso, fitoterápicos à base da *Cannabis* podem se beneficiar dos potenciais efeitos dos outros compostos canabinoídeos e não canabinoídeos presentes na planta. Há evidências de que extratos crus de *Cannabis* possuem efeito superior ao esperado pelo seu conteúdo de THC, sugerindo sinergia entre as moléculas presentes no extrato bruto (Carlini et al., 1974, Fairbairn and Pickens, 1981). Da mesma maneira, a *Cannabis* integral possui mais qualidades terapêuticas e é mais bem tolerada do que o

THC sintético, supostamente por conta deste sinergismo entre os seus diversos constituintes (Russo, 2011). Há relatos anedóticos que o THC sintético provoque mais efeitos disforicos do que a maconha (Calhoun et al., 1998). Importante ressaltar que há estudos relatando que os efeitos esperados da *Cannabis* são exclusivamente relacionados ao THC, mas esta interpretação é possivelmente decorrente das baixas concentrações de outros canabinoides presentes nas variedades de *Cannabis* selecionadas pelos autores do estudo (Ilan et al., 2005). Para uma descrição detalhada do perfil farmacológica da mistura de THC/CBD sobre o THC puro, leia (Russo and Guy, 2006).

A primeira tentativa de se produzir um medicamento contendo um extrato padronizado de *Cannabis* foi o Cannador®. Este produto se constitui de extrato etanólico com baixa concentração de THC (cerca de 2.5 mg), sem concentração padronizada de CBD e fornecido em cápsulas orais gelatinosas (Vaney et al., 2004). Os testes clínicos com Cannador® não foram bem sucedidos e os estudos amplamente criticados por terem utilizado um esquema de administração oral que gerou doses sub-ótimas de THC, além da pobre caracterização dos componentes químicos e baixo rigor no controle de qualidade

do medicamento (Killestein et al., 2002). O Sativex® é outro medicamento à base de *Cannabis*, com concentrações controladas de THC e CBD, produzido a partir de cultivares isogênicos com alto teor de THC (Tetranabinex®) e alto teor de CBD (Nabidiolex®). Uma característica interessante desta preparação, é que o extrato hidro-alcoólico é administrado na forma de spray oral, possibilitando a absorção dos canabinoides pela mucosa bucal. Esta via de administração é preferível em relação à ingestão oral porque permite maior flexibilização e individualização da dose, de acordo com a tolerância individual aos efeitos observados. Na média, os pacientes usam o Sativex® cerca de 8-12 vezes por dia, o equivalente a uma dose diária de 20-30 mg de THC e CBD (Barnes, 2006). Por ser de origem hidro-alcoólica, é comum haver irritação temporária do local de aplicação (Scully, 2007), e uma quantidade considerável dos pacientes relata efeitos similares ao da maconha, mas com duração bem mais curta (Killestein et al., 2002, Vaney et al., 2004). Seu uso foi considerado clinicamente relevante no tratamento de dores neuropáticas decorrentes da esclerose múltipla (Barnes, 2006). Em um estudo de Fase III, aproximadamente 47% dos pacientes atingiram melhora clinicamente significativa na espasticidade relacionada à esclerose múltipla após 4 semanas de tratamento com Sativex®. Uma grande porcentagem destes pacientes melhorou acima de 30% da linha de base após 16 semanas de tratamento (Novotna et al., 2011). Este uso clínico é amparado por evidências anedóticas dos pacientes (Consroe et al., 1997), dados pré-clínicos (Baker et al., 2000) e estudos prévios de Fase II (Killestein et al., 2002, Wade et al., 2003). Uma meta-análise reunindo os dados de 298 pacientes tratados com extratos de *Cannabis* padronizados confirmou a eficácia dos canabinoides no tratamento das dores neuropáticas e dores associadas à esclerose múltipla (dados combinados). Não há evidências de que o Sativex® tenha sido abusado pelos pacientes que o utilizaram clinicamente, sendo que uma leve tontura foi o efeito adverso mais relatado (Iskedjian et al., 2007). A Fig1 ilustra as diferentes classes de medicamentos com ação canabinoide que já estão ou estiveram disponíveis no mercado para uso terapêutico.

Uso médico, recreativo e panorama global da legislação

Após cerca de 50 anos da “Convenção Única de Drogas Narcóticas” que proibiu seu porte, consumo e comercialização, a *Cannabis* é reconhecida como a droga ilícita mais usada no mundo (Di Forti et al., 2007). Hoje em dia, há críticas severas quanto à lógica utilizada na época para classificação das substâncias psicoativas em lícitas e ilícitas, arbitrária e sem relação com o potencial destas substâncias em causar danos ao indivíduo que as usa, ou aos outros em seu contexto social (Nutt et al., 2007). A escala proposta por David Nutt a partir da avaliação objetiva de psiquiatras, sugere divergências em relação à classificação arbitrária utilizada na convenção da ONU. Considerando o prejuízo

físico ao indivíduo, prejuízo social aos familiares/comunidade e potencial de causar dependência, substâncias ilícitas como a heroína, crack, cocaína e meta-anfetamina foram classificadas como de alto risco. No entanto, maconha, ecstasy e LSD foram classificadas abaixo de substâncias hoje consideradas lícitas, como álcool e tabaco. De fato, neste estudo, o álcool foi considerado a substância mais potencialmente danosa, principalmente considerando-se os danos causados aos outros (Nutt et al., 2010). Não é novidade para ninguém que o consumo abusivo de álcool está diretamente relacionado com acidentes graves de trânsito, violência doméstica, entre outras consequências danosas (Reichenheim et al., 2011).

Considerando os canabinoides, objeto de discussão deste estudo, há uma grande discussão se o uso medicinal deve ser feito somente com medicamentos de origem farmacêutica, ou se o uso de maconha fumada deve ser permitido. Dois exemplos são o produto farmacêutico Marinol®, nos Estados Unidos e as inflorescências do Bedrocan®, na Holanda, ambos passando por certificação, garantia de qualidade e regulamentação. Em uma comparação direta da eficácia analgésica da maconha inalada contendo até 3,5% de THC (via pulmonar) e do THC sintético até 20 mg (via oral), ambas as abordagens reduziram a sensibilidade e aumentaram a tolerância à dor em humanos (comparado com placebo em um estudo randomizado, duplo cego, em condições controladas) (Cooper et al., 2013). A magnitude do efeito foi similar, e o THC sintético produziu efeitos mais duradouros, o que pode ser explicado pela diferença farmacocinética na via de administração (Grotenhermen, 2003).

A despeito da similaridade de eficácia, a maconha fumada claramente não é pra qualquer um, mesmo quando usada em vaporizador. Pacientes inexperientes costumam ter dificuldade em tolerar os efeitos psicoativos da substância e muitos se negam a fazer uso desta maneira, preferindo o comprimido de THC sintético (Kalant, 2008). Por outro lado, o produto herbal tende a ser mais facilmente aceito, melhor tolerado e preferido por usuários com experiência recreacional prévia (Bostwick, 2012). Nestes casos, a vaporização é o método de administração recomendado para uso medicinal, a fim de se minimizar os efeitos adversos associados à fumaça (Abrams et al., 2007, Hall and Degenhardt, 2009). A ingestão oral de derivados da *Cannabis* tem como desvantagem a menor biodisponibilidade, início de efeitos mais tardio e imprevisível (Wilkins, 2006). O metabolismo hepático de primeira passagem e a alta lipofilicidade trazem uma maior dificuldade para ajuste de dose e controle da concentração sérica de THC após administração oral (O'Connell and Bou-Matar, 2007). Estas limitações não ocorrem com os sprays de absorção pela mucosa oral.

Curiosamente, os mesmos efeitos colaterais que potencialmente limitam o uso médico da maconha fumada (prejuízo de memória de curto prazo, alteração na percepção de tempo, diminuição de foco, incoordenação motora e sedação, por

Tabela 1: Custo estimado de produtos canabinoides, em dólares (USD) ou euros (EUR) por miligrama de THC. Fonte: Boletim da Associação Internacional para Medicamentos Canabinoides (IACM), publicado em junho de 2010 e acessado em maio de 2014. ND: informação não disponível. (IACM, 2010).

Produto	Origem	Custo/mg de THC nos EUA	Custo/mg de THC na Europa
Bedrocan®	Herbal (in natura)	0,08 USD	0,05 EUR
Sativex®	Herbal (extrato)	0,76 USD	ND
THC-Pharm®	Herbal (extrato)	ND	0,36 EUR
Marinol®	Sintético	2,20 USD	0,80 EUR

exemplo) são exatamente as sensações apreciadas pelos usuários recreativos (Bostwick, 2012). Considerando o grupo atual de usuários de maconha medicinal, há uma grande parcela que já eram usuários recreacionais prévios. Em um estudo com usuários HIV positivos, 43% dos pacientes já eram usuários recreacionais antes de se automedicarem, e 80% do grupo assumiu também fazer uso recreacional após conhecerem os efeitos de estimulação do apetite, indução de sono e redução da ansiedade (Furler et al., 2004). A combinação de efeitos “prazerosos” e terapêuticos é um motivador para que os usuários tenham maior aderência ao tratamento (O’Connell and Bou-Matar, 2007), por outro lado, curiosamente, usuários de maconha medicinal tendem a consumir menos do que usuários recreacionais (Cohen, 2009).

Todos estes fatores nos levam a questionar se o usuário recreativo deva ser obrigado a utilizar um produto farmacêutico, mesmo se já tenha experiência prévia, boa tolerância e prefira utilizar a *Cannabis* na forma inalada. Um dos pontos que favorecem o uso de *Cannabis* herbal é o preço pago pela quantidade de THC ingerida. A principal desvantagem, é a possível dificuldade de se garantir a qualidade. De acordo com o fabricante Bedrocan, suas linhagens de plantas padronizadas possuem de 6% a 24% de THC, e cada grama de Bedrocan® é fornecido por 7,5 dólares americanos (USD), independente da concentração de THC (Bedrocan, 2014), gerando opções de compra que vão de cerca de 60 mg a 240 mg / grama de Bedrocan®, a um custo aproximado de 0,08 USD/mg de THC. Já o THC sintético (Dronabinol) custa para o usuário cerca de 2,20 USD/mg de THC nos Estados Unidos. O extrato padronizado Sativex na formulação de 10 ml contendo 243 mg de THC custa 185 USD, ou seja 0,76 USD/mg de THC. Em uma comparação direta, no mesmo país, o THC sintético (dronabinol) custa 0,80 EUR/mg, enquanto 1g de extrato herbal da THC Pharm contendo 630 mg de THC custa 225 EUR, equivalente a 0,36 EUR/mg de THC. O preço médio do produto herbal in natura Bedrocan® contendo 19% de THC é de 9 EUR, equivalente a 0,05 EUR/mg de THC. Esta pesquisa teve como fonte o site da IACM (*International Association for Cannabis-Based Medicine*), em post publicado em junho de 2010 (IACM, 2010). Ainda que os preços possam ter variado ao longo do tempo, a lógica que fica clara é que a *Cannabis* herbal (in natura) oferece um custo de THC substancialmente menor, comparado às outras alternativas, seja extrato padronizado ou composto sintético. Nas estimativas mais conservadoras, a diferença de custo para o usuário é da ordem de 5x (500%) em relação ao extrato e 15x (1.500%) em relação ao composto sintético. Esta relação de preço de venda provavelmente reflete os custos para produção e a tecnologia envolvida (síntese mais cara do que extração, que é mais cara do que o produto herbal).

No Brasil, o censo comum sobre a maconha ainda está associado aos produtos de baixa qualidade, possivelmente contaminados/adulterados e sem padronização fornecidos pelo tráfico. Se a maconha medicinal for uma alternativa ao alto custo dos produtos farmacêuticos, é necessário que se introduza no país linhagens isogênicas certificadas, com garantia de qualidade e concentrações conhecidas dos principais canabinoides, a exemplo do que acontece na Holanda. Nosso vizinho Uruguai deu recentes indicativos de que irá nesta direção, permitindo o cultivo da *Cannabis* para uso medicinal e recreativo (Palomo, 2013). Obviamente, não se deve restringir as alternativas tera-

pêuticas ao produto herbal inalado, uma vez que já sabemos que pacientes de maconha medicinal sem prévio uso recreativo tem preferência por produtos farmacêuticos industrializados. Neste caso, pelo custo e equilíbrio entre efeitos terapêuticos e adversos, deve-se optar por extratos padronizados. A via inalatória também não é recomendada para crianças ou adolescentes que necessitem fazer uso terapêutico de derivados de *Cannabis*, que podem optar por exemplo pelos sprays orais. Além disso, o período de neurodesenvolvimento em que se encontram é crítico para garantir uma maturação adequada dos processos cerebrais, e já se sabe que a maconha pode prejudicar este desenvolvimento (Grotenhermen, 2007). Neste caso, prefere-se o uso de extratos padronizados contendo altas concentrações de CBD, como recentemente observado em um caso emblemático de paciente infantil com epilepsia grave, conhecido como síndrome de Dravet (Young, 2013).

O ano de 2014 será marcado por um grande avanço no uso terapêutico de canabinoides em nosso país, uma vez que uma paciente infantil com epilepsia grave teve autorização para importação de CBD (Oliveira, 2014), e certamente será seguida por outros em condições similares. Até o momento da publicação deste artigo, 10 países já regulamentaram o uso terapêutico de canabinoides para alguma patologia, 21 estados americanos já aprovaram a mesma prática, e 2 estados (Colorado e Washington) regulamentaram inclusive o uso recreativo. Na América do Sul, o Uruguai autorizou o cultivo para uso recreativo e medicinal. É uma época de mudanças em todo o mundo, e o Brasil parece acompanhar esta tendência, em consonância com a grande tradição do país na pesquisa canabinoide, em nível internacional. Como mencionado no início deste artigo, há diversos outros compostos e estratégias terapêuticas sendo investigadas em âmbito experimental, e mais utilidades terapêuticas de canabinoides tem sido paulatinamente confirmadas pela ciência. Há uma grande esperança de que nos próximos anos, produtos focando o sistema endocanabinoide expandam o arsenal médico, com grande potencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, aliviando sintomas ainda não controlados pelas alternativas atualmente disponíveis.

Referências

- Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB, Jay C, Kelly ME, Benowitz NL. 2007. Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clinical pharmacology and therapeutics* 82:572-578.
- ANVISA (2014) Importação de medicamentos sem registro no Brasil. vol. 2014.
- Ashton CH. 2001. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 178:101-106.
- Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, Layward L. 2000. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* 404:84-87.
- Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. 2003. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet neurology* 2:291-298.
- Barnes MP. 2006. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert opinion on pharmacotherapy* 7:607-615.
- Bedrocan (2014) Bedrocan Varieties. vol. 2014.
- Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schroder N, Nardi AE, Martin-Santos R, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA. 2011a. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naive social phobia

- patients. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 36:1219-1226.
- Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. 2011b. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current drug safety* 6:237-249.
- Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C, CM OC, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK. 2010. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35:764-774.
- Bostwick JM. 2012. Blurred boundaries: the therapeutics and politics of medical marijuana. *Mayo Clinic proceedings* 87:172-186.
- Calhoun SR, Galloway GP, Smith DE. 1998. Abuse potential of dronabinol (Marinol). *Journal of psychoactive drugs* 30:187-196.
- Carlini EA, Karniol IG, Renault PE, Schuster CR. 1974. Effects of marijuana in laboratory animals and in man. *British journal of pharmacology* 50:299-309.
- Cohen PJ. 2009. Medical marijuana: the conflict between scientific evidence and political ideology. Part two of two. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy* 23:120-140.
- Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. 1997. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *European neurology* 38:44-48.
- Cooper ZD, Comer SD, Haney M. 2013. Comparison of the analgesic effects of dronabinol and smoked marijuana in daily marijuana smokers. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 38:1984-1992.
- Crippa JA, Zuardi AW, Garrido GE, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, Azevedo-Marques PM, Hallak JE, McGuire PK, Filho Busatto G. 2004. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29:417-426.
- Di Forti M, Morrison PD, Butt A, Murray RM. 2007. Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? *Current opinion in psychiatry* 20:228-234.
- Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. 2004. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nature reviews Drug discovery* 3:771-784.
- Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H, Atkinson JH. 2009. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 34:672-680.
- European_Medicines_Agency (2008) EMEA/537153/2008: Questions and answers on the recommendation to suspend the marketing authorisation of Acomplia (rimonabant)
- European_Medicines_Agency (2009) EMEA/39457/2009: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union.
- Fadda P, Robinson L, Fratta W, Pertwee RG, Riedel G. 2004. Differential effects of THC- or CBD-rich cannabis extracts on working memory in rats. *Neuropharmacology* 47:1170-1179.
- Fairbairn JW, Pickens JT. 1981. Activity of cannabis in relation to its delta⁹-trans-tetrahydro-cannabinol content. *British journal of pharmacology* 72:401-409.
- Fankhauser M. 2002. History of cannabis in Western Medicine. In: *Cannabis and Cannabinoids*(Grotenhermen, F. and Russo, E., eds), pp 37-51 New York: The Haworth Integrative Healing Press.
- FDA (1974) CFR - Code of Federal Regulations Title 21 (21CFR1308.13). vol. 9.
- FDA. 2004. NDA 18-651/S-021: Marinol capsules.
- Furler MD, Einarson TR, Millson M, Walmsley S, Bendayan R. 2004. Medicinal and recreational marijuana use by patients infected with HIV. *AIDS patient care and STDs* 18:215-228.
- Gadde KM, Allison DB. 2006. Cannabinoid-1 receptor antagonist, rimonabant, for management of obesity and related risks. *Circulation* 114:974-984.
- Gaoni Y, Mechoulam R. 1971. The isolation and structure of delta-1-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *Journal of the American Chemical Society* 93:217-224.
- Grinspoon L, Bakalar JB. 1993. *Marihuana: the forbidden medicine*. New Haven: Yale University Press.
- Grotenhermen F. 2003. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical pharmacokinetics* 42:327-360.
- Grotenhermen F. 2007. The toxicology of cannabis and cannabis prohibition. *Chemistry & biodiversity* 4:1744-1769.
- Grotenhermen F, Muller-Vahl K. 2012. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Deutsches Arzteblatt international* 109:495-501.
- Hall W, Degenhardt L. 2009. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 374:1383-1391.
- Haney M, Rabkin J, Gunderson E, Foltin RW. 2005. Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood. *Psychopharmacology* 181:170-178.
- Hart CL, Ward AS, Haney M, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. 2002. Comparison of smoked marijuana and oral Delta(9)-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology* 164:407-415.
- Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. 2012. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacology & therapeutics* 133:79-97.
- Hughes S (2013) FDA Approves Cannabis Extract Study in Pediatric Epilepsy. vol. 2014.
- IACM (2010) IACM Bulletin of 04 July 2010. Sativex now available in pharmacies., vol. 2014.
- Ilan AB, Gevins A, Coleman M, ElSohly MA, de Wit H. 2005. Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behavioural pharmacology* 16:487-496.
- Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. 2007. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Current medical research and opinion* 23:17-24.
- Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. 2009. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in pharmacological sciences* 30:515-527.
- Kalant H. 2008. Smoked marijuana as medicine: not much future. *Clinical pharmacology and therapeutics* 83:517-519.
- Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Kalkers NE, Van Loenen AC, Staats PG, Gorter RW, Uitdehaag BM, Polman CH. 2002. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 58:1404-1407.
- Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S, Allen P, Seal M, Langohr K, Farre M, Zuardi AW, McGuire PK. 2012. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Current pharmaceutical design* 18:4966-4979.
- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P. 2011. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex(R)), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of*

- Neurological Societies 18:1122-1131.
- Nucci C, Bari M, Spano A, Corasaniti M, Baggotta G, Maccarrone M, Morrone LA. 2008. Potential roles of (endo)cannabinoids in the treatment of glaucoma: from intraocular pressure control to neuroprotection. *Progress in brain research* 173:451-464.
- Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. 2007. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 369:1047-1053.
- Nutt DJ, King LA, Phillips LD. 2010. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 376:1558-1565.
- O'Connell TJ, Bou-Matar CB. 2007. Long term marijuana users seeking medical cannabis in California (2001-2007): demographics, social characteristics, patterns of cannabis and other drug use of 4117 applicants. *Harm reduction journal* 4:16.
- Oliveira M (2014) Justiça autoriza remédio derivado da maconha para menina com epilepsia., vol. 2014: G1.
- Palomo E (2013) Uruguai aprova uma lei inédita para regular o comércio de maconha. In: *El País* Montevideo.
- Pamplona FA, Takahashi RN. 2012. Psychopharmacology of the endocannabinoids: far beyond anandamide. *J Psychopharmacol* 26:7-22.
- Radwan MM, Elsohly MA, Slade D, Ahmed SA, Wilson L, El-Alfy AT, Khan IA, Ross SA. 2008. Non-cannabinoid constituents from a high potency Cannabis sativa variety. *Phytochemistry* 69:2627-2633.
- Reichenheim ME, de Souza ER, Moraes CL, de Mello Jorge MH, da Silva CM, de Souza Minayo MC. 2011. Violence and injuries in Brazil: the effect, progress made, and challenges ahead. *Lancet* 377:1962-1975.
- Russo E, Guy GW. 2006. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical hypotheses* 66:234-246.
- Russo EB. 2011. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology* 163:1344-1364.
- Russo EB, Jiang HE, Li X, Sutton A, Carboni A, del Bianco F, Mandolino G, Potter DJ, Zhao YX, Bera S, Zhang YB, Lu EG, Ferguson DK, Hueber F, Zhao LC, Liu CJ, Wang YF, Li CS. 2008. Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. *Journal of experimental botany* 59:4171-4182.
- Scully C. 2007. Cannabis; adverse effects from an oromucosal spray. *British dental journal* 203:E12; discussion 336-337.
- Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp E, Gattlen B, Hagen U, Schnelle M, Reif M. 2004. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler* 10:417-424.
- Varvel SA, Bridgen DT, Tao Q, Thomas BF, Martin BR, Lichtman AH. 2005. Delta9-tetrahydrocannabinol accounts for the antinociceptive, hypothermic, and cataleptic effects of marijuana in mice. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 314:329-337.
- Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. 2003. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical rehabilitation* 17:21-29.
- Ware MA, Doyle CR, Woods R, Lynch ME, Clark AJ. 2003. Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey. *Pain* 102:211-216.
- Ware MA, St Arnaud-Trempe E. 2010. The abuse potential of the synthetic cannabinoid nabilone. *Addiction* 105:494-503.
- Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, Gamsa A, Bennett GJ, Collet JP. 2010. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 182:E694-701.
- Wilkins MR. 2006. Cannabis and cannabis-based medicines: potential benefits and risks to health. *Clin Med* 6:16-18.
- Young S (2013) Marijuana stops child's severe seizure. *CNN International*.
- Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Ingram WM, Reilly SM, Nunn AJ, Teare LJ, Fox PJ, Thompson AJ. 2005. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 76:1664-1669.
- Zuardi AW. 2006. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr* 28:153-157.
- Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Bhattacharyya S, Atakan Z, Martin-Santos R, McGuire PK, Guimaraes FS. 2012. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Current pharmaceutical design* 18:5131-5140.

Aspecto dual da maconha na ansiedade e no humor

Dual aspect of marijuana on anxiety and mood

Luara Augusta da Costa e Silva Braga Batista, Pedro Henrique Gobira Nunes, Fabricio de Araujo Moreira*

Universidade Federal de Minas Gerais

*Contato: fabriciomoreira@icb.ufmg.br;
farmoreira@yahoo.com.br

Resumo. Recentes pesquisas têm demonstrado o envolvimento do sistema endocanabinoide na regulação das emoções. De fato, as alterações no humor e na ansiedade promovidas pela maconha constituem importantes características que motivam o seu uso recreacional. Entretanto, têm sido demonstrado experimentalmente que a ativação dos receptores canabinoides pode ocasionar efeitos bidirecionais sobre o estado emocional. Nesta revisão, baseada em artigos publicados até janeiro de 2013, estão sumarizadas as pesquisas envolvendo os efeitos de canabinoides no humor e na ansiedade, bem como as possíveis perspectivas de modulação farmacológica desse sistema para o tratamento desses transtornos psiquiátricos.

Palavras-chave. *Ansiedade; Humor; Depressão; Canabinoides; CB1; THC; Maconha.*

Abstract. Recent research has demonstrated the role of the endocannabinoid system in the regulation of emotions. These findings are in agreement with the fact that changes in mood and anxiety caused by marijuana consumption constitute important reasons for its recreational use. The research in humans and experimental animals, however, has demonstrated that the activation of cannabinoid receptors may cause bidirectional effects in emotional states. The present review, based on papers published until January 2013, summarizes the latest research regarding the role of the endocannabinoid system in mood and anxiety and the perspectives of pharmacological modulation of the system for the treatment of psychiatric disorders.

Keywords. *Anxiety; Mood; Depression; Cannabinoids; CB1; THC; Marijuana.*

Recebido: 07mai13
Aceito: 28abr14
Publicado: 13nov14

Revisado por
Bryan Souza e
Anônimo

Efeito dual da maconha na ansiedade e no humor

Muito conhecida por sua atividade psicotrópica, a *Cannabis sativa* (maconha) é alvo de intensas pesquisas e debates científicos. Um dos fatores que impulsionam essas pesquisas é o fato de que os componentes ativos da planta, também denominados fitocanabinoides, exercem ações complexas e, às vezes, contraditórias em humanos e animais experimentais. Essa revisão abordará alguns desses efeitos contraditórios exercidos tanto por fitocanabinoides quanto por canabinoides sintéticos na ansiedade e no humor. Para que tal assunto seja compreendido, é necessário que se conheça a biologia do sistema endocanabinoide. Portanto, a revisão seguirá com uma breve descrição desse sistema para, posteriormente, apresentar os resultados de pesquisas que demonstram efeitos duais dos canabinoides na ansiedade e no humor, tanto em humanos quanto em animais de laboratório.

Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide compreende os ligantes endógenos, denominados endocanabinoides, as enzimas responsáveis pela síntese e pela degradação dos endocanabinoi-

des e os receptores específicos. Os estudos sobre esse sistema originaram-se a partir de pesquisas sobre os constituintes da planta *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha. Esta planta produz cerca de 70 compostos denominados fitocanabinoides, dentre eles o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), proposto como o principal responsável pelos seus efeitos (Mechoulam et al., 1970; Elsohly e Slade, 2005), tais como: alteração na percepção temporal, euforia, prejuízo da memória de trabalho e alteração do controle motor, além de alterações no humor e na ansiedade (Ramaekers et al., 2006). Um outro fitocanabinoide, que contribui com a gama de efeitos gerados pela maconha, é o canabidiol (CBD, Mechoulam e Hanus, 2002). Diferentemente do Δ^9 -THC, o CBD não apresenta efeitos psicomiméticos (Karniol et al., 1974). Entretanto, ele apresenta propriedades ansiolíticas, como será discutido no próximo tópico (Schier et al., 2012).

As investigações sobre o mecanismo de ação do Δ^9 -THC levaram à descoberta de um receptor canabinoide no sistema nervoso central, denominado CB1 (Devane et al., 1988). A descoberta desse receptor incitou a busca por ligantes endógenos e em 1992 e 1995 foram identificados a

N-aracdonoil-etanolamida (anandamida) e o 2-aracdonoil-glicerol (2-AG) como dois agonistas endógenos dos receptores CB1 (Devane et al., 1992; Mechoulam et al., 1995; Sugiura et al., 1995). Além do receptor CB1, um outro receptor canabinoide foi encontrado em células do sistema imune e nomeado CB2 (Munro et al., 1993; Howlett et al., 2002). Atualmente, há evidências para a presença desse receptor também no sistema nervoso central (Van Sickle et al., 2005; Onaivi, 2006).

Os receptores CB1 localizam-se na membrana do neurônio pré-sináptico e a ativação desse receptor pelos ligantes endógenos, anandamida ou 2-AG, leva a uma inibição da liberação de neurotransmissores (Katona et al., 1999; Tsou et al., 1999). Esse tipo de neurotransmissão é denominada retrógrada e a anandamida e o 2-AG podem ser considerados, portanto, neurotransmissores atípicos, promovendo a modulação da liberação de outros neurotransmissores como o glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA).

Além dos fitocanabinoides (produzidos pela *Cannabis sativa*) e endocanabinoides (produzidos em mamíferos), há ligantes sintéticos que atuam como agonistas neste receptor e que representam importantes instrumentos para estudos farmacológicos. Alguns destes canabinoides sintéticos são o WIN-55,212-2, o HU210, o CP55,940 e o ACEA (Schlicker e Kathmann, 2001). Além disso, antagonistas seletivos foram desenvolvidos, a exemplo do SR141716 (rimonabanto), o qual é, de fato, capaz de bloquear os efeitos da maconha em humanos (Huestis et al., 2001). Já o CBD não apresenta afinidade significativa por receptores CB1. Alguns de seus efeitos, na verdade, parecem ser mediados pelo receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}, a exemplo do efeito ansiolítico (Russo et al., 2005; Campos et al., 2012). Assim, pelo menos dois sistemas de neurotransmissores parecem estar envolvidos com a gama de efeitos gerados pela maconha, o sistema endocanabinoide e o sistema serotoninérgico.

Os receptores CB1 localizam-se em regiões do encéfalo consideradas importantes para o controle motor, a memória, o humor e a ansiedade, como os núcleos da base, o hipocampo, o córtex pré-frontal e a amígdala. Essa ampla distribuição está de acordo com a diversidade de efeitos gerados pela maconha (Herkenham et al., 1990; Herkenham et al., 1991). A Figura 1 enfatiza algumas das estruturas encefálicas relevantes para a expressão das emoções, como o córtex pré-frontal, a amígdala, o hipocampo, o hipotálamo e a substância cinzenta periaquedutal, onde é possível encontrar esses recep-

tores.

Além dos fitocanabinoides, de seus análogos sintéticos e dos endocanabinoides, há compostos que interferem no sistema endocanabinoide sem ativar diretamente o receptor CB1. Um exemplo é o inibidor seletivo da hidrólise de anandamida, URB597 (Piomelli et al., 2006). Essa droga, ao inibir a hidrolase de amidas de ácidos graxos (fatty acid amide hydrolase, FAAH), eleva os níveis desse ligante na fenda sináptica, resultando em uma maior ativação de receptor CB1. Os principais componentes desse sistema estão ilustrados na Figura 2.

Efeitos de canabinoides na ansiedade

A ansiedade pode ser uma resposta emocional frente a estímulos potencialmente ameaçadores, frequentemente acompanhada por manifestações autonômicas (taquicardia e sudorese, por exemplo) (McNaughton e Gray, 2000). Os roedores, por sua vez, ao se depararem com uma situação ameaçadora ou aversiva (ambientes abertos e iluminados ou predadores) apresentam uma série de comportamentos denominados defensivos, os quais são interpretados como expressões de medo e de ansiedade, alguns exemplos são a fuga e o congelamento (Blanchard e Blanchard, 1988). Alguns testes animais de ansiedade baseiam-se na expressão desses comportamentos e por meio deles é possível estudar como determinadas drogas, por exemplo, os canabinoides, alteram a ansiedade (Viana et al., 1994; File et al., 2004; Moreira e Wotjak, 2010).

Em humanos, é possível estudar os efeitos da maconha em si, dos fitocanabinoides separadamente ou ainda a interação entre esses fitocanabinoides. No que concerne os efeitos da maconha, são descritos efeitos ansiolíticos, ansiogênicos e ainda a ocorrência de ataques de pânico. Em uma pesquisa realizada na Nova Zelândia, Thomas (1996) concluiu que os efeitos adversos mais comuns associados ao uso da maconha eram ansiedade aguda e ataques de pânico (Thomas, 1996). A ocorrência desses efeitos relaciona-se a uma menor chance de uso posterior da droga. Usuários crônicos, por sua vez, relatam uma redução na ansiedade e alívio da tensão após o uso, efeitos que constituem uma das razões para o uso continuado da droga (Crippa et al., 2009). Alguns fatores que influenciam o efeito da maconha sobre a ansiedade em humanos são a dose utilizada, a experiência prévia e o contexto. Doses altas tendem a ser ansiogênicas e indivíduos que nunca utilizaram a droga tem maior chance de experienciarem

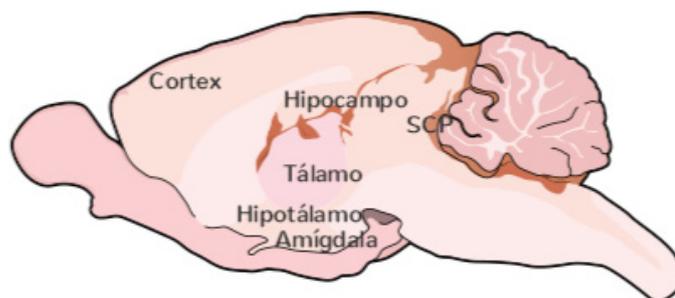


Figura 1. Ilustração de um encéfalo de rato mostrando algumas estruturas contendo receptores CB1 e que estão envolvidas na expressão das emoções (SCP, substância cinzenta periaquedutal).

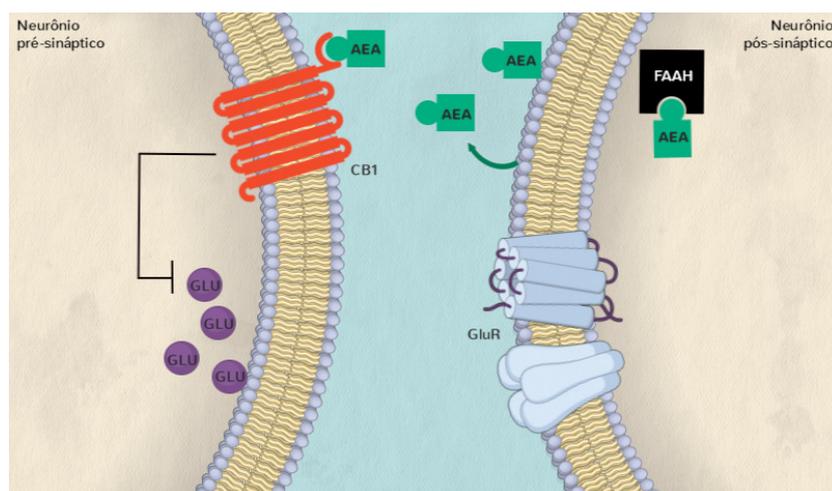


Figura 2. Esquema mostrando alguns elementos do sistema endocanabinoide. CB1 – receptor CB1. AEA – anandamida. FAAH – hidrolase de amidas de ácidos graxos, enzima que hidrolisa a AEA. GluR – receptores metabotrópicos e ionotrópicos de glutamato. Glu – glutamato. A ativação de receptor CB1 está associada à redução da excitabilidade neuronal representada pela inibição da liberação de glutamato.

um efeito ansiogênico do que usuários crônicos. Além disso, o uso da droga em um contexto estressante também está associado a um efeito ansiogênico (Crippa et al., 2009).

Estudos empregando administração intravenosa de $\Delta 9$ -THC mostram principalmente um efeito ansiogênico da droga, embora ausência de efeitos na ansiedade também sejam relatados (Crippa et al., 2009). Esses resultados não excluem a possibilidade, no entanto, de o $\Delta 9$ -THC por si só ser ansiolítico. Por exemplo, Phan e colaboradores demonstraram que o THC diminui a reatividade da amígdala durante a observação de sinais de ameaça de modo semelhante a drogas ansiolíticas (Phan et al., 2008). A amígdala é uma estrutura chave para a expressão do medo e da ansiedade, assim, é possível relacioná-la ao substrato neural do efeito ansiolítico do THC (Phan et al., 2008).

As investigações com o fitocanabinoide CBD, por sua vez, mostram efeitos ansiolíticos consistentes. Em um estudo de 1982, foi demonstrado que o CBD é capaz de bloquear o efeito ansiogênico do $\Delta 9$ -THC (Schier et al., 2012). Dessa forma, é possível que a diversidade de efeitos gerados pela maconha na ansiedade seja causada pelas variações nas concentrações de CBD e $\Delta 9$ -THC encontradas na planta (Schier et al., 2012). Uma outra hipótese que explicaria o efeito dual da maconha considera o $\Delta 9$ -THC como ansiolítico em baixas doses e ansiogênico em altas doses. Essa última hipótese é sustentada por estudos com roedores em modelos animais de ansiedade. Os modelos mais utilizados são a caixa claro-escuro e o labirinto em cruz elevado. Ambos os modelos baseiam-se na tendência natural que os roedores têm de explorar ambientes novos, mas evitá-los caso sejam aversivos. No modelo da caixa claro-escuro o animal é exposto a uma caixa com dois compartimentos, um altamente iluminado e outro não. O compartimento iluminado é ao mesmo tempo um estímulo novo e aversivo para o animal, gerando um conflito entre aproximação e esquivia, representativo de um estado de ansiedade. Baixas doses de $\Delta 9$ -THC aumentam a exploração no compartimento aversivo, enquanto doses altas reduzem esses parâmetros, constituindo efeitos ansiolíticos e ansio-

gênicos respectivamente. Já no labirinto em cruz elevado, os braços abertos e elevados de um labirinto constituem o estímulo novo, porém aversivo. Da mesma forma, baixas doses de $\Delta 9$ -THC estimulam o comportamento exploratório nos braços abertos (número de entradas e tempo permanecido nos braços), enquanto doses altas diminuem esse comportamento (Onaivi et al., 1990; Berrendero e Maldonado, 2002; Valjent et al., 2002; Patel e Hillard, 2006; Braida et al., 2007; Rubino et al., 2007; Schramm-Sapota et al., 2007; O'Brien et al., 2013). É possível concluir, portanto, que o $\Delta 9$ -THC apresenta um efeito bifásico em testes de ansiedade em animais experimentais.

Agonistas canabinoides sintéticos também apresentam um efeito bifásico em tais testes (Viveros et al., 2005; Moreira et al., 2012). Uma hipótese que explicaria o efeito bifásico dependente da dose desses canabinoides e do $\Delta 9$ -THC é a de que a ativação de receptores CB1 em populações distintas de neurônios, como os GABAérgicos e os glutamatérgicos levariam a efeitos distintos na ansiedade (Viveros et al., 2005). Essa hipótese foi testada recentemente utilizando o agonista CP 55,940 (Rey et al., 2012). Foi demonstrado que a ativação de receptores CB1 em neurônios GABAérgicos é necessária para o efeito ansiogênico de doses relativamente altas da droga, enquanto a ativação de receptores CB1 em neurônios glutamatérgicos é necessária para o efeito ansiolítico de doses relativamente baixas (Rey et al., 2012). É importante ressaltar que esse estudo foi feito com um agonista sintético e que outros mecanismos podem estar envolvidos no efeito bifásico do $\Delta 9$ -THC.

Considerando o fato de que os canabinoides interferem no estado de ansiedade de seres humanos e dos roedores, o sistema endocanabinoide é proposto como um alvo terapêutico para o controle dessa emoção (Moreira e Wotjak, 2010). Como os agonistas canabinoides apresentam um efeito bifásico, outras estratégias de manipulação do sistema são propostas para a redução da ansiedade, por exemplo, a utilização do URB597 (Kathuria et al., 2003). Essa droga apresenta efeitos ansiolíticos em modelos animais de ansiedade e, diferentemente dos agonistas, não são

descritos efeitos ansiogênicos.

Efeitos de canabinoides no humor

A depressão é um transtorno psiquiátrico que acomete cerca 7% da população masculina e 15% da feminina. Trata-se de um distúrbio incapacitante e que tem como característica o alto potencial para recidivas. Os sintomas podem englobar humor deprimido, diminuição do interesse por atividade prazerosa ou incapacidade de sentir prazer (anedonia), além de dificuldades para dormir, alterações do peso corporal, capacidade diminuída de pensar ou se concentrar e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (DSM-IV, 1994; Belmaker e Agam, 2008).

Os primeiros relatos do possível envolvimento do sistema canabinoide nesse distúrbio datam de centenas de anos quando povos de distintas culturas faziam uso da *Cannabis sativa* com o intuito de obter efeitos de melhoria do humor e diminuição do estresse (Zuardi, 2006; Pamplona e Takahashi, 2012). Atualmente, crescentes evidências clínicas e pré-clínicas sugerem que o sistema endocanabinoide desempenha um papel relevante na regulação do comportamento emocional (Hill e Gorzalka, 2009; Moreira et al., 2009; Gorzalka e Hill, 2011).

Trabalhos recentes demonstraram que os receptores canabinoides são extensamente expressos em regiões cerebrais envolvidas na regulação dos comportamentos emocionais, tais como hipotálamo, amígdala, córtex pré-frontal e hipocampo (Howlett et al., 2002). Estudos de neuroimagem revelaram, ainda, que essas estruturas são, de fato, ativadas em indivíduos que utilizam *Cannabis sativa* (Chang e Chronicle, 2007). Ademais, o sistema endocanabinoide parece modular diferentes mecanismos fisiológicos que se mostram alterados na depressão, como o sistema de monoaminas (Haj-Dahmane e Shen, 2011), a atividade do eixo pituitário-adrenal, (Lee e Gorzalka, 2012) bem como a liberação e ativação de fatores neurotróficos que promovem neuroplasticidade (Gorzalka e Hill, 2011). Esses dados sustentam a hipótese de que o sistema endocanabinoide participa na regulação do humor.

Considerando isso, tem-se investigado o envolvimento desse sistema em animais experimentais submetidos a certos estímulos aversivos inescapáveis. Ensaios de imobilidade em roedores, por exemplo, são utilizados para se investigar o efeito antidepressivo de diversas drogas (Yan et al., 2010). Um desses ensaios é o teste do nado forçado, no qual se avalia o tempo que o animal permanece flutuando sem exercer movimentos ao ser colocado em um recipiente contendo água (Porsolt et al., 1978). Esse comportamento, o qual acredita-se estar relacionado a um comportamento de desespero, é revertido pelo tratamento com antidepressivos utilizados na clínica, a exemplo da fluoxetina (Cryan et al., 2005).

O tratamento com análogos sintéticos do Δ^9 -THC também tem apresentado semelhante eficácia antidepressiva nesse teste, um efeito robusto que é obtido tanto com agonistas diretos quanto com drogas que elevam os níveis de endocannabinoides (Hill e Gorzalka, 2005b). Ao contrário do que ocorre com os agonistas canabinoides, o bloqueio dos receptores CB1 tem apresentado respostas controversas nos testes de imobilidade. Há dados mostrando que o tratamento agudo com antagonistas promove aumento no tempo de imobilidade, embora outros mostrem o oposto ou nenhum

efeito (Gobbi et al., 2005; Bambico et al., 2007; Steiner et al., 2008b). Por outro lado, o tratamento crônico com Rimonabanto promove um efeito tipo-depressivo (Steiner et al., 2008a). Estudos com animais geneticamente modificados que não expressam esses receptores demonstraram um perfil semelhante de respostas complexas nesse modelo (Valverde e Torrens, 2012).

Estudos pré-clínicos que avaliam outros parâmetros preditivos dos sintomas da depressão tais como anedonia, diminuição do peso corporal, redução da alimentação e atrofia hipocampal, demonstram que tanto a deleção gênica, como o bloqueio farmacológico dos receptores CB1 promovem alterações que se assemelham às observadas em pacientes depressivos, ratificando a importância desses receptores na modulação da emocionalidade (Hill e Gorzalka, 2005a; Valverde e Torrens, 2012).

Outra forma de avaliar, no animal experimental, comportamentos análogos aos da depressão consiste na exposição do mesmo a estresses crônicos. Assim, quando os animais são submetidos a uma bateria de situações estressantes imprevisíveis e variáveis eles apresentam, por exemplo, perda de peso e anedonia a qual, em animais, se manifesta como uma diminuição do consumo de sacarose (Nestler et al., 2002). Tais efeitos são revertidos quando os animais são pré-tratados com drogas que elevam os níveis de endocannabinoides (Bortolato et al., 2007). Além disso, a expressão de receptores CB1 se mostra diminuída após as sessões de estresse e os níveis do endocanabinoide 2-AG se mostram elevados em um possível mecanismo compensatório (Hill et al., 2005). O sistema canabinoide também parece ser importante no modelo de privação do convívio materno, a qual gera um componente estressor que mimetiza o surgimento da depressão em adultos (Macri e Laviola, 2004).

Apesar da relevância desses estudos, eles apresentam algumas limitações, tais como as variações nas doses e espécies utilizadas. Nesse contexto, uma evidência interessante que tornou ainda mais clara a participação do sistema endocanabinoide no transtorno da depressão foi obtida após a comercialização do fármaco rimonabanto. Essa substância foi aprovada para o tratamento da obesidade em diferentes países, mediante estudos clínicos que demonstraram sua eficácia em reduzir massa corporal. Havia, entretanto, poucas informações sobre o risco da utilização a longo prazo dessa droga (Pi-Sunyer et al., 2006; Moreira e Crippa, 2009). De fato, efeitos adversos graves foram observados nesses pacientes, sobretudo os de caráter psiquiátrico. Sintomas relacionados a transtornos de ansiedade e depressão começaram a acontecer em diversas parcelas dos pacientes que utilizavam o rimonabanto. Esse quadro acometia pacientes sem histórico de doenças psiquiátricas e parecia exacerbar sintomas depressivos já existentes. Tais efeitos foram tão contundentes que a comercialização da droga foi suspensa em definitivo, pouco tempo depois do início da sua utilização (Moreira e Crippa, 2009; Moreira et al., 2009).

Apesar do indicativo de que o bloqueio dos receptores canabinoides em humanos pode induzir sintomas análogos aos da depressão, a eficácia antidepressiva do Δ^9 -THC, bem como de outros agonistas canabinoides, em humanos ainda não foi demonstrada (Di Forti et al., 2007). Embora os re-

sultado obtidos com animais experimentais sejam bastante favoráveis, pouco tem sido estudado acerca do papel de agonistas canabinoides em humanos. Basicamente, os estudos vigentes estão relacionados às respostas obtidas em usuários da *Cannabis sativa* (Leweke e Koethe, 2008). Tais trabalhos têm apresentado evidências complexas com relação ao uso da planta e os transtornos do humor (Moreira et al., 2009). Enquanto um estudo apontou que que usuários frequentes de maconha demonstram menos sintomas depressivos e humor melhor do que não consumidores da planta (Denson e Earleywine, 2006), não é incomum pacientes depressivos apresentarem um agravamento dos sintomas após o uso exacerbado da planta (Leweke e Koethe, 2008). Outro trabalho encontrou uma associação modesta entre o uso de *Cannabis* normal de início precoce (antes da idade de 17 anos) e posterior depressão (Lynskey et al., 2004). Tais dados se mostram inconclusivos ainda sendo necessário mais experimentos de modo a elucidar melhor o papel dos agonistas canabinoides nos sintomas da depressão em humanos.

Coletivamente, este corpo de evidências demonstra um convincente papel funcional do sistema endocanabinoide na depressão. Diante do fato de uma parcela significativa dos pacientes diagnosticados com depressão serem pouco responsivos às terapias farmacológicas vigentes, o sistema endocanabinoide desponta como um possível alvo para o desenvolvimento de novas classes de antidepressivos.

Conclusão

As investigações sobre os efeitos de canabinoides, de inibidores da hidrólise de endocanabinoides e de antagonistas de receptores CB1 na ansiedade e no humor permitem a elucidação das funções e da biologia do sistema endocanabinoide. Como essas emoções estão envolvidas com a manifestação de transtornos psiquiátricos, tais estudos abrem novas possibilidades do ponto de vista da neurobiologia e da farmacologia. Dessa forma, a diversidade de efeitos gerados pela maconha e pelos canabinoides continuará despertando grande interesse e polêmica.

Referências

- Bambico FR, Katz N, Debonnel G e Gobbi G.2007. Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience* 27: 11700-11.
- Belmaker RH e Agam G.2008. Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine* 358: 55-68.
- Berrendero F e Maldonado R.2002. Involvement of the opioid system in the anxiolytic-like effects induced by Delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology* 163: 111-7.
- Blanchard DC e Blanchard RJ.1988. Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. *Annual Review of Psychology* 39: 43-68.
- Bortolato M, Mangieri RA, Fu J, Kim JH, Arguello O, Duranti A, et al.2007. Antidepressant-like activity of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 in a rat model of chronic mild stress. *Biological Psychiatry* 62: 1103-10.
- Braida D, Limonta V, Malabarba L, Zani A e Sala M.2007. 5-HT1A receptors are involved in the anxiolytic effect of Delta9-tetrahydrocannabinol and AM 404, the anandamide transport inhibitor, in Sprague-Dawley rats. *European Journal of Pharmacology* 555: 156-63.
- Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA e Guimaraes FS.2012. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 367: 3364-78.
- Chang L e Chronicle EP.2007. Functional imaging studies in cannabis users. *Neuroscientist* 13: 422-32.
- Crippa JA, Zuardi AW, Martin-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, et al.2009. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Human Psychopharmacology* 24: 515-23.
- Cryan JF, Valentino RJ e Lucki I.2005. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neuroscience Biobehavioural Review* 29: 547-69.
- Denson TF e Earleywine M.2006. Decreased depression in marijuana users. *Addiction Behaviour* 31: 738-42.
- Devane WA, Dysarz FA, 3rd, Johnson MR, Melvin LS e Howlett AC.1988. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology* 34: 605-13.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al.1992. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258: 1946-9.
- Di Forti M, Morrison PD, Butt A e Murray RM.2007. Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? *Current Opinion Psychiatry* 20: 228-34.
- DSM-IV 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association ed. Washington.
- Elsohly MA e Slade D.2005. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences* 78: 539-48.
- File SE, Lippa AS, Beer B,Lippa MT.2004. Animal tests of anxiety. *Current Protocols in Neuroscience - Chapter 8: Unit 83.*
- Gobbi G, Bambico FR, Mangieri R, Bortolato M, Campolongo P, Solinas M, et al.2005. Antidepressant-like activity and modulation of brain monoaminergic transmission by blockade of anandamide hydrolysis. *Proceedings of the National Academy of Science U S A* 102: 18620-5.
- Gorzalka BB e Hill MN.2011. Putative role of endocannabinoid signaling in the etiology of depression and actions of antidepressants. *Progress in Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry* 35: 1575-85.
- Haj-Dahmane S e Shen RY.2011. Modulation of the serotonin system by endocannabinoid signaling. *Neuropharmacology* 61: 414-20.
- Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR e Rice KC.1991. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *The Journal of Neuroscience* 11: 563-83.
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al.1990. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87: 1932-6.
- Hill MN e Gorzalka BB.2005a. Is there a role for the endocannabinoid system in the etiology and treatment of melancholic depression? *Behavioural Pharmacology* 16: 333-52.
- Hill MN e Gorzalka BB.2005b. Pharmacological enhancement of cannabinoid CB1 receptor activity elicits an antidepressant-like response in the rat forced swim test. *European Neuropsychopharmacology* 15: 593-9.

- Hill MN e Gorzalka BB.2009. The endocannabinoid system and the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Neurological Disorders Drug Targets* 8: 451-8.
- Hill MN, Patel S, Carrier EJ, Rademacher DJ, Ormerod BK, Hillard CJ, et al.2005. Downregulation of endocannabinoid signaling in the hippocampus following chronic unpredictable stress. *Neuropsychopharmacology* 30: 508-15.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al.2002. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews* 54: 161-202.
- Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, et al.2001. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Archives of General Psychiatry* 58: 322-8.
- Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A e Carlini EA.1974. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. *European Journal of Pharmacology* 28: 172-7.
- Kathuria S, Gaetani S, Fegley D, Valino F, Duranti A, Tontini A, et al.2003. Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nature Medicine* 9: 76-81.
- Katona I, Sperlagh B, Sik A, Kafalvi A, Vizi ES, Mackie K, et al.1999. Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. *The Journal of neuroscience* 19: 4544-58.
- Lee TT e Gorzalka BB.2012. Timing is everything: evidence for a role of corticolimbic endocannabinoids in modulating hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity across developmental periods. *Neuroscience* 204: 17-30.
- Leweke FM e Koethe D.2008. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addiction Biology* 13: 264-75.
- Lynskey MT, Glowinski AL, Todorov AA, Bucholz KK, Madden PA, Nelson EC, et al.2004. Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Archives General Psychiatry* 61: 1026-32.
- Macri S e Laviola G.2004. Single episode of maternal deprivation and adult depressive profile in mice: interaction with cannabinoid exposure during adolescence. *Behavioral Brain Research* 154: 231-8.
- McNaughton N e Gray JA.2000. Anxiolytic action on the behavioural inhibition system implies multiple types of arousal contribute to anxiety. *Journal of Affective Disorders*. 61: 161-76.
- Mechoulam R e Hanus L.2002. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. *Chemistry and physics of lipids* 121: 35-43.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al.1995. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical pharmacology* 50: 83-90.
- Mechoulam R, Shani A, Edery H e Grunfeld Y.1970. Chemical basis of hashish activity. *Science* 169: 611-2.
- Moreira FA e Crippa JA.2009. The psychiatric side-effects of rimonabant. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 31: 145-53.
- Moreira FA e Wotjak CT.2010. Cannabinoids and anxiety. *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 2: 429-50.
- Moreira FA, Aguiar DC, Resstel LB, Lisboa SF, Campos AC, Gomes FV, et al.2012. Neuroanatomical substrates involved in cannabinoid modulation of defensive responses. *Journal of Psychopharmacology* 26: 40-55.
- Moreira FA, Grieb M e Lutz B.2009. Central side-effects of therapies based on CB1 cannabinoid receptor agonists and antagonists: focus on anxiety and depression. *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism* 23: 133-44.
- Munro S, Thomas KL e Abu-Shaar M.1993. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365: 61-5.
- Nestler EJ, Gould E, Manji H, Buncan M, Duman RS, Greshenfeld HK, et al.2002. Preclinical models: status of basic research in depression. *Biological Psychiatry* 52: 503-28.
- O'Brien LD, Wills KL, Segsworth B, Dashney B, Rock EM, Limebeer CL, et al.2013. Effect of chronic exposure to rimonabant and phytocannabinoids on anxiety-like behavior and saccharin palatability. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 103: 597-602.
- Onaivi ES, Green MR e Martin BR.1990. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 253: 1002-9.
- Onaivi ES.2006. Neuropsychobiological evidence for the functional presence and expression of cannabinoid CB2 receptors in the brain. *Neuropsychobiology* 54: 231-46.
- Pamplona F e Takahashi R.2012. Psychopharmacology of the endocannabinoids: far beyond anandamide. *Journal of Psychopharmacology* 26: 7-22.
- Patel S e Hillard CJ.2006. Pharmacological evaluation of cannabinoid receptor ligands in a mouse model of anxiety: further evidence for an anxiolytic role for endogenous cannabinoid signaling. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 318: 304-11.
- Paxinos G, Watson C. 1997. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. New York: Academic Press.
- Phan KL, Angstadt M, Golden J, Onyewuenyi I, Popovska A e de Wit H.2008. Cannabinoid modulation of amygdala reactivity to social signals of threat in humans. *The Journal of neuroscience* 28: 2313-9.
- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J e Rosenstock J.2006. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 295: 761-75.
- Piomelli D, Tarzia G, Duranti A, Tontini A, Mor M, Compton TR, et al.2006. Pharmacological profile of the selective FAAH inhibitor KDS-4103 (URB597). *CNS Drug Reviews* 12: 21-38.
- Porsolt RD, Bertin A e Jalfre M.1978. "Behavioural despair" in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. *European Journal of Pharmacology* 51: 291-4.
- Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E e Moeller MR.2006. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology* 31: 2296-303.
- Rey AA, Purrio M, Viveros MP e Lutz B.2012. Biphasic effects of cannabinoids in anxiety responses: CB1 and GABA(B) receptors in the balance of GABAergic and glutamatergic neurotransmission. *Neuropsychopharmacology* 37: 2624-34.
- Rubino T, Sala M, Vigano D, Braida D, Castiglioni C, Limonta V, et al.2007. Cellular mechanisms underlying the anxiolytic effect of low doses of peripheral Delta9-tetrahydrocannabinol in rats. *Neuropsychopharmacology* 32: 2036-45.
- Russo EB, Burnett A, Hall B e Parker KK. 2005. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochemical Research* 30: 1037-43.
- Schier AR, Ribeiro NP, Silva AC, Hallak JE, Crippa JA, Nardi

- AE, et al.2012. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 34: S104-10.
- Schlicker E e Kathmann M.2001. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends in pharmacological sciences* 22: 565-72.
- Schramm-Sapota NL, Cha YM, Chaudhry S, Wilson WA, Swartzwelder HS e Kuhn CM.2007. Differential anxiogenic, aversive, and locomotor effects of THC in adolescent and adult rats. *Psychopharmacology* 191: 867-77.
- Steiner MA, Marsicano G, Nestler EJ, Holsboer F, Lutz B e Wotjak CT.2008a. Antidepressant-like behavioral effects of impaired cannabinoid receptor type 1 signaling coincide with exaggerated corticosterone secretion in mice. *Psychoneuroendocrinology* 33: 54-67.
- Steiner MA, Wanisch K, Monory K, Marsicano G, Borroni E, Bachli H, et al.2008b. Impaired cannabinoid receptor type 1 signaling interferes with stress-coping behavior in mice. *Pharmacogenomics J* 8: 196-208.
- Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, et al.1995. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 215: 89-97.
- Thomas H.1996. A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence* 42: 201-7.
- Tsou K, Mackie K, Sanudo-Pena MC e Walker JM.1999. Cannabinoid CB1 receptors are localized primarily on cholecystokinin-containing GABAergic interneurons in the rat hippocampal formation. *Neuroscience* 93: 969-75.
- Valjent E, Mitchell JM, Besson MJ, Caboche J e Maldonado R.2002. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *British Journal of Pharmacology* 135: 564-78.
- Valverde O e Torrens M.2012. CB1 receptor-deficient mice as a model for depression. *Neuroscience* 204: 193-206.
- Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, et al.2005. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 310: 329-32.
- Viana MB, Tomaz C, Graeff FG. 1994. The elevated T-maze: a new animal model of anxiety and memory. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 49: 549-554.
- Viveros MP, Marco EM e File SE.2005. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 81: 331-42.
- Yan HC, Cao X, Das M, Zhu XH e Gao TM.2010. Behavioral animal models of depression. *Neuroscience Bulletin* 26: 327-37.
- Zuardi AW.2006. History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 28: 153-7.

Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia

Cannabinoids help to unravel etiological aspects in common and bring hope for the treatment of autism and epilepsy

Renato Malcher-Lopes

Universidade de Brasília, UNB, Brasil.

Contato: malcherlopes@gmail.com

Resumo. Desde 1843 que as propriedades anticonvulsivantes da *Cannabis* são conhecidas pela ciência ocidental. Em 1980, ensaios clínicos demonstraram que canabidiol possui atividade antiepiléptica em pacientes de epilepsia refratária, sendo sonolência o único efeito colateral. O embargo imposto pela proibição do uso medicinal da *Cannabis*, no entanto, prejudicou imensamente o desenvolvimento científico e a exploração dessas propriedades. Multiplicam-se, contudo, os casos bem sucedidos de uso ilegal e sem orientação para o tratamento de síndromes caracterizadas por epilepsia e autismo regressivo. Os resultados corroboram evidências científicas que indicam a existência de processos etiológicos comuns entre o autismo e a epilepsia. Estudos em modelos animais confirmam envolvimento do sistema endocanabinoide. Esses avanços apontam o início de uma revolução no entendimento e tratamento desses transtornos.

Palavras-chave. Sistema endocanabinoide; Canabinoides; Autismo; Epilepsia.

Abstract. Since 1843 the anticonvulsant properties of *Cannabis* are known by the Western science. In 1980, clinical trials have shown that cannabidiol has antiepileptic activity in refractory epilepsy patients, with drowsiness as the only side effect. The embargo imposed by banning medicinal *Cannabis* use, however, harmed scientific development and the exploration of these properties. However, there is a growing number of successful cases of illegal use without guidance for the treatment of syndromes characterized by epilepsy and regressive autism. The results corroborate scientific evidence that indicates the existence of common etiological aspects between autism and epilepsy. Studies in animal models have confirmed involvement of the endocannabinoid system. These advances indicate the beginning of a revolution in the understanding and treatment of these disorders.

Keywords. Endocannabinoid system; Cannabinoids; Autism; Epilepsy.

Introdução

Em 4 de fevereiro de 1843 o ocidente recebia seu primeiro relato científico formal sobre os efeitos medicinais da maconha, publicado no periódico britânico *Provincial Medical Journal and Review of the Medical Sciences* sob o título: “*On the Preparations of Indian Hemp, or Gunjah, (Cannabis indica)*”. Artigo enviado pelo médico Irlandês William Brook O’Shaughnessy, que viveu na Índia durante o período da ocupação do país pelos britânicos e ali teve contato com o milenar uso medicinal da *Cannabis*. Em seu relato, O’Shaughnessy descreve casos em que testou o uso de haxixe ou de tintura (extrato alcóolico) de *Cannabis indica*, uma subespécie rica em canabidiol (CBD), em diversas situações. Experimentos foram feitos com animais e humanos variando concentrações. Os casos mais interessantes ressaltam a eficácia contra os sintomas de reumatismo, hidrofobia, cólera, tétano e convulsões. Resultados marcantes foram obtidos, sobretudo, no controle de espasmos musculares e convulsões. Além de melhora significativa no apetite e no estado emocional geral em pacien-

tes das mais diversas enfermidades. Especialmente contundente e comovente para o atual contexto, é a descrição do caso de uma menina com quarenta dias de vida padecendo crises severas de convulsão que não respondiam a nenhum dos tratamentos utilizados na ocasião: sanguessugas nas têmporas, purgativos e opióides, por exemplo. Entre o primeiro dia do atendimento, 10 de setembro, até o dia 30 do mesmo mês, a frequência das crises aumentou até se tornarem quase contínuas, levando a criança a um estado severo de inanição e de “paroxismo tetânico regular”. “*Neste momento eu havia exaurido todos os métodos usuais de tratamento, e a criança parecia estar naufragando*” [afundando em direção à morte]. Então, ele deu uma primeira gota de tintura de resina de *C. indica*, que equivalia a 1/20 *grain* de resina (cerca de 3 mg). Nenhum efeito imediato foi observado e uma hora e meia depois, às 23 horas, mais duas gotas foram dadas. Em poucos minutos a menina caiu em sono profundo e só despertou às 16 horas do dia seguinte, chorando de fome. Mamou livremente e voltou a dormir. A criança permaneceu totalmente

Recebido: 02mai14

Aceito: 26set14

Publicado: 13nov14

Revisado por
Carmem Gottfried
e Juliana Alves
Brandão

sem convulsões por quatro dias. As convulsões retornaram fortemente no quinto dia, quando a tintura se tornara misteriosamente ineficaz. Perceberam, então, que o álcool havia evaporado e que a parte resinosa da solução estava impregnada no fundo e nas paredes do frasco e, por isso, o conta-gotas só trazia a parte aquosa da solução. O tratamento foi retomando com uma tintura fresca. Doses crescentes foram necessárias, iniciando com três gotas no quinto dia e chegando a oito gotas no sexto. Porém, os bons resultados anteriores não foram obtidos. No sétimo dia, tentaram substituir por outros tratamentos, mas houve piora, até que decidiram dar uma única dose de trinta gotas, o que resultou em imediata interrupção das convulsões e um sono contínuo de treze horas. Não está claro, pelo relato, por quanto tempo o tratamento persistiu, mas no dia 17 de dezembro, O'Shaughnessy descreve a criança em perfeita saúde e alegria, dando a entender que as convulsões não retornaram.

O trabalho de O'Shaughnessy teve um enorme impacto na medicina ocidental, de tal forma que a *C. indica* e seus derivados ganharam status protagonistas da indústria farmacêutica do final do século XIX até as primeiras décadas do século XX (Kalant, 2001; Malcher-Lopes e Ribeiro, 2007). Os motivos políticos para sua proibição no final da década de 30 são discutidos por historiadores (Kalant, 2001; Whitebread, 1970), porém, não há registros que apontem fundamentação médico-científica para o subsequente impedimento de seu uso medicinal.

A proibição não impediu e, provavelmente, tenha contribuído para o enorme aumento na prevalência do uso de *Cannabis* nas décadas de 1960 e 70 (Whitebread, 1970), quando movimentos de contracultura difundiram para além de seus limites o interesse pelo consumo da planta, tornando-a muito popular nos Estados Unidos e no resto do mundo. Desta forma, seus efeitos terapêuticos foram gradualmente redescobertos por usuários leigos, à revelia do virtual embargo que a pesquisa científica formal sobre o tema sofre desde 1937 (Robson, 2005). Assim, surge no cenário recente da história da ciência médica um processo de re-apropriação social sobre uma prática típica da índole humana: a experimentação com o potencial medicinal de elementos da natureza e a subsequente produção de conhecimento empírico, não-formal, sobre este uso (Court, 1985; Malcher-Lopes e Ribeiro, 2007; Money, 2000; Wachtel-Galor e Benzie, 2012). Enquanto escrevo esta revisão, um dos mais impactantes momentos deste processo épico está em pleno desenrolar e, diante dos olhos do mundo, traz casos dramáticos que guardam extraordinárias semelhanças com o caso da menina indiana tratada por O'Shaughnessy há quase dois séculos. No âmbito internacional, o documentário "Weed" da rede de TV CNN, dirigido por seu consultor médico, o Dr. Sanjay Gupta, mostrou o caso de Charlotte Figi, uma menina de cinco anos que sofre de síndrome de Dravet. No Brasil, o documentário "Illegal", dirigido por Raphael Erichsen e Tarso Araujo, traz o caso de Anny Fisher, uma menina de seis anos que sofre de síndrome de CDKL5. Ambas, condições neurológicas caracterizadas por epilepsia severa e regressão autística. Sob o olhar impotente de seus pais, elas chegaram à beira da morte pela gravidade e frequência das convulsões que sofriam - a despeito dos inúmeros e, muitas vezes, perigosos, remédios que tomavam. Até que suas famílias resolveram contrariar as autoridades e tratá-las com óleo extraído de variedades de *C. sativa* ricas em CBD e com baixa concentração de tetrahidrocannabinol (THC). Reminiscen-

tes do caso da menina indiana, os resultados foram formidáveis, tanto no quadro clínico geral quanto na qualidade de vida, com redução quase total das convulsões acompanhada de evidentes e progressivas melhoras nos sintomas autísticos.

Na presente revisão, são elencados testes clínicos do uso de CBD puro e relatos científicos de casos onde o óleo total de *Cannabis* foi usado, incluindo o caso da Charlotte. No esteio dessas redescobertas, e de novos avanços na pesquisa neurocientífica e médica, evidenciam-se conexões etiológicas entre os transtornos do espectro do autismo e a epilepsia, as quais me permitiram consolidar importantes constatações e elaborar algumas hipóteses expostas aqui pela primeira vez, na expectativa de que o presente artigo e suas conjecturas possam nos ajudar a entender melhor os fundamentos neurológicos desses transtornos e, assim, consolidar o uso criterioso da *Cannabis* e seus derivados como um enorme avanço no tratamento e possível reversão de alguns dos diversos sintomas severos associados.

O uso de canabidiol contra epilepsia

Em 1974 foram relatados os efeitos de CBD puro sobre registros eletroencefalográficos de um paciente epilético durante o sono. Embora tenha se constatado alterações nos padrões de ativação durante este teste, não houve verificação dos possíveis efeitos na frequência e severidade das convulsões (Perez-Reyes e Wingfield, 1974). A primeira investigação científica a testar esses efeitos foi feita no Brasil, pelo grupo do Dr. Elisaldo Carlini. A questão foi investigada por meio de um estudo clínico duplo-cego em pacientes que sofriam, pelo menos, uma crise convulsiva generalizada por semana, embora estivessem recebendo algum outro anticonvulsivante (fenitoina, primidone, clonazepam, carbamazepina, trimetadiona e /ou etoximida) (Cunha et al., 1980). Oito pacientes receberam entre 200 e 300 mg de CBD puro, via oral, por dia, durante quatro meses e meio. Destes, apenas um não obteve nenhuma melhora. Dentre os outros sete, quatro tiveram as convulsões totalmente abolidas durante o período em que tomaram CBD e três tiveram redução significativa na frequência das crises. Dentre o grupo de sete pacientes que receberam placebo junto com seu outro medicamento, apenas um demonstrou melhora. Não houve, entretanto, a avaliação do CBD na ausência de qualquer outro anticonvulsivante.

Esses resultados apresentam, portanto, rigorosos dados clínicos conclusivos sobre a real eficácia do CBD como adjuvante no tratamento de convulsões e seu potencial como anticonvulsivante pleno. Neste estudo, assim como em outra série de experimentos realizados pelo mesmo grupo (nos quais foram usadas doses de CBD, variando entre 10 a 600 mg por 20 dias, ou 3mg/kg/dia por 30 dias), todos os pacientes toleraram muito bem o CBD, que demonstrou ser não tóxico e não psicotrópico, sendo sonolência o único efeito colateral observado. (Carlini e Cunha, 1981; Cunha et al., 1980).

Apesar dos resultados extremamente promissores obtidos por Carlini e seu grupo, o impacto da política de guerra às drogas sobre a pesquisa e uso da *Cannabis* medicinal foi de tal magnitude (Robson, 2005) que somente em 2005 um novo relato sobre estudos clínicos de CBD no tratamento de epilepsia foi feito, desta vez em crianças portadoras de quadros refratários a outros medicamentos. Os resultados do trabalho foram expostos durante a terceira conferência "*Cannabinoids in Medicine*" organizada em Leiden, Holanda, pela *International Association*

for *Cannabis as Medicine*. O grupo de crianças foi submetido a um plano de estudo aberto, onde em cada caso houve titulação da droga (incremento de doses) com concomitante monitoramento dos resultados sobre a frequência de convulsões e sintomas autísticos. O CBD foi aplicado oralmente na forma de solução de 2,5% em óleo de milho. O primeiro caso abordado foi de uma garota de 11 anos exibindo um quadro altamente refratário de síndrome de Lennox-Gastaut. O processo de titulação progrediu até chegar à dose máxima de 20 gotas/dia de solução 2,5% de CBD. As crises convulsivas foram significativamente reduzidas tanto em intensidade quanto em frequência e as condições gerais da menina melhoraram a ponto de ela se ver livre da constante necessidade de internações, permitindo também redução gradual do uso que fazia de barbitúricos. O tratamento reduziu também sintomas autísticos, melhorando o estado de alerta, o tônus postural e a capacidade de falar. Situação semelhante foi observada em um garoto de 17 anos também portador de síndrome de Lennox-Gastaut. Neste caso, as doses chegaram a 30 gotas/dia e, embora tenha havido melhora no quadro geral, o relato destaca a conspícua melhora do aspecto comportamental e cognitivo. Estes dois estudos foram conduzidos entre 2002 e 2004. A partir de 2004, um ano, portanto, antes do relato ser apresentado, outras 16 crianças com diferentes síndromes caracterizadas por epilepsia refratária foram admitidas no estudo. Em todos os casos houve melhora apreciável do quadro geral. Porém, devido ao alto custo do tratamento (que era custeado pela própria família), apenas nove crianças permaneciam no estudo até a data do relato. A conclusão geral dos autores foi de que os resultados eram muito positivos por que: 1) não houve nenhum efeito colateral que justificasse a interrupção do uso de CBD; 2) apesar de o estudo ter se restringido a doses baixas, na maior parte dos casos houve redução significativa nas crises e 3) em todas as crianças houve expressiva melhora no estado de alerta e conexão com o ambiente, além de redução de espasmos, nos casos em que estes ocorriam antes do tratamento com CBD (Pelliccia, 2005).

Pelo menos três princípios ativos da *Cannabis* apresentam atividade anticonvulsivante

A suposta ação do CBD como anticonvulsivante pleno foi subsequentemente comprovada em diversos trabalhos realizados com diferentes modelos experimentais de indução de convulsões em roedores, revisados por Peterwee (Pertwee, 2005a). A eficácia do CBD foi verificada no bloqueio de convulsões induzidas por eletrochoque, por pentilenotetrazol e por implante de fio de cobalto na dura mater. Estes experimentos revelaram distinção em relação aos resultados obtidos com o THC, o qual demonstrou possuir efeitos ambíguos, podendo inibir convulsões em alguns modelos em baixas doses e, em outros modelos, estimular atividade epileptiforme ou convulsões, quando administrado em doses altas, enquanto que o CBD demonstrou possuir apenas efeitos anticonvulsivantes (KarlereTurkanis, 1978; TurkaniseKarler, 1981). Num contexto em que se discute o uso de óleos totais com pequenas concentrações de THC, é importante ressaltar que, conforme revisado por Consroe e colegas, em diversos modelos animais, incluindo roedores, cachorros, gatos, macacos e coelhos, doses medianas de THC causaram alterações de EEG que podem sinalizar atividade neuronal epileptiforme mas não causaram as manifestações comportamentais

que caracterizam uma convulsão generalizada, fato que somente ocorreu em doses altíssimas, muitas vezes letais, de THC (Consroe, 1976). Apenas no caso de uma linhagem especial de coelhos albinos, encontrou-se sensibilidade anormal para o THC. Neste modelo, THC causa convulsões comportamentais mesmo em baixas doses e, é importante ressaltar, este efeito foi bloqueado por CBD quando este é administrado juntamente com THC (Consroe et al., 1977). Em comparação com outras drogas usadas na década de 70, especificamente, difenilhidantoína, fenobarbital e clordiazepoxida, os efeitos anticonvulsivantes de THC em camundongos variaram bastante conforme a técnica experimental utilizada para induzir as crises (Sofia et al., 1976). Na prevenção de convulsões induzidas por eletro-choque, THC foi efetivo, ainda que menos potente que as outras drogas. No entanto, THC foi o mais potente em aumentar a latência da resposta e prevenção de morte em crises induzidas desta forma. Por outro lado, THC agravou crises induzidas por pentilenotetrazol ou estricnina. Em humanos há um relato que indica bons resultados no uso terapêutico de THC em grupo de oito indivíduos composto por crianças e adolescentes sofrendo de diversas enfermidades, incluindo doenças neurodegenerativas, mitocôndriopatia, estado pós-hipóxia, epilepsia e reação pós-traumática. Doses de THC sintético variando entre 0,04 e 0,12 mg/kg/dia apresentaram melhora nos seguintes sintomas: redução de espasticidade (espasmos e rigidez muscular), aumento de interesse e conexão com o meio ambiente, aumento na demonstração de iniciativa, redução de convulsões e melhora em distonia (falta de tônus muscular) (Lorenz, 2004). De uma forma geral, portanto, por um lado, não se pode descartar a utilidade de THC em baixa concentração como tratamento para alguns casos de epilepsia e, por outro lado, certamente CBD possui atividade antiepiléptica mais consistente e independente de outras drogas.

A canabivarina é um terceiro canabinoide presente em óleo de *Cannabis* com comprovada ação anticonvulsivante em roedores (Hill et al., 2013). Conclui-se que, provavelmente, o uso de óleo de *Cannabis* contendo diversos princípios tem o potencial de combinar sinergisticamente os efeitos de cada um e tal combinação pode ser otimizada para diversos casos distintos, havendo para tanto, já disponíveis, os recursos para a seleção de diferentes linhagens da planta e produção de extratos padronizados. A presença de baixas concentrações de THC em presença de maior proporção de CBD é perfeitamente aceitável conforme os relatos que se seguem.

O Caso Charlotte

Em 2012, a emissora de TV norte-americana CNN realizou um documentário sobre o uso medicinal da *Cannabis* dirigido pelo neurologista Sanjay Gupta. Neste documentário é apresentado o caso emblemático de uma menina de cinco anos, Charlotte Figi, que sofre de síndrome de Dravet, também conhecida como epilepsia mioclônica infantil severa, caracterizada por convulsões frequentes e concomitante quadro de autismo regressivo com grave comprometimento do desenvolvimento mental (Li et al., 2011; Millichap et al., 2009; Scheffer et al., 2001). O caso teve grande repercussão internacional, dado o gravíssimo estado de saúde em que a garota se apresentava e a extraordinária melhora obtida a partir da administração de óleo feito a partir de uma linhagem de *C. sativa* com alta proporção CBD / THC. A linhagem da planta eventualmente recebeu o nome de

Charlotte's Web em homenagem à menina. O caso foi detalhadamente reportado no periódico científico *Epilepsia* (Maa e Figi, 2014). Charlotte teve sua primeira convulsão aos três meses de idade, mostrando um quadro prolongado de *status epilepticus* (estado epilético). A partir de então, passou a apresentar crises frequentes de *status epilepticus* febril e não febril, além de convulsões tônicas, tônico-clônicas e mioclônicas. Eventualmente, as suspeitas de que ela sofria de síndrome de Davet foram confirmadas com a detecção de mutação característica no gene SCN1A (Depienne et al., 2009; Selmer et al., 2009; Verbeek et al., 2011). A despeito de ter experimentado várias formas de tratamento (levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, zonisamida, valproato, clobazam, clonazepam, valium e dieta cetogênica), aos cinco anos de idade, a menina sofria cerca de 50 convulsões por dia e demonstrava severo atraso no desenvolvimento com graves comprometimentos psicomotores: não falava, não mantinha contato visual, não andava, tinha dificuldades para beber e precisava ser alimentado por um tubo.

Durante esta fase, a frequência de convulsões mantinha uma linha de base média de 300 convulsões (tônico-clônicas generalizadas) por semana. O extrato contendo CBD foi aplicado em gotas, via oral (sublingual), em doses crescentes, mantidas sempre em um patamar onde a quantidade de THC foi considerada inócua em termos psicotrópicos. Inicialmente, foi mantido o uso do antiepilético Clobazam, mas, ao final do primeiro mês de tratamento, não foi ministrado mais Clobazam ou qualquer outro medicamento, a não ser o óleo rico em CBD. A dose mantida neste período foi de 4,0 mg por libra de peso corporal (~8,8 mg /Kg/dia). Ao final do terceiro mês de tratamento com o óleo, a média de convulsões baixou para o patamar de apenas 2 a 3 noturnas por mês. Este patamar foi mantido nos 20 meses subsequentes até o momento em que o relato foi publicado. Além da drástica redução nas convulsões, houve normalização do sono e melhora em muitos sintomas autísticos, tais como autoagressividade, heteroagressividade, autoestimulação, falta de contato visual e de interação social, que foram visivelmente reduzidos ou eliminados, de tal forma que a Charlotte passou a falar e fez amigos pela primeira vez. Charlotte também apresentou melhora do desempenho motor e voltou a andar. Alguns meses após a estabilização dos resultados, a dose foi sendo progressivamente reduzida e as convulsões começaram a aumentar em frequência em 4,4 mg/Kg/dia. Eventualmente o óleo foi suspenso, como medida de controle para certificação de que a melhora se devia ao seu uso e dependia da manutenção deste, e, de fato, as convulsões retornaram ao patamar de 5 a 10 por dia. O uso do óleo foi então retomado (Maa e Figi, 2014).

O Efeito Charlotte

Dado o impactante sucesso do caso de Charlotte, dezenas de famílias norte-americanas buscaram o uso do óleo rico em CBD para tratar crianças sofrendo de formas severas de epilepsia. Recentemente, uma pesquisa analisou os resultados em 19 destas crianças, com idades entre 2 e 16 anos (Porter e Jacobson, 2013). A pesquisa reafirma qualitativamente os resultados obtidos nos casos anteriores. Das dezenove crianças incluídas na pesquisa, treze apresentavam síndrome de Dravet, quatro tinham síndrome de Doose, uma apresentava síndrome de Lennox-Gastaut e uma apresentava epilepsia idiopática. A média de drogas antiepiléticas que estes pacientes haviam testado antes,

sem sucesso, foi de 12 drogas diferentes.

A frequência de convulsões da amostra variou entre 2 a 250 por semana antes do tratamento. O tempo de uso do óleo rico em CBD variou de duas semanas a mais de um ano. A dosagem de CBD dada às crianças variou entre 0,5 a 28,6 mg/kg/dia e a de THC (presente no óleo) foi de no máximo 0,8 mg/kg/dia. De uma forma geral, foi confirmada a eficácia do óleo para 16 pacientes (84% do total da amostra). Desses, dois (11% da amostra) apresentaram eliminação completa de convulsões; oito (42% da amostra) observaram uma redução maior do que 80%; e seis (32% da amostra) apresentaram redução de até 65% na frequência. Assim como nos casos anteriores, também foram observadas significativas melhoras no estado de alerta em 14 crianças (74% da amostra), melhora do humor em 15 (79% da amostra), redução de autoestimulação em seis (32% da amostra) e melhora na qualidade do sono em 13 crianças (68% da amostra). Nenhum efeito colateral importante foi observado, exceto sonolência em sete crianças (37% da amostra) e fadiga em três crianças (16% da amostra). Em contraste, os efeitos colaterais resultantes dos tratamentos tentados antes do canabidiol, incluíam náusea / vômito, irritação, tontura, confusão mental e agressividade, efeitos que não foram relatados para nenhuma criança em relação ao uso de CBD (Porter e Jacobson, 2013).

Canabidiol evidencia os elos etiológicos entre epilepsia e transtornos do espectro do autismo

Comorbidade entre epilepsia e transtornos do espectro do autismo

Os chamados transtornos do espectro do autismo (TEA) incluem um amplo grupo de perturbações neurológicas e comportamentais as quais não são, necessariamente, provenientes dos mesmos fatores etiológicos diretos (Betancur, 2010; Buxbaum, 2009; Polsek et al., 2011; Schaefer e Mendelsohn, 2008). De fato, tanto o termo "autismo", quanto "epilepsia", pode ser visto em uso para descrever sintomas, transtornos ou síndromes, dependendo do caso. Mas, de modo geral, ambos os termos se referem a conjuntos de sintomas, aspectos patofisiológicos e etiologias muito variáveis e que, frequentemente, ocorrem simultaneamente (Berg e Plioplys, 2012; Berg et al., 2011; Bolton et al., 2011; Brooks-Kayal, 2010; Daisy et al., 2010; Korff-Scheffer, 2013; Luders et al., 2012). Este é o caso de diversas síndromes de origem genética, tais como esclerose tuberosa, síndrome de Rett, síndrome do X frágil, síndrome de Dravet e síndrome do CDKL5 (Brooks-Kayal, 2010). Nestes casos, a epilepsia é classificada como idiopática por ter uma origem genética bem determinada (Luders et al., 2012). Além disso, em casos onde não há uma caracterização bem definida de uma síndrome específica, mutações em genes como ARX, DCX, ou genes que codificam neurologinas e neuropilina 2, são frequentemente encontradas tanto em crianças com TEA, quanto em crianças com epilepsia ou naquelas que apresentam ambos diagnósticos (Brooks-Kayal, 2010). De fato, 40 a 47% das crianças diagnosticadas com TEA sofrem de alguma forma de epilepsia clínica (Carod et al., 1995; Gabris et al., 2005; Hughes e Melyn, 2005; Munoz-Yunta et al., 2008; Tuchman et al., 2010). A epilepsia clínica caracteriza-se pela ocorrência espontânea e recorrente de episódios breves ou prolongados de atividade neuronal excessiva, manifestados na forma de convulsões epiléticas, mas tais convulsões podem ocorrer em pessoas por causas agudas mesmo que a pessoa não

seja diagnosticada como epilética (Fisher et al., 2005). O excesso de ativação neuronal, o qual é referido no jargão neurofisiológico como atividade neuronal epileptiforme, resulta de algum defeito crônico ou agudo dos mecanismos fisiológicos que regulam o fluxo de ativação sináptica. Este fluxo depende de mecanismos de auto-regulação em cada sinapse e da interconectividade entre os neurônios inibitórios e excitatórios dos circuitos neuronais (Munoz-Yunta et al., 2008). Embora o resultado desta hiperativação seja um ciclo de retroalimentação que se amplia como uma reação em cadeia entre os circuitos neuronais, gerando alta sincronicidade entre eles, esta sincronização é de caráter não fisiológico, redundando em fluxo caótico de atividade pelos circuitos afetados. Este estado de “caos” neurofisiológico no Sistema Nervoso Central pode se manifestar de várias formas, dependendo dos circuitos afetados e da extensão da hiperativação. As convulsões propriamente ditas se manifestam externamente por seus efeitos motores, tais como movimentos descontrolados e espasmos musculares (crise convulsiva tônico-clônica), autonômicos, como a salivação, ou internamente por alterações sensoriais e de estado de consciência, tais como perda passageira de consciência ou de conexão com o mundo exterior (crise de ausência), parestesia (sensações percebidas como que provenientes da pele, em geral desconfortáveis e descritas como semelhantes à coceira intensa, formigamento, choque elétrico ou queimação), mudanças focais na percepção visual (em geral descritas como flashes de luz), escurecimento da visão, alucinações visuais coloridas, alucinações olfativas, alucinações gustativas e experiências percebidas como místicas, entre outras manifestações (Beauvais et al., 2005; Carmant et al., 1996; Erickson et al., 2006; Fisher et al., 2005; Salanova et al., 1995; Shorvon e Walker, 2005).

A ocorrência mais duradoura (5 minutos ou mais) de descargas epileptiformes é descrita como *status epilepticus*, o qual pode ser convulsivo ou não-convulsivo (Akman, 2010; Fisher et al., 2005; Mader et al., 2012; Shorvon e Walker, 2005). A ocorrência de *status epilepticus* em síndromes que apresentam epilepsia idiopática generalizada pode tomar várias formas, algumas das quais também se manifestam em epilepsia focal ou sintomática: a) *status epilepticus* convulsivo; b) *status epilepticus* de ausência típico, não-convulsivo presente em pacientes com epilepsia idiopática generalizada, sem necessariamente apresentarem deficiências cognitivas; c) *Status epilepticus* de ausência atípico (*de novo* ou de estabelecimento tardio), não-convulsivo que ocorre em quadros de epilepsia generalizada secundária em encefalopatias com presença de déficits cognitivos, como síndrome de Lennox-Gastaut; d) *status epilepticus* mioclônico, não-convulsivo, caracterizado por espasmos musculares mais sutis, como tremor nas pálpebras, por exemplo (frequente em síndrome de Dravet); *status epilepticus* autonômico, não convulsivo encontrado na síndrome de Panayiotopoulos (Shorvon e Walker, 2005). O *status epilepticus* pode ser detectado por meio de eletroencefalograma (EEG), caracterizando-se pela sucessão de picos e ondas com frequência de 2 a 3 Hz em crianças diagnosticadas com epilepsia e em crianças que não possuem um quadro clínico epilético, mas que apresentam distúrbios relacionados, tais como o autismo, desordem do déficit de atenção com hiperatividade e afasia adquirida (Larsson et al., 2012; Lesca et al., 2012).

Crises de *status epilepticus* convulsivas são menos frequentes, porém, claramente mais prejudiciais ao desenvolvi-

mento cerebral do que as não-convulsivas. Entretanto, embora ainda haja alguma incerteza sobre a gravidade com a qual crises não-convulsivas possam afetar cronicamente a fisiologia cerebral, há fortes indícios de que tenham consequências importantes para o desenvolvimento cerebral, mesmo quando estas se dão de forma localizada (Chez et al., 2006; Kagan-Kushnir et al., 2005; Shorvon e Walker, 2005). Portanto, a ausência de convulsões clínicas durante períodos de regressão no desenvolvimento de crianças autistas, por exemplo, não exclui a possibilidade de que esses fenômenos possam estar relacionados com a causa da regressão. Porém, está claro que, quanto mais severos e frequentes forem essas crises durante a fase de desenvolvimento, maiores serão seus efeitos deletérios sobre a consolidação de funções cognitivas, sensoriais e comportamentais (Elia et al., 1995; Munoz-Yunta et al., 2008).

O sistema endocanabinoide e o controle da atividade neuronal

Conforme revisado em 2008 por Munhoz-Yunta e colaboradores (Munoz-Yunta et al., 2008), a atividade neuronal epileptiforme e as manifestações subclínicas dessas atividades estabelecem uma relação etiológica comum entre transtornos pervasivos do desenvolvimento e a epilepsia clínica. As bases neurofisiológicas dessa etiologia comum envolvem defeitos no balanço recíproco entre a atividade dos neurônios excitatórios, predominantemente glutamatérgicos, e a atividade dos neurônios inibitórios, predominantemente GABAérgicos, em circuitos cruciais do córtex cerebral. Os circuitos neuronais conectam-se direta ou indiretamente entre si, usando intensamente tanto vias excitatórias quanto inibitórias. Entretanto, conforme discutido acima, se o fluxo de estimulação por meio das sinapses excitatórias não for controlado de forma balanceada pelos neurônios inibitórios, ou pelos próprios mecanismos auto-regulatórios dos neurônios excitatórios, haverá retroalimentação excitatória que pode resultar em atividade epileptiforme. Normalmente, quando atividade neuronal excessiva ocorre, endocanabinoides são produzidos em resposta, para ativar receptores do tipo CB1 em neurônios excitatórios, de modo a refreá-la (Lutz, 2004). A origem do desequilíbrio patológico pode decorrer de defeitos em determinados genes envolvidos direta ou indiretamente na regulação da atividade, na sinalização ou na organização neuronal. Tais como: FOXP2, WNT2, ARX, SCN1A, SCN2A, MECP2, CDKL5, DLX5, genes que codificam subunidades de receptores de GABA e genes codificando neuroliginas e neuropilinas (Bacon e Rappold, 2012; Bapat e Galande, 2005; Brooks-Kayal, 2010; Mari et al., 2005; Munoz-Yunta et al., 2008; Sherr, 2003; Shi et al., 2012; Sun et al., 2010; Wassink et al., 2001).

Em um trabalho onde o desligamento dos genes codificando o receptor CB1 foi feito de forma condicional, observou-se que, quando os receptores eram desligados especificamente nos neurônios glutamatérgicos, os animais se tornaram mais sensíveis a convulsões induzidas por ácido cálcico, um agonista de receptores glutamatérgicos. Não houve, por outro lado, diferença na resposta ao mesmo agente convulsivante entre animais controle e animais onde o desligamento dos receptores CB1 foi feito exclusivamente nos neurônios GABAérgicos (Monory et al., 2006). Isto demonstra a importância da ação do sistema endocanabinoide em convulsões cuja origem depende de hiperativação de neurônios glutamatérgicos. Se a causa das convulsões

está no excesso de ativação de neurônios glutamatérgicos, a ativação de CB1 irá reduzir essa ativação. Por outro lado, se a causa da convulsão é um defeito no controle inibitório exercido por neurônios GABAérgicos que possuem receptores do tipo CB1, a ativação desses receptores pode reduzir ainda mais o poder inibitório desses neurônios e potencializar a hiperativação (Lutz, 2004).

Caracterização neurofisiológica do autismo

Existe grande diversidade de possíveis alterações genéticas e interações ambientais que possam ser subjacentes às alterações discutidas na sessão anterior e suas consequências funcionais e fenotípicas, de modo que os detalhes sobre os mecanismos subjacentes à relação de descargas epileptiformes com os sintomas do autismo permanecem pouco esclarecidos (Baird et al., 2006; Lesca et al., 2012). Entretanto, estudos recentes utilizando EEG de alta resolução e análise estatística de coerência em atividade cerebral (indicando conectividade neuronal), assim como respostas a estímulos auditórios registradas por EEG em áreas associadas à linguagem, em crianças acordadas, revelaram padrões característicos capazes de diferenciar crianças diagnosticadas dentro do espectro do autismo, síndrome de Asperger e portadoras de desordens da linguagem (Ballaban-GileTuchman, 2000; Duffy et al., 2013a; Duffy et al., 2013b; Sheikhan et al., 2010). Por exemplo, por meio do método de detecção de coerência eletroencefalográfica, validada estatisticamente por análise de componentes principais, é possível medir o grau de conectividade do cérebro e compará-lo entre indivíduos normais, autistas não verbais e aqueles diagnosticados como portadores de síndrome de Asperger. Um estudo utilizando esta técnica foi realizado recentemente com um grande número de sujeitos entre 2 e 12 anos de idade, sendo 430 com TEA e 554 neurotípicos (normais). Análise de componente principal, comparando os dados de coerência, demonstrou diferença altamente significativa entre TEA e normais ($P < 0.0001$). As características predominantes entre os sujeitos do grupo TEA foram: a) coerência reduzida entre eletrodos próximos (o que pode indicar conectividade empobrecida, resultando em déficit funcional na formação de redes locais) e b) coerência aumentada entre eletrodos distantes (o que pode representar processos compensatórios ou deficiência nos mecanismos de poda neuronal) (Duffy e Als, 2012). Em outro estudo semelhante, foi possível até distinguir padrões de coerência entre indivíduos diagnosticados com síndrome de Asperger e autistas não verbais. Neste estudo, na distribuição estatística incluindo todos os grupos, inclusive indivíduos neurotípicos, os resultados de portadores de síndrome de Asperger e autistas não verbais são mais próximos entre si, porém, quando comparados entre si, os dois grupos são estatisticamente distintos (Duffy et al., 2013b). Estudos utilizando resposta eletroencefalográfica a estímulos sonoros são discutidos na sessão: "Corticosteroides no tratamento de epilepsia refratária e autismo regressivo: influência do sistema endocanabinoide".

Status epilepticus e o sistema endocanabinoide

Em culturas de neurônios desenvolvidas como modelo experimental para o estudo dos mecanismos sinápticos de formação do status epilepticus, a ativação de receptores CB1 por canabinoides bloqueia a formação de atividades epileptiformes (Blair et al., 2006). Recentemente, este modelo experimental foi

usado para mostrar que paracetamol (também conhecido como acetaminophen) pode inibir a formação de atividade epileptiforme semelhante a do *status epilepticus* por meio de um mecanismo que depende da ativação de CB1 por endocanabinoides (Deshpande e DeLorenzo, 2010). Até recentemente não se sabia ao certo o modo de ação do paracetamol, quando se descobriu que este exerce seus efeitos analgésicos e ansiolíticos por meio do sistema endocanabinoide, pois, nas células, este é metabolicamente desacetilado e então conjugado com ácido araquidônico para formar N-araquidonoil-fenolamina, uma substância (comercializada sob o nome de AM404) que bloqueia a recaptção de anandamida, um canabinoide endógeno produzido por neurônios, causando seu acúmulo no organismo (Giuffrida et al., 2000; Hogestatt et al., 2005; Ottani et al., 2006; Umathe et al., 2009). Indiretamente, portanto, o paracetamol causa um efeito semelhante a uma das principais atividades farmacológicas do CBD: a inibição da recaptção da anandamida e sua subsequente acumulação no organismo (Leweke et al., 2012). Conforme discutido na próxima sessão, algo semelhante pode acontecer também no uso de corticosteroides contra convulsões e sintomas do autismo.

Corticosteroides no tratamento de epilepsia refratária e autismo regressivo: influência do sistema endocanabinoide

O termo corticosteroide se refere aos glicocorticoides e aos mineralocorticoides e a substâncias sintéticas que atuam sobre receptores de glicocorticoides, de mineralocorticoides ou de ambos os tipos. Em pesquisas testando um modelo de trabalho desenvolvido em minha tese de doutoramento, verificamos que os hormônios glicocorticoides (grupo que inclui cortisol e corticosterona), assim como descrito pra o CBD e o paracetamol, também causam acúmulo de endocanabinoides. Neste caso, estimulando a sua síntese e inibindo sua metabolização (Di et al., 2003; Malcher-Lopes e Buzzi, 2009; Malcher-Lopes et al., 2006; Malcher-Lopes et al., 2008; Tasker et al., 2006). Além disso, nosso modelo mostra que glicocorticoides atuam sobre vias biossintéticas como um "botão seletor", de modo a impedir que o ácido araquidônico seja usado para produzir substâncias pró-inflamatórias (prostaglandinas, proatciclinas, tromboxanas e leucotrienos) e a, concomitantemente, estimular o uso do mesmo para produzir endocanabinoides, que são anti-inflamatórios (Malcher-Lopes e Buzzi, 2009; Malcher-Lopes et al., 2008). Tratamento crônico com corticosteroides também afeta de forma crônica o sistema endocanabinoide, causando, por exemplo, aumento basal do endocanabinoide 2-araquidonoil glicerol (2-AG) na amígdala de roedores (Bowles et al., 2011; Hill et al., 2005).

Glicocorticoides (cortisol em homens e corticosterona em roedores) são hormônios responsáveis pela regulação metabólica e homeostase energética no dia-a-dia e são importantes no controle hormonal da resposta ao estresse, contribuindo para efeitos emergenciais, preventivos e também para o retorno do estado fisiológico à sua normalidade (Malcher-Lopes e Buzzi, 2009). Recentemente demonstrou-se que o efeito que descobrimos, ou seja, a indução de inibição sináptica por meio da liberação retrógrada de endocanabinoides, também ocorrem e diversos outros circuitos neuronais além do hipotálamo. Assim, estes hormônios estimulam a liberação sináptica não-genômica (rápida) de endocanabinoides em diversos circuitos neuronais

do chamado sistema límbico, os quais estão envolvidos em controle de ajustes fisiológicos de todo o organismo, controle emocional, controle de respostas comportamentais e da cognição, tais como circuitos do hipotálamo, da amígdala e do hipocampo (Di et al., 2005; Di et al., 2003; Hill et al., 2010; Malcher-Lopes e Buzzi, 2009; Malcher-Lopes et al., 2006; Malcher-Lopes et al., 2008; Wang et al., 2011). Existe uma intrínseca relação funcional entre glicocorticoides e endocanabinoides na formação de memórias emocionais e de respostas fisiológicas, cognitivas e comportamentais em adaptação ao estresse (Malcher-Lopes e Buzzi, 2009). Por exemplo, os mecanismos disparados no córtex medial pré-frontal para terminar a ativação induzida por estresse do eixo neuroendócrino Hipotálamo-Pituitária-Adrenal depende de sinalização mediada por receptores do tipo CB1, que, se bloqueados, prolongam a liberação de glicocorticoides pela glândula adrenal (Hill et al., 2011). A relação funcional entre endocanabinoides e glicocorticoides nos mecanismos subjacentes à formação e extinção de memórias aversivas nos circuitos da amígdala também é bem estabelecida (Atsak et al., 2012; Campolongo et al., 2009). Adicionalmente, há evidências de consequências cognitivas e comportamentais dessa relação. Por exemplo, endocanabinoides mediam os efeitos de hormônios glicocorticoides no comportamento sexual (Coddington et al., 2007), na formação de memória e no controle das emoções (Atsak et al., 2011). Endocanabinoides também mediam a ação de glicocorticoides em circuitos do tronco cefálico, mais especificamente no rafe dorsal, os quais estão envolvidos no controle das emoções e do ciclo de sono e vigília (Wang et al., 2012).

É procedente postular, portanto, que o sistema endocanabinoide esteja envolvido nos mecanismos subjacentes aos efeitos positivos do uso crônico de corticosteroides na reversão ou redução de sintomas de autismo (incluindo afásica) em casos de crianças com autismo regressivo (Duffy et al., 2014; Golla e Sweeney, 2014; Shenoy et al., 2000; Stefanatos et al., 1995). O uso de corticosteroides já era conhecido para o tratamento de convulsões em casos refratários a anticonvulsivantes tradicionais em portadores de síndrome de Landau-Kleffner, uma encefalopatia epilética caracterizada por regressão autística, e em casos de encefalopatias associadas a doenças autoimunes (Mantovani, 2000; Sinclair e Snyder, 2005; Stefanatos et al., 2002; Tsuru et al., 2000; Wuerfel et al., 2014). Recentemente, porém, verificou-se que este tratamento também é eficiente para crianças com autismo regressivo sem sintomas de epilepsia (Duffy et al., 2014; Golla e Sweeney, 2014). O estudo publicado em 2014 demonstrou que tratamento de crianças com autismo regressivo com prednisolone, um esteroide que atua sobre receptores glicocorticoides e mineralocorticoides, resultou em efeitos positivos e duradouros, tanto sobre aspectos comportamentais e verbais, quanto em padrões de resposta eletroencefalográfica a estímulos sonoros registrados no giro temporal superior, área associada à linguagem (Duffy et al., 2014; Golla e Sweeney, 2014). Neste estudo, houve o cuidado de se excluir crianças portadoras de síndrome de Landau-Kleffner, e as crianças participantes não apresentavam antes do tratamento sinais evidentes de atividade epileptiforme em registros de EEG. As crianças apresentaram melhoras significativas tanto na linguagem receptiva quanto na linguagem expressiva, assim como na escala clínica de sintomas comportamentais (conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição). Resultados semelhantes

já foram obtidos em pacientes de síndrome de Landau-Kleffner, onde as melhoras de linguagem foram atribuídas à supressão de frequentes descargas de picos de atividade dentro do giro temporal superior (Duffy et al., 2013a), o que não parece ser necessariamente o único mecanismo, já que crianças sem estas atividades epileptiformes também apresentaram melhora na linguagem (Duffy et al., 2014).

Considerando a intrínseca relação da ação de corticosteroides sobre o sistema endocanabinoide, é razoável supor que houve alterações no fluxo de informação sináptica controlada pelo sistema endocanabinoide nas crianças tratadas com prednisolone e que tais alterações contribuíram de forma parcial ou protagonista para os efeitos obtidos. Da mesma forma, há casos em que encefalopatias com consequências sintomáticas semelhantes ao autismo se devem a doenças autoimunes que são revertidos por corticosteroides (Wuerfel et al., 2014). Também nestes casos é impossível descartar a participação do sistema endocanabinoide, visto sua ação intermediária em alguns efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticoides / corticosteroides (Malcher-Lopes e Buzzi, 2009; Malcher-Lopes et al., 2008). Tais informações sugerem fortemente que propriedades farmacológicas dos corticosteroides, úteis no tratamento desses casos de autismo, podem ser reproduzidas pelo uso de CBD, que também causa acúmulo de endocanabinoides, porém, sem os efeitos colaterais característicos dos corticosteroides. Esta hipótese é consistente com os efeitos positivos do CBD observados sobre sintomas autísticos nas síndromes encefalopáticas descritas acima (Cilio et al., 2014; Maa e Figi, 2014). Detalhes sobre os mecanismos farmacológicos envolvidos na ação do CBD são discutidos na próxima sessão.

CBD e sua ação sobre o sistema endocanabinoide

A farmacologia do CBD é complexa, envolvendo interação direta e/ou indireta com receptores de diversos sistemas de controle celular. O CBD não possui o mesmo perfil de efeitos psicológicos do THC. Nem os euforizantes, potencialmente benéficos na melhora do estado de humor em diversos quadros clínicos, nem os psicotomiméticos, que podem, por outro lado, levar a estados indesejáveis de ansiedade semelhantes a estados psicóticos. De fato, os efeitos ansiogênicos e psicotomiméticos do THC são bloqueados pelo CBD (Campos et al., 2012). Tanto que, em relação ao uso da *Cannabis*, tendem a ocorrer apenas quando se é utilizada uma variedade de planta com alta proporção de THC/CBD (Schubart et al., 2011). Os efeitos ansiolíticos, antidepressivos, antiaversivos e antipsicóticos do CBD são bem estabelecidos, e parecem envolver a facilitação da transmissão serotoninérgica, ativação de receptores de serotonina do tipo 5-HT_{1a} (Bergamaschi et al., 2011a; Campos et al., 2012; Crippa et al., 2010; Devinsky et al., 2014; Schier et al., 2012; Twardowsky et al., 2013; Uribe-Marino et al., 2011) e o acúmulo do endocanabinoide anandamida (Leweke et al., 2012). Além da ação ansiolítica, vários efeitos farmacológicos do CBD in vivo decorrem de sua ação inibitória sobre o sistema de recaptção e degradação da anandamida, fazendo-a acumular nas sinapses (Leweke et al., 2012). Em experimentos in vivo com animais, demonstrou-se que CBD possui ação anticonvulsivante, estimuladora da extinção de memória aversiva, inibidora de re-consolidação de memória aversiva e facilitadora de neurogênese em hipocampo adulto, as quais decorrem da potenciação dos

efeitos da anandamida endógena em decorrência da inibição de seu sistema de recaptação e degradação (Campos et al., 2012).

O CBD possui baixa afinidade de ligação por receptores de canabinoides dos tipos CB1 e CB2, podendo, porém, mesmo em baixas concentrações, agir como antagonista destes receptores em experimentos *in vitro* (Campos et al., 2012; Pertwee, 2008; Thomas et al., 2007). Como a anandamida é um ativador apenas parcial de CB1, e possui alta afinidade por este, é possível que ela aumente a ativação de CB1 se este estiver desocupado, mas que diminua em parte a ativação deste receptor se ele estiver ocupado por um ligante que possua baixa afinidade, como é o caso do próprio CBD e de outro importante endocanabinoide, o 2-AG, um agonista completo de CB1 (Hillard, 2000). Em situações *in vivo*, esta interação farmacológica sobre o CB1, envolvendo o próprio CBD e os dois endocanabinoides, anandamida (cujo acúmulo é estimulado pelo CBD) e 2-AG, pode responder, pelo menos em parte, por curvas de dose-resposta em forma de sino, nas quais se observa inversão do efeito na medida em que se aumenta a concentração de CBD (Braida et al., 2003; Campos e Guimaraes, 2008; Campos et al., 2012). O mesmo raciocínio vale para a ação do CBD sobre o funcionamento de receptores ionotrópicos de vaniloides dos tipos TRPV1 e TRPV2 (transiente receptor potential of vanilloid tipo 1 e 2, respectivamente) (Costa et al., 2004; Leweke et al., 2012; Qin et al., 2008), os quais também são afetados diretamente pela anandamida e diretamente pelo próprio CBD (Pertwee, 2005b). O CBD também possui e ação antagonista sobre um receptor “órfão” (sem ligante endógeno estabelecido) que atualmente é considerado como um possível membro da família de receptores de canabinoides, o chamado GPR55 (receptor órfão 55 acoplado a proteína G) (Pertwee, 2008). O GPR55 tem farmacologia muito complexa para que seja claramente definido como membro do sistema endocanabinoide, mas é ativado por anandamida e parece exercer papel importante na regulação metabólica (Sharir e Abood, 2010; Zhao e Abood, 2012). O CBD também é um agonista de receptores de glicina dos tipos $\alpha 3$ e $\alpha 1$ (Xiong et al., 2012). Mutações nestes receptores aparecem em casos de autismo e epilepsia (Ramanathan et al., 2004). O CBD exerce ação anti-inflamatória via receptores de adenosina do tipo A2 e glicina do tipo $\alpha 3$ (Ribeiro et al., 2012; Xiong et al., 2012). Há relato de um caso onde epilepsia focal, associada a distúrbios esporádicos do comportamento e da fala, se deve à presença de anticorpos autoimunes contra receptores de glicina (Wuerfel et al., 2014).

A importância do sistema endocanabinoide no controle de atividade neuronal e a ação farmacológica de canabinoides no controle de atividade epileptiforme são bem documentados (Al-Hayani, 2005; Alger, 2006; Blair et al., 2009; Blair et al., 2006; Bojnik et al., 2011; Busquets-Garcia et al., 2013; Cakil et al., 2010; Citraro et al., 2013; Citraro et al., 2012; Coiret et al., 2012; Deshpande et al., 2007; Falenski et al., 2007; Hill et al., 2013; Kow et al., 2014; Kozan et al., 2009; Lutz, 2004; Monory et al., 2006; Naderi et al., 2011; Naderi et al., 2008; Wallace et al., 2003). Considerando que o CBD causa acúmulo de anandamida produzida pelo próprio cérebro e que os endocanabinoides são produzidos em resposta à ativação (despolarização) neuronal (Lutz, 2004), sinapses GABAérgicas que não estejam ativadas não produzirão anandamida (em resposta a estimulação sináptica) para ser acumulada e, portanto, não serão tão afetados por este efeito indireto do CBD. Efeito que, se ocorresse, contribuiria para uma de-

sinibição e subsequente aumento da ativação do circuito. É possível, entretanto, que esses neurônios sejam afetados pelo efeito antagonístico direto do CBD sobre o CB1, impedindo a ação de endocanabinoides, por ventura, produzidos de forma tônica em baixa concentração. Tal efeito, se ocorrer, deve contribuir para um aumento da ação GABAérgica, reduzindo, portanto, a ativação do circuito. Por outro lado, no mesmo organismo, o CBD seria capaz de evitar o espalhamento da hiperativação em sinapses glutamatérgicas, onde o acúmulo de anandamida, estimulado pela própria hiperativação, seria amplificado e estendido em sua duração pela inibição de recaptação causada pelo CBD, levando, eventualmente, à inibição da atividade desses circuitos. O THC, por outro lado, ao agir diretamente sobre receptores CB1 localizado em células GABAérgicas, poderá contribuir para exacerbar a desinibição do sistema, daí, talvez, a explicação para sua ação epileptogênica em altas doses o que, em concordância com o explicado acima, não ocorre com o CBD.

Se o foco da ativação epileptiforme está em circuitos onde CB1 localiza-se nos neurônios glutamatérgicos, a ação do CBD também levaria à eventual inibição da propagação dessa atividade, neste caso, interrompendo-a já em seu foco de origem. Além disto, a aplicação sistêmica de CBD deve causar acúmulo de anandamida onde quer que esta esteja sendo produzida, seja em decorrência da ação sináptica (liberação fásica ou “on demand”, causada por despolarização da célula pré-sináptica e/ou ativação de receptores metabotrópicos de glutamato), seja por liberação tônica e/ou em decorrência de ação hormonal (Alger e Kim, 2011; Katona e Freund, 2012; Malcher-Lopes e Buzzi, 2009; Malcher-Lopes et al., 2006; Tasker et al., 2005). Aqui, é importante ressaltar que a anandamida é um agonista de CB1 mais fraco que o 2-AG, o outro endocanabinoide principal (Hillard, 2000). Porém, embora tenha efeito apenas parcial sobre o receptor, a anandamida tem maior afinidade a este do que o 2-AG (Hillard, 2000). Ou seja, ao ser acumulada em seus sítios de ação, a anandamida tende a remover o 2-AG dos receptores e substituí-lo. Supostamente, o resultado global deste balanço farmacológico imposto pela aplicação sistêmica de CBD e pela subsequente interação entre anandamida e 2-AG endógenos é a manutenção dos receptores CB1 em um estado intermediário de ativação: nem desativado, nem completamente ativado pelo 2-AG. Assim, nas sinapses onde houver estímulo à produção de endocanabinoides, o CBD aumentará a ativação de CB1 por anandamida em receptores que estejam previamente vazios. Por outro lado, CBD diminuirá a ativação de CB1 onde ela for mantida por 2-AG, substituindo-o pela anandamida que se acumular, de modo a “cercar” e reduzir a ativação dos caminhos neuronais potencialmente envolvidos na propagação e amplificação de atividades epileptiformes.

Vários modelos animais para o estudo do autismo e/ou epilepsia corroboram a existência de mecanismos etiológicos comuns

Anandamida inibe atividade epileptiforme em modelo animal de ausência epilética

Em relação a sintomas de autismo, cuja origem pode estar na presença de atividade epileptiforme não convulsiva, existem alguns exemplos do uso de agonistas de CB1 em modelo animal de “ausência epilética” (rato N-WAG/Rij), ou seja, de estados transitórios, semelhantes ao autismo, causados por ati-

vidade epileptiforme. Neste animal, anandamida conseguiu reduzir significativamente a ocorrência de atividade epileptiforme (epileptic spike-wave discharges) registrada em EEG. O efeito oposto foi obtido pela administração sistêmica de um bloqueador de CB1 (Citraro et al., 2012). O mesmo animal foi usado para verificar o efeito de infusão de anandamida localmente em diversos núcleos talâmicos e no córtex somato-sensorial, a qual inibiu os sinais comportamentais que caracterizam o estado de “ausência” nesses animais – provavelmente manifestados em decorrência de sensações parestésicas. Concluiu-se que em todas as áreas aplicadas, a ativação de CB1 por anandamida inibiu a sincronização patológica que gera a atividade epileptiforme e o decorrente estado de “ausência” ou parestesia, no caso do córtex somato-sensorial (Citraro et al., 2013).

A busca por fármacos capazes de modular a atividade de canais de cálcio do tipo T, ativados por baixa voltagem (hiperpolarização que ocorre transitoriamente após potenciais de ação em neurônios ativados), tem sido de grande interesse para o tratamento de ausências causadas por *status epilepticus* não-convulsivos (Lory e Chemin, 2007; Shorvon e Walker, 2005). Esses canais fazem com que neurônios se mantenham em um ciclo contínuo de ativação, apresentando sucessivos potenciais de ação (Chemin et al., 2001). Tanto o CBD quanto o THC podem inibir a abertura deste canal e interromper tais ciclos (Ross et al., 2008). O efeito de CBD pode ser direto e/ou indireto, já que a anandamida também exerce efeito inibitório direto (bloqueio) sobre estes canais, que são ubiquamente expressos no sistema nervoso central, onde funcionam como marca-passos de ativação neuronal, cujo descontrole é parte da patofisiologia associada ao surgimento de atividade epileptiforme em alguns casos (Chemin et al., 2001). O interessante é que a ação da anandamida sobre este canal é completamente independente dos receptores CB1 (Chemin et al., 2001), o que significa que o efeito antiepileptogênico do CBD, que causa o acúmulo de anandamida, se dá de forma direta e indireta por meio de múltiplos sítios de ação – fato que, certamente, contribui para sua eficácia.

Animais expostos a valproato na fase embrionária e camundongos *knockout* para receptor de canabinoide do tipo CB1

Alterações no sistema endocanabinoide de animais utilizados como modelos experimentais para o estudo do autismo e/ou epilepsia corroboram a existência de mecanismos etiológicos comuns. Disfunções na interação social, capacidade de comunicação e dificuldades na extinção de memórias emocionais aversivas são algumas das manifestações do autismo humano (Betancur, 2010; Buxbaum, 2009; Polsek et al., 2011; Schaefer e Mendelsohn, 2008). Alguns desses traços, sobretudo déficits em interação social e na extinção de memórias aversivas, aparecem em camundongos *knockout* para o gene que codifica o receptor de canabinoide do tipo 1 (CB1) e em ratos nascidos de mães tratadas com valproato durante a gravidez - que são modelos animais para o estudo de autismo correlatos aos casos humanos de autismo decorrentes de mulheres tratadas com valproato durante a gravidez (Chakrabarti et al., 2006; Dubreucq et al., 2011; Haller et al., 2004; Markram et al., 2007; Markram et al., 2008; Marsicano et al., 2002). Estas informações são consistentes com um grande número de evidências correlacionando o receptor CB1 com comportamento emocional e social tanto em roedores

quanto em humanos (Chakrabarti et al., 2006; Dubreucq et al., 2011; Haller et al., 2004; Lin et al., 2009). Além disso, trabalhos realizados no laboratório do Dr. Henry Markram demonstram que ratos nascidos das fêmeas tratadas com valproato apresentam alterações estruturais e neurofisiológicas bem definidas, que se refletem no controle da atividade sináptica e da plasticidade neuronal na amígdala basal, a qual contém os principais circuitos envolvidos na aquisição e extinção de memórias emocionais, sobretudo as aversivas, e na expressão de comportamentos relacionados à emoção e agressividade (Rinaldi et al., 2008; Silva et al., 2009).

Os principais achados fisiológicos do grupo de Markram indicam maior atividade basal e respostas acima do normal na formação de potenciação de longo prazo (LTP), em comparação com animais do grupo controle. O envolvimento de sinalização interneuronal mediada por CB1 no controle da LTP e da depressão (sináptica) de longo prazo (LTD) na amígdala e em outros circuitos cerebrais é bem estabelecido e também é bem documentado o papel específico do sistema endocanabinoide na aprendizagem de processos e respostas comportamentais e emocionais mediadas pelos circuitos da amígdala basal (Azad et al., 2003; Azad et al., 2004; Campolongo et al., 2009; Ghiasvand et al., 2011; Gunduz-Cinar et al., 2012; Hill et al., 2005; Kulisch e Albrecht, 2012; Laviolette e Grace, 2006; Puente et al., 2011; Roche et al., 2009; Tan et al., 2009; Tan et al., 2011; Trezza et al., 2012; Zarrindast et al., 2012; Zarrindast et al., 2010). É possível, portanto, que alguns traços induzidos por tratamento de valproato possam estar relacionados a defeitos sobre a sinalização de sistema endocanabinoide. Essa hipótese é consistente com achados recentes que demonstram alterações nos níveis de mRNA para a enzima diacilglicerol lipase α , uma das responsáveis pela síntese do endocanabinoide 2-AG, a qual se mostrou elevada no cerebelo de ratos nascidos de fêmeas tratadas com valproato (Kerr et al., 2013). Nos mesmos animais também se verificou aumento da atividade da enzima que degrada 2-AG, a monoacilglicerol lipase. Entretanto, os níveis basais de endocanabinoides, tanto anandamida quanto 2-AG, não se mostraram alterados em nenhuma parte do cérebro destes animais. Estes dados são aparentemente paradoxais, já que seria de se esperar redução nos níveis de 2-AG devido ao aumento da atividade de monoacil lipase. Essa discrepância talvez decorra de artefatos experimentais, já que é bem estabelecido o fato de que métodos usados para sacrificar os animais (para poder dosar os endocanabinoides no cérebro), e a própria morte, podem causar aumento nos níveis de endocanabinoides em todo o cérebro (Lara-Celador et al., 2012; Mechoulam et al., 2002; Palkovits et al., 2008; Panikashvili et al., 2001; Schmid et al., 1995). De qualquer modo, a alteração nos níveis de receptores e de monoacil lipase evidenciam a ocorrência de alterações importantes no sistema endocanabinoide nesses modelos animais de autismo.

Modelo animal correlato à síndrome do X frágil

O modelo animal correlato à síndrome do X frágil, que é a causa mais comum de transtorno pervasivo do desenvolvimento em humanos, fornece evidências adicionais para o envolvimento dos endocanabinoides na expressão de traços correlatos ao autismo humano e sua relação com a epilepsia (Hessel et al., 2012; Jung et al., 2012). Neste modelo, a expressão da proteína homóloga à proteína FMRP (fragile X mental retardation pro-

tein) é silenciada, simulando o efeito em humanos que possuem mutação no gene *Fmr1*, que codifica esta proteína responsável pela transdução do sinal do receptor mGluR5 (Jung et al., 2013). Este receptor está envolvido em mecanismos de formação de LTD mediada pelo endocanabinoide 2-AG (Jung et al., 2012). Foi observado que protocolos que induzem LTD no estriado ventral e no córtex pré-frontal de animais normais não surtiram efeito nestes camundongos *knockout* para *Fmr1* (*Fmr1(-/-)*). Tal resultado indica que o complexo molecular que acopla o receptor do tipo mGluR5 com a via biosintética do 2-AG tem sua integridade comprometida nesses animais. O mais contundente resultado mostrando a relação do sistema endocanabinoide com traços comportamentais atípicos, correlatos ao autismo e presentes nestes animais, tais como hiperatividade motora e baixa aversão à altura em um teste comportamental em plataforma elevada (*elevated plus maze*), foi a posterior demonstração de que o aumento farmacológico da sinalização mediada por 2-AG, por meio de inibidores da monoacilglicerol lipase, normaliza tanto os aspectos neurofisiológicos quanto esses traços comportamentais (Jung et al., 2012). Ou seja, os circuitos neuronais do animal mutante perdem a capacidade de produzir o 2-AG especificamente por meio do mecanismo de regulação fásica e retrógrada de atividade sináptica excitatória, que normalmente aconteceria em resposta à ativação do mGluR5, mas a produção desencadeada por outros mecanismos, sejam eles tônicos e/ou hormonais (Alger e Kim, 2011; Katona e Freund, 2012; Malcher-Lopes e Buzzi, 2009), não sendo afetada, pode gerar acúmulo de suficiente 2-AG se sua receptação/degradação for bloqueada. Por outro lado, outro estudo usando o mesmo modelo animal mostrou que o bloqueio do receptor CB1 reduziu as deficiências cognitivas e nociceptivas, as anormalidades morfológicas da espinha e a suscetibilidade a convulsões. Enquanto que o bloqueio de CB2 reverteu as manifestações comportamentais correlatas à ansiedade (Busquets-Garcia et al., 2013). Considerando que CB2 parece ser pouco relevante no controle direto de atividade neuronal, esses últimos efeitos talvez sejam resultados secundários de alterações periféricas.

De uma forma geral, algumas deficiências encontradas neste modelo animal parecem depender, por um lado, da falta de produção localizada e específica de 2-AG em alguns circuitos sinápticos envolvendo neurônios glutamatérgicos, e, por outro lado, do excesso de ativação de receptores CB1 em outros circuitos – talvez decorrentes de ajustes compensatórios ao longo do desenvolvimento. Embora pareçam paradoxais, estes resultados não são necessariamente contraditórios, porque em determinados circuitos os receptores CB1 predominam em células glutamatérgicas, enquanto que, em outros circuitos, predominam em células GABAérgicas. Assim, tanto a falta quanto o excesso de ativação do sistema endocanabinoide pode predispor circuitos distintos a efeitos que se refletem em diferentes aspectos fenotípicos. Nos circuitos hipocâmpais envolvidos em cognição e que, frequentemente, são foco de atividade epilética, por exemplo, existe predomínio de receptores CB1 em células GABAérgicas, de tal modo que um desajuste neste sistema pode responder pela suscetibilidade maior destes animais à convulsões induzidas por estímulo sonoro e pelos déficits cognitivos - ambos corrigidos com inibição de CB1 (Busquets-Garcia et al., 2013).

A despeito dos detalhes ainda por ser elucidados, o certo é que o sistema endocanabinoide tem papel fundamental no con-

trole da plasticidade neuronal, na interação social, da cognição, na percepção de dor e outras informações sensoriais, no controle da ansiedade, e na suscetibilidade a convulsões que são fatores caracteristicamente comprometidos em pacientes portadores da Síndrome do X frágil (Ashton e Moore, 2011; Busquets-Garcia et al., 2013; Crowe et al., 2014; Giuffrida e Piomelli, 2000; Hill e Gorzalka, 2009; Kerr et al., 2013; Lightbody e Reiss, 2009; Marco e Laviola, 2011; Marco e Viveros, 2009; Marsicano e Lafenetre, 2009; Morena e Campolongo, 2014; Murillo-Rodriguez et al., 2011; Parolaro et al., 2010; Penagarikano et al., 2007; Pfeiffer e Huber, 2009; Puente et al., 2011; Ridaura-Ruiz et al., 2009; Tsiouris e Brown, 2004).

Modelo animal com mutação no gene que codifica neuroliquina-3 possui defeito na produção tônica de endocanabinoides

Endocanabinoides são liberados por células piramidais hipocâmpais para reduzir a ativação de células pré-sinápticas por meio de dois mecanismos, liberação fásica, e liberação tônica (Alger e Kim, 2011; Katona e Freund, 2012). A liberação fásica é induzida por despolarização e/ou ativação de mGluR5, e medeia a redução de transmissão sináptica de curta e longa duração. A liberação tônica de endocanabinoides neste circuito afeta de forma contínua a transmissão sináptica, e seus mecanismos são pouco conhecidos (Alger e Kim, 2011; Katona e Freund, 2012). Em camundongos com mutações no gene que codifica neuroliquina-3, outro gene do cromossomo X envolvido em autismo humano, tanto a substituição específica de resíduo de aminoácido (R451C-*knockin*) quanto sua deleção, causam deficiência na produção tônica de endocanabinoides (a qual normalmente reduz a atividade de células GABAérgicas no hipocampo), mas não na produção decorrente de ativação neuronal (existem mais de 21 tipos de células GABAérgicas nos circuitos hipocâmpais, o tipo celular escolhido para ser testado neste estudo é o que expressa colecistocinina, CCK basket cells) (Foldy et al., 2013). Novamente verifica-se que um defeito no controle homeostático da ativação neuronal, o qual normalmente depende do sistema endocanabinoide, está envolvido na etiologia de um modelo animal correlato a situações semelhantes que geram traços de autismo em humanos.

Considerações finais

Em 2012 foi publicado um livro relatando o impressionante caso de uma autista não-verbal que passou a se comunicar utilizando um computador (Fleischmann, 2012). Diagnosticada com autismo aos três, Carly Fleischmann era extremamente hiperativa, exibia frequentes ataques de autoagressividade e comportamento explosivo. Jamais pronunciou uma palavra e por vezes parecia perdida no mundo, à deriva dentro de si. Aos onze anos, entretanto, após anos de terapias, treinos, frustrações, lentos e minúsculos progressos, Carly comunicou-se com o mundo pela primeira vez. Em um dia especialmente marcado por grande inquietação, ela foi a um computador e digitou: “socorro dente dói”. Os pais de Carly ficaram estupefatos com este primeiro contato e com os muitos que passaram a se suceder: “Percebemos que dentro de Carly havia uma pessoa articulada, inteligente e emotiva que nós jamais havíamos conhecido!”. Mais do que uma história dramática de superação, Carly trouxe ao mundo preciosas informações sobre o que pode acontecer

na mente de certos casos de autismo. Ela revelou, por exemplo, que seus ataques de agitação com comportamentos atípicos e de autoagressividade eram, na verdade, reações a surtos de parestesia: “Vocês nunca saberão como é quando eu não consigo parar de me mexer porque minhas pernas ardem como se estivessem em chamas, ou quando eu sinto como se centenas de formigas subissem pelo meu corpo.” Ambientes muito estimulantes também desencadeavam ruídos mentais insuportáveis, levando-a a violentos ataques, comuns entre os autistas, mas que — agora ela revelava — serviam para tentar dissipar essas terríveis sensações, supostamente causadas por ativação anormal de circuitos cerebrais associados ao córtex somato-sensorial. Tais situações são reminiscências da parestesia observada em epilepsia e outras condições neuro / encefalopáticas (Beauvais et al., 2005; Chu et al., 1997; Erickson et al., 2006; Hess, 1989; Namazi et al., 2011; Rossi et al., 1980; Telegina, 1981)), e das que causam alucinações de outras modalidades, sinestesia e ruídos mentais, quando os demais circuitos sensoriais estão envolvidos. De um modo geral, essas observações estão em concordância com a Teoria do Mundo Intenso de Markram – que postula que o excesso de ativação neuronal na mente de autistas gera um ganho extremo de intensidade na percepção dos estímulos sensoriais (Markram et al., 2007).

Em palestras recentes (<https://www.youtube.com/watch?v=abWeS8iiN5Y>), a pesquisadora Aditi Shankardass, co-autora de alguns artigos citados aqui (Duffy et al., 2013a; Duffy et al., 2013b; Duffy et al., 2014), revelou que resultados preliminares de seu grupo indicam que cerca de 50% das crianças diagnosticadas como autistas exibem focos cerebrais de atividade epileptiforme, que ela chamou de “hidden seizures”, as quais, supostamente, tornam essas crianças incapazes de conexão com o mundo exterior (mesmo quando na ausência de ataques ou convulsões), corroborando a noção extraída desta revisão de que atividades epileptiformes, ou semelhantes a tais, estão relacionadas a diversos sintomas do autismo.

Assim como Charlotte, do documentário “Weed”, e Anny, do documentário “Illegal”, cada vez mais numerosos relatos surgem no noticiário nacional e internacional (ver exemplos na sessão “Apêndice”) dando conta de famílias que trataram filhos autistas com extratos de *Cannabis* para mitigar manifestações comportamentais semelhantes às reportadas por Carly Fleischmann. Alguns casos extremamente dramáticos de autoagressividade tiveram extraordinária melhora não apenas em relação a estes ataques, mas também, a exemplo de Charlotte e Anny, significativas melhoras cognitivas e em sintomas relacionados à interação social e conexão com o meio ambiente.

O documentário “Weed” foi dirigido pelo neurologista Sanjay Gupta, consultor da CNN famoso por sua histórica oposição ao uso medicinal da *Cannabis*. Após o impacto desse trabalho, entretanto, Dr. Gupta reviu sua posição, criticou o alarmismo sobre o uso medicinal da *Cannabis* e pediu desculpas públicas por ter contribuído para criar medo na população sobre as diversas e versáteis formas de se fazer uso dos recursos medicinais dessa planta e de seus derivados. De fato, ele se viu ainda compelido a realizar um novo episódio, “Weed 2”, no qual retrata o drama de inúmeras famílias norte-americanas que, após conhecerem o caso de Charlotte, passaram a migrar para estados norte-americanos onde o uso medicinal da *Cannabis* é regulamentado, na esperança de poder aliviar severos sofrimentos e,

em muitos casos, salvar a vida de seus entes queridos. No Brasil, os casos de sucesso, via uso clandestino do óleo rico em CBD, se multiplicam a cada dia, assim como as angústias em consequência dos impiedosos entraves legais e burocráticos que, contrariando preceitos éticos da medicina e da ciência, dificultam o uso tanto de produtos fitoterápicos, quanto de canabinoides isolados, para os quais a biossegurança já é conhecida empiricamente há milênios (Kalant, 2001) e ratificada pela ciência moderna (Banerjee et al., 1976; Bergamaschi et al., 2011b; Carlini, 2004; US-National-Toxicology-Program, 1996). Especificamente em relação ao canabidiol purificado, uma extensiva revisão da literatura médico-científica realizada em 2011 (Bergamaschi et al., 2011b) verificou a segurança do uso deste fitocanabinoide. Trabalhos com experimentos *in vitro* mostraram que CBD não é tóxico para células. Estudos em humanos verificaram que o uso crônico não causa alterações em apetite, não causa catalepsia, não afeta parâmetros fisiológicos (batimentos cardíacos, pressão sanguínea, e temperatura corporal), não afeta a mobilidade gastrintestinal, não altera funções psicomotoras e não é psicotrópico. Uso crônico de doses até 1500 mg/dia são bem toleradas por humanos. O único efeito colateral evidenciado em humanos foi a possível ocorrência de sonolência (Bergamaschi et al., 2011b; Cunha et al., 1980; Maa e Figi, 2014). Em camundongos, foi observado que administração de CBD a fêmeas lactantes no primeiro dia de nascença pode reduzir a produção de espermatozoides pelos filhotes machos na fase adulta (Dalterioed e Ro-oij, 1986). Em relação a interações medicamentosas, estudos *in vitro* sugerem uma possível alteração no metabolismo hepático da droga ciclosporina, um agente imunossupressor (Jaeger et al., 1996). Como discutido acima, o THC pode ter ação ansiogênica em altas concentrações, sobretudo para indivíduos geneticamente sensíveis, que correspondem a cerca de 1% da população (Arendt et al., 2008; Stowkowy e Addington, 2013), mas este efeito é bloqueado por CBD, sobretudo quando a proporção CBD /THC é alta, como é o caso, por exemplo, do óleo de *Cannabis* utilizado por Charlotte, Anny e demais casos reportados nesta revisão. De qualquer modo, é importante notar que em roedores o uso diário de THC por 13 semanas ou por dois anos não causou nenhuma patologia ou toxicidade aguda ou crônica. Pelo contrário, os ratos que receberam THC por dois anos viveram mais tempo e tiveram significativamente menos incidência de tumores malignos e benignos do que animais não tratados (US-National-Toxicology-Program, 1996).

Causa enorme comoção as cenas mostradas em “Weed 2” e o drama de famílias que vão perdendo seus filhos para encefalopatias epiléticas, especialmente quando sabemos que em 1843 os potentes efeitos anticonvulsivantes do extrato de *Cannabis* já eram formalmente conhecidos pela ciência ocidental. O embargo científico imposto ao mundo pela proibição do uso medicinal da *Cannabis* desde 1937 causou desnecessárias perdas de vidas e devastadores sofrimentos. Fato que acabou forçando pessoas comuns a retomarem, contrariando as leis, seus direitos fundamentais de cuidar da sua saúde e do bem estar de seus familiares, buscando sempre, porém, estar a par das inúmeras informações já disponíveis na literatura científica - as quais parecem permanecer ignoradas pelas autoridades e por parte dos conselhos médicos do mundo. Conforme as informações revisadas aqui, este histórico e heroico movimento civil anti-obscurantista, ao qual estamos assistindo, está contribuindo também para o aprofun-

damento do entendimento científico da etiologia da epilepsia e do autismo, revelando novos caminhos para o desenvolvimento da ciência médica, para o resgate de vidas e para o alívio de sofrimentos severos.

Apêndice

Links para reportagens sobre uso de *Cannabis* na terapia de sintomas de autismo severo:

<https://www.youtube.com/watch?v=62eDqPmc7Wo>
<https://www.youtube.com/watch?v=mRUWWtTjHPE>
https://www.youtube.com/watch?v=Q0XVBYZjW_8
<https://www.youtube.com/watch?v=nwi--2aXhnU>
https://www.youtube.com/watch?v=_ZuUafvZ4to

Referências

- Akman, C.I. (2010). Nonconvulsive status epilepticus and continuous spike and slow wave of sleep in children. *Semin Pediatr Neurol* 17, 155-162.
- Al-Hayani, A.A. (2005). Anticonvulsant action of anandamide in an in vitro model of epilepsy. *Neurosciences (Riyadh)* 10, 205-209.
- Alger, B.E. (2006). Not too excited? Thank your endocannabinoids. *Neuron* 51, 393-395.
- Alger, B.E., and Kim, J. (2011). Supply and demand for endocannabinoids. *Trends Neurosci* 34, 304-315.
- Arendt, M., Mortensen, P.B., Rosenberg, R., Pedersen, C.B., and Waltoft, B.L. (2008). Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 65, 1269-1274.
- Ashton, C.H., and Moore, P.B. (2011). Endocannabinoid system dysfunction in mood and related disorders. *Acta Psychiatr Scand* 124, 250-261.
- Atsak, P., Hauer, D., Campolongo, P., Schelling, G., McGaugh, J.L., and Roozendaal, B. (2012). Glucocorticoids interact with the hippocampal endocannabinoid system in impairing retrieval of contextual fear memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 3504-3509.
- Atsak, P., Roozendaal, B., and Campolongo, P. (2011). Role of the endocannabinoid system in regulating glucocorticoid effects on memory for emotional experiences. *Neuroscience* 204, 104-116.
- Azad, S.C., Eder, M., Marsicano, G., Lutz, B., Zieglansberger, W., and Rammes, G. (2003). Activation of the cannabinoid receptor type 1 decreases glutamatergic and GABAergic synaptic transmission in the lateral amygdala of the mouse. *Learn Mem* 10, 116-128.
- Azad, S.C., Monory, K., Marsicano, G., Cravatt, B.F., Lutz, B., Zieglansberger, W., and Rammes, G. (2004). Circuitry for associative plasticity in the amygdala involves endocannabinoid signaling. *J Neurosci* 24, 9953-9961.
- Bacon, C., and Rappold, G.A. (2012). The distinct and overlapping phenotypic spectra of FOXP1 and FOXP2 in cognitive disorders. *Hum Genet* 131, 1687-1698.
- Baird, G., Robinson, R.O., Boyd, S., and Charman, T. (2006). Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Dev Med Child Neurol* 48, 604-608.
- Ballaban-Gil, K., and Tuchman, R. (2000). Epilepsy and epileptiform EEG: association with autism and language disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 6, 300-308.
- Banerjee, B.N., Sofia, R.D., Erikson, D., and Ivins, N.J. (1976). Toxicity of delta9-tetrahydrocannabinol (THC) administered subcutaneously for 13 days to female rabbits. *J Toxicol Environ Health* 1, 769-776.
- Bapat, S., and Galande, S. (2005). Association by guilt: identification of DLX5 as a target for MeCP2 provides a molecular link between genomic imprinting and Rett syndrome. *Bioessays* 27, 676-680.
- Beauvais, K., Biraben, A., Seigneuret, E., Saikali, S., and Scarabin, J.M. (2005). Subjective signs in premotor epilepsy: confirmation by stereo-electroencephalography. *Epileptic Disord* 7, 347-354.
- Berg, A.T., and Plioplys, S. (2012). Epilepsy and autism: is there a special relationship? *Epilepsy Behav* 23, 193-198.
- Berg, A.T., Plioplys, S., and Tuchman, R. (2011). Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: a community-based study. *J Child Neurol* 26, 540-547.
- Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H., Chagas, M.H., de Oliveira, D.C., De Martinis, B.S., Kapczinski, F., Quevedo, J., Roesler, R., Schroder, N., Nardi, A.E., et al. (2011a). Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naive social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 36, 1219-1226.
- Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H., Zuardi, A.W., and Crippa, J.A. (2011b). Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf* 6, 237-249.
- Betancur, C. (2010). Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res* 1380, 42-77.
- Blair, R.E., Deshpande, L.S., Sombati, S., Elphick, M.R., Martin, B.R., and DeLorenzo, R.J. (2009). Prolonged exposure to WIN55,212-2 causes downregulation of the CB1 receptor and the development of tolerance to its anticonvulsant effects in the hippocampal neuronal culture model of acquired epilepsy. *Neuropharmacology* 57, 208-218.
- Blair, R.E., Deshpande, L.S., Sombati, S., Falenski, K.W., Martin, B.R., and DeLorenzo, R.J. (2006). Activation of the cannabinoid type-1 receptor mediates the anticonvulsant properties of cannabinoids in the hippocampal neuronal culture models of acquired epilepsy and status epilepticus. *J Pharmacol Exp Ther* 317, 1072-1078.
- Bojnik, E., Turunc, E., Armagan, G., Kanit, L., Benyhe, S., Yalcin, A., and Borsodi, A. (2011). Changes in the cannabinoid (CB1) receptor expression level and G-protein activation in kainic acid induced seizures. *Epilepsy Res* 99, 64-68.
- Bolton, P.F., Carcani-Rathwell, I., Hutton, J., Goode, S., Howlin, P., and Rutter, M. (2011). Epilepsy in autism: features and correlates. *Br J Psychiatry* 198, 289-294.
- Bowles, N.P., Hill, M.N., Bhagat, S.M., Karatsoreos, I.N., Hillard, C.J., and McEwen, B.S. (2011). Chronic, noninvasive glucocorticoid administration suppresses limbic endocannabinoid signaling in mice. *Neuroscience* 204, 83-89.
- Braida, D., Pegorini, S., Arcidiacono, M.V., Consalez, G.G., Croci, L., and Sala, M. (2003). Post-ischemic treatment with cannabidiol prevents electroencephalographic flattening, hyperlocomotion and neuronal injury in gerbils. *Neurosci Lett* 346, 61-64.
- Brooks-Kayal, A. (2010). Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms? *Brain Dev* 32, 731-738.
- Busquets-Garcia, A., Gomis-Gonzalez, M., Guegan, T., Agustin-Pavon, C., Pastor, A., Mato, S., Perez-Samartin, A., Matute, C., de la Torre, R., Dierssen, M., et al. (2013). Targeting the endocannabinoid system in the treatment of fragile X syndrome. *Nat Med* 19, 603-607.
- Buxbaum, J.D. (2009). Multiple rare variants in the etiology of autism spectrum disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 11, 35-43.
- Cakil, D., Yildirim, M., Ayyildiz, M., and Agar, E. (2010). The effect of co-administration of the NMDA blocker with agonist and antagonist of CB1-receptor on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsy Res* 93, 128-137.
- Campolongo, P., Roozendaal, B., Trezza, V., Hauer, D., Schelling, G., McGaugh, J.L., and Cuomo, V. (2009). Endocannabinoids in the rat basolateral amygdala enhance memory consolidation and enable glucocorticoid modulation of memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 4888-4893.
- Campos, A.C., and Guimaraes, F.S. (2008). Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl)* 199, 223-230.

- Campos, A.C., Moreira, F.A., Gomes, F.V., Del Bel, E.A., and Guimaraes, F.S. (2012). Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philus Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367, 3364-3378.
- Carlini, E.A. (2004). The good and the bad effects of (-) trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) on humans. *Toxicol* 44, 461-467.
- Carlini, E.A., and Cunha, J.M. (1981). Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol* 21, 417S-427S.
- Carmant, L., Carrazana, E., Kramer, U., Helmers, S.L., Holmes, G.L., Black, P.M., and Mikati, M.A. (1996). Pharyngeal dysesthesia as an aura in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 37, 911-913.
- Carod, F.J., Prats, J.M., Garaizar, C., and Zuazo, E. (1995). [Clinical-radiological evaluation of infantile autism and epileptic syndromes associated with autism]. *Rev Neurol* 23, 1203-1207.
- Chakrabarti, B., Kent, L., Suckling, J., Bullmore, E., and Baron-Cohen, S. (2006). Variations in the human cannabinoid receptor (CNR1) gene modulate striatal responses to happy faces. *Eur J Neurosci* 23, 1944-1948.
- Chemin, J., Monteil, A., Perez-Reyes, E., Nargeot, J., and Lory, P. (2001). Direct inhibition of T-type calcium channels by the endogenous cannabinoid anandamide. *EMBO J* 20, 7033-7040.
- Chez, M.G., Chang, M., Krasne, V., Coughlan, C., Kominsky, M., and Schwartz, A. (2006). Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav* 8, 267-271.
- Chu, C.C., Huang, C.C., Fang, W., Chu, N.S., Pang, C.Y., and Wei, Y.H. (1997). Peripheral neuropathy in mitochondrial encephalomyopathies. *Eur Neurol* 37, 110-115.
- Cilio, M.R., Thiele, E.A., and Devinsky, O. (2014). The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia*.
- Citraro, R., Russo, E., Ngomba, R.T., Nicoletti, F., Scicchitano, F., Whalley, B.J., Calignano, A., and De Sarro, G. (2013). CB1 agonists, locally applied to the cortico-thalamic circuit of rats with genetic absence epilepsy, reduce epileptic manifestations. *Epilepsy Res* 106, 74-82.
- Citraro, R., Russo, E., Scicchitano, F., van Rijn, C.M., Cosco, D., Avagliano, C., Russo, R., D'Agostino, G., Petrosino, S., Guida, F., et al. (2012). Antiepileptic action of N-palmitoylethanolamine through CB1 and PPAR-alpha receptor activation in a genetic model of absence epilepsy. *Neuropharmacology* 69, 115-126.
- Coddington, E., Lewis, C., Rose, J.D., and Moore, F.L. (2007). Endocannabinoids mediate the effects of acute stress and corticosterone on sex behavior. *Endocrinology* 148, 493-500.
- Coiret, G., Ster, J., Grewe, B., Wendling, F., Helmchen, F., Gerber, U., and Benquet, P. (2012). Neuron to astrocyte communication via cannabinoid receptors is necessary for sustained epileptiform activity in rat hippocampus. *PLoS One* 7, e37320.
- Consroe, P., Martin, P., and Eisenstein, D. (1977). Anticonvulsant drug antagonism of delta9tetrahydrocannabinol-induced seizures in rabbits. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 16, 1-13.
- Consroe, P.J., B.; Laird, H. and Reinking, J. (1976). Anticonvulsant-convisant effects of delta-9- tetrahydrocannabinol. In the therapeutic potential of marijuana, S.a.S. Cohen, R, ed. (New York, Plenum), p. 363.
- Costa, B., Giagnoni, G., Franke, C., Trovato, A.E., and Colleoni, M. (2004). Vanilloid TRPV1 receptor mediates the antihyperalgesic effect of the nonpsychoactive cannabinoid, cannabidiol, in a rat model of acute inflammation. *Br J Pharmacol* 143, 247-250.
- Court, W.E. (1985). A history of herbal medicine. *Pharm Hist (Lond)* 15, 6-8.
- Crippa, J.A., Derenusson, G.N., Ferrari, T.B., Wichert-Ana, L., Duran, F.L., Martin-Santos, R., Simoes, M.V., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Atakan, Z., et al. (2010). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol* 25, 121-130.
- Crowe, M.S., Nass, S.R., Gabella, K.M., and Kinsey, S.G. (2014). The endocannabinoid system modulates stress, emotionality, and inflammation. *Brain Behav Immun*.
- Cunha, J.M., Carlini, E.A., Pereira, A.E., Ramos, O.L., Pimentel, C., Gagliardi, R., Sanvito, W.L., Lander, N., and Mechoulam, R. (1980). Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 21, 175-185.
- Daisy, S., Mohammad, Q.D., Alam, B., Hoque, A., Haque, B., Rahman, K.M., and Khan, S.U. (2010). Epilepsy and abnormal electroencephalogram in children with autism spectrum disorder. *Mymensingh Med J* 19, 264-266.
- Dalterio, S.L., and deRoos, D.G. (1986). Maternal cannabinoid exposure. Effects on spermatogenesis in male offspring. *Int J Androl* 9, 250-258.
- Depienne, C., Trouillard, O., Saint-Martin, C., Gourfinkel-An, I., Bouteiller, D., Carpentier, W., Keren, B., Abert, B., Gautier, A., Baulac, S., et al. (2009). Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet* 46, 183-191.
- Deshpande, L.S., and DeLorenzo, R.J. (2010). Acetaminophen inhibits status epilepticus in cultured hippocampal neurons. *Neuroreport* 22, 15-18.
- Deshpande, L.S., Sombati, S., Blair, R.E., Carter, D.S., Martin, B.R., and DeLorenzo, R.J. (2007). Cannabinoid CB1 receptor antagonists cause status epilepticus-like activity in the hippocampal neuronal culture model of acquired epilepsy. *Neurosci Lett* 411, 11-16.
- Devinsky, O., Cilio, M.R., Cross, H., Fernandez-Ruiz, J., French, J., Hill, C., Katz, R., Di Marzo, V., Jutras-Aswad, D., Notcutt, W.G., et al. (2014). Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*.
- Di, S., Boudaba, C., Popescu, I.R., Weng, F.J., Harris, C., Marcheselli, V.L., Bazan, N.G., and Tasker, J.G. (2005). Activity-dependent release and actions of endocannabinoids in the rat hypothalamic supraoptic nucleus. *J Physiol* 569, 751-760.
- Di, S., Malcher-Lopes, R., Halmos, K.C., and Tasker, J.G. (2003). Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *J Neurosci* 23, 4850-4857.
- Dubreucq, S., Kambire, S., Conforzi, M., Metna-Laurent, M., Cannich, A., Soria-Gomez, E., Richard, E., Marsicano, G., and Chaouloff, F. (2011). Cannabinoid type 1 receptors located on single-minded 1-expressing neurons control emotional behaviors. *Neuroscience* 204, 230-244.
- Duffy, F.H., and Als, H. (2012). A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neuro-typical controls - a large case control study. *BMC Med* 10, 64.
- Duffy, F.H., Eksioğlu, Y.Z., Rotenberg, A., Madsen, J.R., Shankardass, A., and Als, H. (2013a). The frequency modulated auditory evoked response (FMAER), a technical advance for study of childhood language disorders: cortical source localization and selected case studies. *BMC Neurol* 13, 12.
- Duffy, F.H., Shankardass, A., McAnulty, G.B., and Als, H. (2013b). The relationship of Asperger's syndrome to autism: a preliminary EEG coherence study. *BMC Med* 11, 175.
- Duffy, F.H., Shankardass, A., McAnulty, G.B., Eksioğlu, Y.Z., Coulter, D., Rotenberg, A., and Als, H. (2014). Corticosteroid therapy in regressive autism: a retrospective study of effects on the Frequency Modulated Auditory Evoked Response (FMAER), language, and behavior. *BMC Neurol* 14, 70.
- Elia, M., Musumeci, S.A., Ferri, R., and Bergonzi, P. (1995). Clinical and neurophysiological aspects of epilepsy in subjects with autism and mental retardation. *Am J Ment Retard* 100, 6-16.
- Erickson, J.C., Clapp, L.E., Ford, G., and Jabbari, B. (2006). Somatosensory auras in refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 47, 202-206.

- Falenski, K.W., Blair, R.E., Sim-Selley, L.J., Martin, B.R., and DeLorenzo, R.J. (2007). Status epilepticus causes a long-lasting redistribution of hippocampal cannabinoid type 1 receptor expression and function in the rat pilocarpine model of acquired epilepsy. *Neuroscience* 146, 1232-1244.
- Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., and Engel, J., Jr. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46, 470-472.
- Fleischmann, A.F., C. (2012). *Carly's Voice - Breaking Through Autism*, 1 edn (New York - NY, Touchstone).
- Foldy, C., Malenka, R.C., and Sudhof, T.C. (2013). Autism-associated neuroligin-3 mutations commonly disrupt tonic endocannabinoid signaling. *Neuron* 78, 498-509.
- Gabis, L., Pomeroy, J., and Andriola, M.R. (2005). Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav* 7, 652-656.
- Ghiasvand, M., Rezayof, A., Zarrindast, M.R., and Ahmadi, S. (2011). Activation of cannabinoid CB1 receptors in the central amygdala impairs inhibitory avoidance memory consolidation via NMDA receptors. *Neurobiol Learn Mem* 96, 333-338.
- Giuffrida, A., and Piomelli, D. (2000). The endocannabinoid system: a physiological perspective on its role in psychomotor control. *Chem Phys Lipids* 108, 151-158.
- Giuffrida, A., Rodriguez de Fonseca, F., Nava, F., Loubet-Lescoulie, P., and Piomelli, D. (2000). Elevated circulating levels of anandamide after administration of the transport inhibitor, AM404. *Eur J Pharmacol* 408, 161-168.
- Golla, S., and Sweeney, J.A. (2014). Corticosteroid therapy in regressive autism: Preliminary findings from a retrospective study. *BMC Med* 12, 79.
- Gunduz-Cinar, O., MacPherson, K.P., Cinar, R., Gamble-George, J., Sugden, K., Williams, B., Godlewski, G., Ramikie, T.S., Gorka, A.X., Alapafuja, S.O., et al. (2012). Convergent translational evidence of a role for anandamide in amygdala-mediated fear extinction, threat processing and stress-reactivity. *Mol Psychiatry* 18, 813-823.
- Haller, J., Varga, B., Ledent, C., Barna, I., and Freund, T.F. (2004). Context-dependent effects of CB1 cannabinoid gene disruption on anxiety-like and social behaviour in mice. *Eur J Neurosci* 19, 1906-1912.
- Hess, C.W. (1989). [Non-epileptic impaired consciousness in neurologic diseases]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 78, 808-811.
- Hessel, E.V., van Lith, H.A., Wolterink-Donselaar, I.G., de Wit, M., Hendrickx, D.A., Kas, M.J., and de Graan, P.N. (2012). Mapping an X-linked locus that influences heat-induced febrile seizures in mice. *Epilepsia* 53, 1399-1410.
- Hill, M.N., and Gorzalka, B.B. (2009). The endocannabinoid system and the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 8, 451-458.
- Hill, M.N., Ho, W.S., Meier, S.E., Gorzalka, B.B., and Hillard, C.J. (2005). Chronic corticosterone treatment increases the endocannabinoid 2-arachidonylethanolamide in the rat amygdala. *Eur J Pharmacol* 528, 99-102.
- Hill, M.N., Karatsoreos, I.N., Hillard, C.J., and McEwen, B.S. (2010). Rapid elevations in limbic endocannabinoid content by glucocorticoid hormones in vivo. *Psychoneuroendocrinology* 35, 1333-1338.
- Hill, M.N., McLaughlin, R.J., Pan, B., Fitzgerald, M.L., Roberts, C.J., Lee, T.T., Karatsoreos, I.N., Mackie, K., Vau, V., Pickel, V.M., et al. (2011). Recruitment of prefrontal cortical endocannabinoid signaling by glucocorticoids contributes to termination of the stress response. *J Neurosci* 31, 10506-10515.
- Hill, T.D., Cascio, M.G., Romano, B., Duncan, M., Pertwee, R.G., Williams, C.M., Whalley, B.J., and Hill, A.J. (2013). Cannabidiol-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism. *Br J Pharmacol* 170, 679-692.
- Hillard, C.J. (2000). Biochemistry and pharmacology of the endocannabinoids arachidonylethanolamide and 2-arachidonylethanolamide. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 61, 3-18.
- Hogestatt, E.D., Jonsson, B.A., Ermund, A., Andersson, D.A., Bjork, H., Alexander, J.P., Cravatt, B.F., Basbaum, A.I., and Zygmunt, P.M. (2005). Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acetylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 280, 31405-31412.
- Hughes, J.R., and Melyn, M. (2005). EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci* 36, 15-20.
- Jaeger, W., Benet, L.Z., and Bornheim, L.M. (1996). Inhibition of cyclosporine and tetrahydrocannabinol metabolism by cannabidiol in mouse and human microsomes. *Xenobiotica* 26, 275-284.
- Jung, K.M., Sepers, M., Henstridge, C.M., Lassalle, O., Neuhofer, D., Martin, H., Ginger, M., Frick, A., DiPatrizio, N.V., Mackie, K., et al. (2012). Uncoupling of the endocannabinoid signalling complex in a mouse model of fragile X syndrome. *Nat Commun* 3, 1080.
- Kagan-Kushnir, T., Roberts, S.W., and Snead, O.C., 3rd (2005). Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: evidence-based guideline. *J Child Neurol* 20, 197-206.
- Kalant, H. (2001). Medicinal use of cannabis: history and current status. *Pain Res Manag* 6, 80-91.
- Karler, R., and Turkkanis, S.A. (1978). Cannabis and epilepsy. *Adv Biosci* 22-23, 619-641.
- Katona, I., and Freund, T.F. (2012). Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci* 35, 529-558.
- Kerr, D.M., Downey, L., Conboy, M., Finn, D.P., and Roche, M. (2013). Alterations in the endocannabinoid system in the rat valproic acid model of autism. *Behav Brain Res* 249, 124-132.
- Korff, C.M., and Scheffer, I.E. (2013). Epilepsy classification: a cycle of evolution and revolution. *Curr Opin Neurol* 26, 163-167.
- Kow, R.L., Jiang, K., Naydenov, A.V., Le, J.H., Stella, N., and Nathanson, N.M. (2014). Modulation of pilocarpine-induced seizures by cannabinoid receptor 1. *PLoS One* 9, e95922.
- Kozan, R., Ayyildiz, M., and Agar, E. (2009). The effects of intracerebroventricular AM-251, a CB1-receptor antagonist, and ACEA, a CB1-receptor agonist, on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsia* 50, 1760-1767.
- Kulisch, C., and Albrecht, D. (2012). Effects of single swim stress on changes in TRPV1-mediated plasticity in the amygdala. *Behav Brain Res* 236, 344-349.
- Lara-Celador, I., Castro-Ortega, L., Alvarez, A., Goni-de-Cerio, F., Lacalle, J., and Hilario, E. (2012). Endocannabinoids reduce cerebral damage after hypoxic-ischemic injury in perinatal rats. *Brain Res* 1474, 91-99.
- Larsson, P.G., Bakke, K.A., Bjornaes, H., Heminghyt, E., Rytter, E., Brager-Larsen, L., and Eriksson, A.S. (2012). The effect of levetiracetam on focal nocturnal epileptiform activity during sleep--a placebo-controlled double-blind cross-over study. *Epilepsy Behav* 24, 44-48.
- Lavolette, S.R., and Grace, A.A. (2006). Cannabinoids Potentiate Emotional Learning Plasticity in Neurons of the Medial Prefrontal Cortex through Basolateral Amygdala Inputs. *J Neurosci* 26, 6458-6468.
- Lesca, G., Rudolf, G., Labalme, A., Hirsch, E., Arzimanoglou, A., Genton, P., Motte, J., de Saint Martin, A., Valenti, M.P., Boulay, C., et al. (2012). Epileptic encephalopathies of the Landau-

- Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia* 53, 1526-1538.
- Leweke, F.M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C.W., Hoyer, C., Klosterkotter, J., Hellmich, M., and Koethe, D. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2, e94.
- Li, B.M., Liu, X.R., Yi, Y.H., Deng, Y.H., Su, T., Zou, X., and Liao, W.P. (2011). Autism in Dravet syndrome: prevalence, features, and relationship to the clinical characteristics of epilepsy and mental retardation. *Epilepsy Behav* 21, 291-295.
- Lightbody, A.A., and Reiss, A.L. (2009). Gene, brain, and behavior relationships in fragile X syndrome: evidence from neuroimaging studies. *Dev Disabil Res Rev* 15, 343-352.
- Lin, H.C., Mao, S.C., Su, C.L., and Gean, P.W. (2009). The role of prefrontal cortex CB1 receptors in the modulation of fear memory. *Cereb Cortex* 19, 165-175.
- Lorenz, R. (2004). On the application of cannabis in paediatrics and epileptology. *Neuro Endocrinol Lett* 25, 40-44.
- Lory, P., and Chemin, J. (2007). Towards the discovery of novel T-type calcium channel blockers. *Expert Opin Ther Targets* 11, 717-722.
- Luders, H.O., Amina, S., Baumgartner, C., Benbadis, S., Bermeo-Ovalle, A., Devereaux, M., Diehl, B., Edwards, J., Baca-Vaca, G.F., Hamer, H., et al. (2012). Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia* 53, 405-411.
- Lutz, B. (2004). On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. *Biochem Pharmacol* 68, 1691-1698.
- Maa, E., and Figi, P. (2014). The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*.
- Mader, E.C., Jr., Villemarette-Pittman, N.R., Kashirny, S.V., Santana-Gould, L., and Olejniczak, P.W. (2012). Typical Spike-and-Wave Activity in Hypoxic-Ischemic Brain Injury and its Implications for Classifying Nonconvulsive Status Epilepticus. *Clin Med Insights Case Rep* 5, 99-106.
- Malcher-Lopes, R., and Buzzi, M. (2009). Glucocorticoid-regulated crosstalk between arachidonic acid and endocannabinoid biochemical pathways coordinates cognitive-, neuroimmune-, and energy homeostasis-related adaptations to stress. *Vitam Horm* 81, 263-313.
- Malcher-Lopes, R., Di, S., Marcheselli, V.S., Weng, F.J., Stuart, C.T., Bazan, N.G., and Tasker, J.G. (2006). Opposing crosstalk between leptin and glucocorticoids rapidly modulates synaptic excitation via endocannabinoid release. *J Neurosci* 26, 6643-6650.
- Malcher-Lopes, R., Franco, A., and Tasker, J.G. (2008). Glucocorticoids shift arachidonic acid metabolism toward endocannabinoid synthesis: a non-genomic anti-inflammatory switch. *Eur J Pharmacol* 583, 322-339.
- Malcher-Lopes, R., and Ribeiro, S. (2007). Maconha, cérebro e Saúde (Rio de Janeiro - RJ, Vieira & Lent).
- Mantovani, J.F. (2000). Autistic regression and Landau-Kleffner syndrome: progress or confusion? *Dev Med Child Neurol* 42, 349-353.
- Marco, E.M., and Laviola, G. (2011). The endocannabinoid system in the regulation of emotions throughout lifespan: a discussion on therapeutic perspectives. *J Psychopharmacol* 26, 150-163.
- Marco, E.M., and Viveros, M.P. (2009). The critical role of the endocannabinoid system in emotional homeostasis: avoiding excess and deficiencies. *Mini Rev Med Chem* 9, 1407-1415.
- Mari, F., Azimonti, S., Bertani, I., Bolognese, F., Colombo, E., Caselli, R., Scala, E., Longo, I., Grosso, S., Pescucci, C., et al. (2005). CDKL5 belongs to the same molecular pathway of MeCP2 and it is responsible for the early-onset seizure variant of Rett syndrome. *Hum Mol Genet* 14, 1935-1946.
- Markram, H., Rinaldi, T., and Markram, K. (2007). The intense world syndrome--an alternative hypothesis for autism. *Front Neurosci* 1, 77-96.
- Markram, K., Rinaldi, T., La Mendola, D., Sandi, C., and Markram, H. (2008). Abnormal fear conditioning and amygdala processing in an animal model of autism. *Neuropsychopharmacology* 33, 901-912.
- Marsicano, G., and Lafenetre, P. (2009). Roles of the endocannabinoid system in learning and memory. *Curr Top Behav Neurosci* 1, 201-230.
- Marsicano, G., Wotjak, C.T., Azad, S.C., Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M.G., Hermann, H., Tang, J., Hofmann, C., Zieglansberger, W., et al. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 418, 530-534.
- Mechoulam, R., Spatz, M., and Shohami, E. (2002). Endocannabinoids and neuroprotection. *Sci STKE* 2002, re5.
- Millichap, J.J., Koh, S., Laux, L.C., and Nordli, D.R., Jr. (2009). Child Neurology: Dravet syndrome: when to suspect the diagnosis. *Neurology* 73, e59-62.
- Money, M. (2000). Shamanism and complementary therapy. *Complement Ther Nurs Midwifery* 6, 207-212.
- Monory, K., Massa, E., Egertova, M., Eder, M., Blaudzun, H., Westenbroek, R., Kelsch, W., Jacob, W., Marsch, R., Ekker, M., et al. (2006). The endocannabinoid system controls key epileptogenic circuits in the hippocampus. *Neuron* 51, 455-466.
- Morena, M., and Campolongo, P. (2014). The endocannabinoid system: An emotional buffer in the modulation of memory function. *Neurobiol Learn Mem* 112C, 30-43.
- Munoz-Yunta, J.A., Palau-Baduell, M., Salvado-Salvado, B., Valls-Santassusana, A., Rosendo-Moreno, N., Clófent-Torrento, M., and Machado, F. (2008). [Autism, epilepsy and genetics]. *Rev Neurol* 46 Suppl 1, S71-77.
- Murillo-Rodríguez, E., Poot-Ake, A., Arias-Carrion, O., Pacheco-Pantoja, E., Fuente-Ortegon Ade, L., and Arankowsky-Sandoval, G. (2011). The emerging role of the endocannabinoid system in the sleep-wake cycle modulation. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 11, 189-196.
- Naderi, N., Ahmad-Molaei, L., Mazar-Atabaki, A., Ronaghi, A., Shirazizand, Z., Motiei-Langroudi, S.M., and Eshlahkar, S. (2011). L-type calcium channel mediates anticonvulsant effect of cannabinoids in acute and chronic murine models of seizure. *Neurochem Res* 37, 279-287.
- Naderi, N., Aziz Ahari, F., Shafaghi, B., Najarkolaei, A.H., and Motamedi, F. (2008). Evaluation of interactions between cannabinoid compounds and diazepam in electroshock-induced seizure model in mice. *J Neural Transm* 115, 1501-1511.
- Namazi, S., Borhani-Haghighi, A., and Karimzadeh, I. (2011). Adverse reactions to antiepileptic drugs in epileptic outpatients: a cross-sectional study in Iran. *Clin Neuropharmacol* 34, 79-83.
- Ottani, A., Leone, S., Sandrini, M., Ferrari, A., and Bertolini, A. (2006). The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 531, 280-281.
- Palkovits, M., Harvey-White, J., Liu, J., Kovacs, Z.S., Bobest, M., Lovas, G., Bago, A.G., and Kunos, G. (2008). Regional distribution and effects of postmortal delay on endocannabinoid content of the human brain. *Neuroscience* 152, 1032-1039.
- Panikashvili, D., Simeonidou, C., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Breuer, A., Mechoulam, R., and Shohami, E. (2001). An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature* 413, 527-531.
- Parolaro, D., Realini, N., Viganò, D., Guidali, C., and Rubino, T. (2010). The endocannabinoid system and psychiatric disorders. *Exp Neurol* 224, 3-14.
- Pelliccia, A.G., G.; Romano, A.; Crocchiolo, P. (2005). Treatment with cbd in oily solution of drug-resistant. Paediatric epilepsies. In International Association for Cannabis as Medicine 3rd Conference on Cannabinoids in Medicine (Leiden, The

- Netherlands, International Association for Cannabis as Medicine), pp. 14.
- Penagarikano, O., Mulle, J.G., and Warren, S.T. (2007). The pathophysiology of fragile x syndrome. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 8, 109-129.
- Perez-Reyes, M., and Wingfield, M. (1974). Letter: Cannabidiol and electroencephalographic epileptic activity. *JAMA* 230, 1635.
- Pertwee, R. (2005a). Cannabidiol as a potential medicine. In *Cannabinoids as Therapeutics*, R. Mechoulam, ed. (Basel - Boston - Berlin, Die Deutsche Bibliothek), pp. 47-66.
- Pertwee, R.G. (2005b). Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*, 1-51.
- Pertwee, R.G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol* 153, 199-215.
- Pfeiffer, B.E., and Huber, K.M. (2009). The state of synapses in fragile X syndrome. *Neuroscientist* 15, 549-567.
- Polsek, D., Jagatic, T., Cepanec, M., Hof, P.R., and Simic, G. (2011). Recent Developments in Neuropathology of Autism Spectrum Disorders. *Transl Neurosci* 2, 256-264.
- Porter, B.E., and Jacobson, C. (2013). Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 29, 574-577.
- Puente, N., Cui, Y., Lassalle, O., Lafourcade, M., Georges, F., Venance, L., Grandes, P., and Manzoni, O.J. (2011). Polymodal activation of the endocannabinoid system in the extended amygdala. *Nat Neurosci* 14, 1542-1547.
- Qin, N., Neep, M.P., Liu, Y., Hutchinson, T.L., Lubin, M.L., and Flores, C.M. (2008). TRPV2 is activated by cannabidiol and mediates CGRP release in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci* 28, 6231-6238.
- Ramanathan, S., Woodroffe, A., Flodman, P.L., Mays, L.Z., Hanouni, M., Modahl, C.B., Steinberg-Epstein, R., Bocian, M.E., Spence, M.A., and Smith, M. (2004). A case of autism with an interstitial deletion on 4q leading to hemizyosity for genes encoding for glutamine and glycine neurotransmitter receptor sub-units (AMPA 2, GLRA3, GLRB) and neuropeptide receptors NPY1R, NPY5R. *BMC Med Genet* 5, 10.
- Ribeiro, A., Ferraz-de-Paula, V., Pinheiro, M.L., Vitoretti, L.B., Mariano-Souza, D.P., Quinteiro-Filho, W.M., Akamine, A.T., Almeida, V.I., Quevedo, J., Dal-Pizzol, F., et al. (2012). Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor. *Eur J Pharmacol* 678, 78-85.
- Ridaura-Ruiz, L., Quinteros-Borgarello, M., Berini-Aytes, L., and Gay-Escoda, C. (2009). Fragile X-syndrome: literature review and report of two cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14, e434-439.
- Rinaldi, T., Perrodin, C., and Markram, H. (2008). Hyper-connectivity and hyper-plasticity in the medial prefrontal cortex in the valproic Acid animal model of autism. *Front Neural Circuits* 2, 4.
- Robson, P. (2005). Human studies of cannabinoids and medicinal cannabis. *Handb Exp Pharmacol*, 719-756.
- Roche, M., Johnston, P., Mhuircheartaigh, O.N., Olango, W.M., Mackie, K., and Finn, D.P. (2009). Effects of intra-basolateral amygdala administration of rimonabant on nociceptive behaviour and neuronal activity in the presence or absence of contextual fear. *Eur J Pain* 14, 487-495.
- Ross, H.R., Napier, I., and Connor, M. (2008). Inhibition of recombinant human T-type calcium channels by Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *J Biol Chem* 283, 16124-16134.
- Rossi, L.N., Mumenthaler, M., and Vassella, F. (1980). Complicated migraine (migraine accompagnée) in children. Clinical characteristics and course in 40 personal cases. *Neuropadiatrie* 11, 27-35.
- Salanova, V., Andermann, F., Rasmussen, T., Olivier, A., and Quesney, L.F. (1995). Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* 118 (Pt 3), 607-627.
- Schaefer, G.B., and Mendelsohn, N.J. (2008). Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders. *Genet Med* 10, 301-305.
- Scheffer, I.E., Wallace, R., Mulley, J.C., and Berkovic, S.F. (2001). Clinical and molecular genetics of myoclonic-astatic epilepsy and severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Brain Dev* 23, 732-735.
- Schier, A.R., Ribeiro, N.P., Silva, A.C., Hallak, J.E., Crippa, J.A., Nardi, A.E., and Zuardi, A.W. (2012). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. *Rev Bras Psiquiatr* 34 Suppl 1, S104-110.
- Schmid, P.C., Krebsbach, R.J., Perry, S.R., Dettmer, T.M., Maasson, J.L., and Schmid, H.H. (1995). Occurrence and postmortem generation of anandamide and other long-chain N-acyl ethanolamines in mammalian brain. *FEBS Lett* 375, 117-120.
- Schubart, C.D., Sommer, I.E., van Gastel, W.A., Goetgebuuer, R.L., Kahn, R.S., and Boks, M.P. (2011). Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res* 130, 216-221.
- Selmer, K.K., Lund, C., Brandal, K., Undlien, D.E., and Brodtkorb, E. (2009). SCN1A mutation screening in adult patients with Lennox-Gastaut syndrome features. *Epilepsy Behav* 16, 555-557.
- Sharir, H., and Abood, M.E. (2010). Pharmacological characterization of GPR55, a putative cannabinoid receptor. *Pharmacol Ther* 126, 301-313.
- Sheikhani, A., Behnam, H., Mohammadi, M.R., Noroozian, M., and Mohammadi, M. (2010). Detection of abnormalities for diagnosing of children with autism disorders using of quantitative electroencephalography analysis. *J Med Syst* 36, 957-963.
- Shenoy, S., Arnold, S., and Chatila, T. (2000). Response to steroid therapy in autism secondary to autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Pediatr* 136, 682-687.
- Sherr, E.H. (2003). The ARX story (epilepsy, mental retardation, autism, and cerebral malformations): one gene leads to many phenotypes. *Curr Opin Pediatr* 15, 567-571.
- Shi, X., Yasumoto, S., Kurahashi, H., Nakagawa, E., Fukasawa, T., Uchiya, S., and Hirose, S. (2012). Clinical spectrum of SCN2A mutations. *Brain Dev* 34, 541-545.
- Shorvon, S., and Walker, M. (2005). Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 46 Suppl 9, 73-79.
- Silva, G.T., Le Be, J.V., Riachi, I., Rinaldi, T., Markram, K., and Markram, H. (2009). Enhanced long-term microcircuit plasticity in the valproic Acid animal model of autism. *Front Synaptic Neurosci* 1, 1.
- Sinclair, D.B., and Snyder, T.J. (2005). Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol* 32, 300-306.
- Sofia, R.D., Solomon, T.A., and Barry, H., 3rd (1976). Anticonvulsant activity of delta9-tetrahydrocannabinol compared with three other drugs. *Eur J Pharmacol* 35, 7-16.
- Stefanatos, G.A., Grover, W., and Geller, E. (1995). Case study: corticosteroid treatment of language regression in pervasive developmental disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34, 1107-1111.
- Stefanatos, G.A., Kinsbourne, M., and Wasserstein, J. (2002). Acquired epileptiform aphasia: a dimensional view of Landau-Kleffner syndrome and the relation to regressive autistic spectrum disorders. *Child Neuropsychol* 8, 195-228.
- Stowkowy, J., and Addington, J. (2013). Predictors of a clinical high risk status among individuals with a family history of psychosis. *Schizophr Res* 147, 281-286.
- Sun, H., Zhang, Y., Liu, X., Ma, X., Yang, Z., Qin, J., Jiang, Y., Qi, Y., and

- Wu, X. (2010). Analysis of SCN1A mutation and parental origin in patients with Dravet syndrome. *J Hum Genet* 55, 421-427.
- Tan, H., Lauzon, N.M., Bishop, S.F., Bechard, M.A., and Laviolette, S.R. (2009). Integrated cannabinoid CB1 receptor transmission within the amygdala-prefrontal cortical pathway modulates neuronal plasticity and emotional memory encoding. *Cereb Cortex* 20, 1486-1496.
- Tan, H., Lauzon, N.M., Bishop, S.F., Chi, N., Bechard, M., and Laviolette, S.R. (2011). Cannabinoid transmission in the basolateral amygdala modulates fear memory formation via functional inputs to the prelimbic cortex. *J Neurosci* 31, 5300-5312.
- Tasker, J.G., Di, S., and Malcher-Lopes, R. (2005). Rapid central corticosteroid effects: evidence for membrane glucocorticoid receptors in the brain. *Integr Comp Biol* 45, 665-671.
- Tasker, J.G., Di, S., and Malcher-Lopes, R. (2006). Mini-review: rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. *Endocrinology* 147, 5549-5556.
- Telegina, A.A. (1981). [Pseudo-sensations in seizures as a symptom of subcortical epilepsy]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 81, 831-835.
- Thomas, A., Baillie, G.L., Phillips, A.M., Razdan, R.K., Ross, R.A., and Pertwee, R.G. (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol* 150, 613-623.
- Trezza, V., Damsteegt, R., Manduca, A., Petrosino, S., Van Kerkhof, L.W., Pasterkamp, R.J., Zhou, Y., Campolongo, P., Cuomo, V., Di Marzo, V., et al. (2012). Endocannabinoids in amygdala and nucleus accumbens mediate social play reward in adolescent rats. *J Neurosci* 32, 14899-14908.
- Tsiouris, J.A., and Brown, W.T. (2004). Neuropsychiatric symptoms of fragile X syndrome: pathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs* 18, 687-703.
- Tsuru, T., Mori, M., Mizuguchi, M., and Momoi, M.Y. (2000). Effects of high-dose intravenous corticosteroid therapy in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 22, 145-147.
- Tuchman, R., Cuccaro, M., and Alessandri, M. (2010). Autism and epilepsy: historical perspective. *Brain Dev* 32, 709-718.
- Turkkanis, S.A., and Karler, R. (1981). Electrophysiologic properties of the cannabinoids. *J Clin Pharmacol* 21, 449S-463S.
- Twardowschy, A., Castiblanco-Urbina, M.A., Uribe-Marino, A., Biagioni, A.F., Salgado-Rohner, C.J., Crippa, J.A., and Coimbra, N.C. (2013). The role of 5-HT1A receptors in the anti-aversive effects of cannabidiol on panic attack-like behaviors evoked in the presence of the wild snake *Epicrates cenchria crassus* (Reptilia, Boidae). *J Psychopharmacol* 27, 1149-1159.
- Umathe, S.N., Manna, S.S., Utturwar, K.S., and Jain, N.S. (2009). Endocannabinoids mediate anxiolytic-like effect of acetaminophen via CB1 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33, 1191-1199.
- Uribe-Marino, A., Francisco, A., Castiblanco-Urbina, M.A., Twardowschy, A., Salgado-Rohner, C.J., Crippa, J.A., Hallak, J.E., Zuardi, A.W., and Coimbra, N.C. (2011). Anti-aversive effects of cannabidiol on innate fear-induced behaviors evoked by an ethological model of panic attacks based on a prey vs the wild snake *Epicrates cenchria crassus* confrontation paradigm. *Neuropsychopharmacology* 37, 412-421.
- US-National-Toxicology-Program (1996). NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1-Trans-Delta(9)-Tetrahydrocannabinol (CAS No. 1972-08-3) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 446, 1-317.
- Verbeek, N.E., van Kempen, M., Gunning, W.B., Renier, W.O., Westland, B., Lindhout, D., and Brilstra, E.H. (2011). Adults with a history of possible Dravet syndrome: an illustration of the importance of analysis of the SCN1A gene. *Epilepsia* 52, e23-25.
- Wachtel-Galor, S., and Benzie, I.F.F. (2012). Herbal Medicine: An Introduction to Its History, Usage, Regulation, Current Trends, and Research Needs.
- Wallace, M.J., Blair, R.E., Falenski, K.W., Martin, B.R., and DeLorenzo, R.J. (2003). The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 307, 129-137.
- Wang, J., Shen, R.Y., and Haj-Dahmane, S. (2012). Endocannabinoids mediate the glucocorticoid-induced inhibition of excitatory synaptic transmission to dorsal raphe serotonin neurons. *J Physiol* 590, 5795-5808.
- Wang, M., Hill, M.N., Zhang, L., Gorzalka, B.B., Hillard, C.J., and Alger, B.E. (2011). Acute restraint stress enhances hippocampal endocannabinoid function via glucocorticoid receptor activation. *J Psychopharmacol* 26, 56-70.
- Wassink, T.H., Piven, J., Vieland, V.J., Huang, J., Swiderski, R.E., Pietila, J., Braun, T., Beck, G., Folstein, S.E., Haines, J.L., et al. (2001). Evidence supporting WNT2 as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet* 105, 406-413.
- Whitebread, R.J.B.a.C.H. (1970). The Forbidden Fruit and the Tree of Knowledge: An Inquiry into the Legal History of American Marijuana Prohibition. *Virginia Law Review* 56.
- Wuerfel, E., Bien, C.G., Vincent, A., Woodhall, M., and Brockmann, K. (2014). Glycine receptor antibodies in a boy with focal epilepsy and episodic behavioral disorder. *J Neurol Sci* 343, 180-182.
- Xiong, W., Cui, T., Cheng, K., Yang, F., Chen, S.R., Willenbring, D., Guan, Y., Pan, H.L., Ren, K., Xu, Y., et al. (2012). Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting alpha3 glycine receptors. *J Exp Med* 209, 1121-1134.
- Zarrindast, M.R., Ghiasvand, M., Rezaeifard, A., and Ahmadi, S. (2012). The amnesic effect of intra-central amygdala administration of a cannabinoid CB1 receptor agonist, WIN55,212-2, is mediated by a beta-1 noradrenergic system in rat. *Neuroscience* 212, 77-85.
- Zarrindast, M.R., Mahboobi, S., Sadat-Shirazi, M.S., and Ahmadi, S. (2010). Anxiolytic-like effect induced by the cannabinoid CB1 receptor agonist, arachydonilcyclopropylamide (ACPA), in the rat amygdala is mediated through the D1 and D2 dopaminergic systems. *J Psychopharmacol* 25, 131-140.
- Zhao, P., and Abood, M.E. (2012). GPR55 and GPR35 and their relationship to cannabinoid and lysophospholipid receptors. *Life Sci* 92, 453-457.

Alterações na percepção emocional em usuários de cannabis

Deviations on emotional perception in cannabis users

Carolina Quiñones Bueno

Universidade de São Paulo, Instituto de Biociências

Contato: carolina.bueno@usp.br

Resumo. O conhecimento das alterações cognitivas decorrentes do consumo regular de cannabis é deficiente, em particular no que se refere a sua influência de ordem emocional. Neste estudo é revisado como o uso da cannabis pode levar a alterações neurológicas e perceptuais, em especial quanto ao reconhecimento de emoções e de situações ameaçadoras. São encontradas evidências de dessensibilização na percepção de estímulos estressores, fator de relevância potencial nas discussões sobre o desenvolvimento de psicopatologias e dependência da substância.

Palavras-chave. *Cannabis; Percepção emocional; Psicopatologias; Dependência.*

Abstract. The knowledge of cognitive changes related to the regular consumption of cannabis is restricted, particularly concerning to emotional changes. In this study it is reviewed how the use of cannabis can lead to neurological and perception alterations, particularly in what concerns to recognizing emotions and threatening situations. Evidence suggest that it occurs desensibilization of perception related to potentially stressing stimuli that may be relevant for psychopathology development and for addiction to this substance.

Keywords. *Cannabis; Emotional perception; Psychopathology; Addiction.*

Recebido: 06out13

Aceito: 26set14

Publicado: 13nov14

Revisado por
Anônimos

Cannabis

Estima-se que cerca de 8,8 % da população brasileira já experimentou maconha, sendo que, dentre esses usuários, 31,89 % faz uso da substância mais de 3 vezes por semana (OBID, 2005). Um estudo de âmbito nacional mostrou que cerca de 2,1 % da população brasileira fez uso de maconha nos 12 meses anteriores à pesquisa (Jungerman et al., 2010), sendo que as regiões Sul e Sudeste exibem maior número relativo de usuários.

Dentre as substâncias presentes na maconha destacam-se o cannabidiol (CBD) e o delta-9-tetraidrocanabinol (THC) como principais mediadores de seu efeito. As alterações fisiológicas e farmacodinâmicas causadas pelo CBD ainda são pouco compreendidas, sabendo-se que este atua na via endocanabinoide sem alterações sobre o psiquismo, ou seja, sem efeitos psicotrópicos (Iuvone et al., 2009). A substância pode, no entanto, realçar, inibir ou ser indiferente à ação desencadeada pelo THC, dependendo da dose e da região encefálica analisada (Hayakawa et al., 2008; Malone et al., 2009). O THC é uma molécula capaz de se ligar a receptores canabinoides do tipo 1 (CB1) e do tipo 2 (CB2) levando a efeitos psicotrópicos. Os receptores CB1 são possivelmente os receptores acoplados a proteína G mais abundantes no cérebro, presentes em alta concentração no hipocampo, algumas regiões olfatórias, caudado-putamen, núcleo accumbens, substância negra pars reticulata (SNr), globo pálido e na porção horizontal da banda diagonal de Broca. Algumas regiões do cérebro apresentam densidade moderada desse

receptor como neocórtex, núcleo basal da amígdala, hipotálamo medial e núcleo do trato solitário; enquanto outras, como o tálamo e o tronco encefálico apresentam baixa densidade do receptor (SvíZenská et al., 2008).

Os receptores CB1 estão associados, em sua maioria, a terminais pré-sinápticos liberadores de GABA (Katona et al., 1999; Tsou et al., 1998) e glutamato (Alger, 2002) que, quando ativados, levam a inibição da liberação de neurotransmissores por esses neurônios; em outras palavras, participam de um mecanismo de feedback negativo da transmissão de informação sináptica (Laris et al. 2010; Kreitzer et al., 2001). Alterações cognitivas decorrentes do uso de cannabis parecem relacionar-se com localização de receptores CB1 no sistema nervoso. Alterações na memória, por exemplo, seriam resultantes da alta concentração de receptores do tipo CB1 no hipocampo (Nestor et al., 2008). Alterações fisiológicas em regiões com densidade moderada desses receptores, como amígdala, também foram observadas. A ativação da amígdala face à apresentação de estímulos ameaçadores (raiva e medo) correlaciona-se de maneira inversa com o uso de cannabis (Cornelius et al., 2010), indicando um efeito inibitório da substância.

Os estudos que investigam os efeitos do uso de cannabis dividem-se, principalmente, em dois tipos: estudo dos efeitos agudos, em que o voluntário encontra-se sob efeito da substância durante a realização dos testes, e estudo dos efeitos crônicos, que buscam a investigação dos efeitos do uso da substância a longo prazo. Nesse último tipo de estudo, o

período mínimo de abstinência da droga é da ordem de 24 horas. A utilização de períodos maiores de abstinência, embora garanta maior eliminação de metabólitos – e portanto se aproxime mais de uma investigação das alterações crônicas – pode aumentar o número de variáveis de confusão. Alterações cognitivas e emocionais podem, por exemplo, ser decorrentes da privação de sono (van der Helm et al., 2010) ou mesmo de algumas fases do sono (Lara-Carrasco et al., 2009), já que há evidências de que a interrupção abrupta do uso de cannabis leva a uma piora progressiva na qualidade do sono, analisada por 2 semanas após a suspensão do uso (Bolla et al., 2010).

As alterações decorrentes do uso crônico de cannabis parecem depender da idade de início do seu uso. Em um estudo epidemiológico envolvendo 17 países, De Graaf et al. (2010) encontraram uma modesta, mas estatisticamente significativa, associação entre uso de cannabis antes dos 17 anos e desenvolvimento posterior de depressão. A exposição crônica de ratos jovens a canabinoides resulta em aumento de ansiedade e disfunções persistentes de memória; o mesmo não foi observado em ratos adultos (O'Shea et al., 2004). Fatores comportamentais, hormonais e o próprio desenvolvimento neuronal subjazem essas diferenças de sensibilidade à droga.

Metodologias de acesso a percepção emocional

O conceito de emoção apresenta diversas variantes na literatura, que diferem principalmente quanto a ênfase dada a seus elementos. A noção aqui utilizada pode ser encontrada em Brosch et al., 2013, que definem emoção como um processo focado no evento, consistente de (a) um mecanismo específico de elicitação baseado na relevância de um estímulo que (b) configura uma resposta emocional instantaneamente em diversos subsistemas do organismo, incluindo alterações motivacionais (por exemplo mudanças em tendências de ação, como aproximação versus esquiva), mudanças fisiológicas (taxa de batimento cardíaco, condutância da pele), mudanças na expressão motora (na face, voz e corpo) e mudanças no sentimento subjetivo.

A percepção emocional é a porção consciente da emoção, e vem sendo investigada a partir de duas abordagens principais: categórica e dimensional. A abordagem categórica é embasada na teoria que ao menos algumas emoções básicas podem ser identificadas de maneira discreta (Ekman, 1992, 1999). Os testes construídos segundo essa teoria trabalham, majoritariamente, com sucesso ou fracasso no reconhecimento de uma categoria. Felicidade, por exemplo, pode apresentar diferentes intensidades, sendo essas utilizadas para o acesso ao limiar de reconhecimento. Geralmente associada ao reconhecimento de emoções em faces, esta abordagem é amplamente utilizada em estudos sobre doenças de ordem emocional como ansiedade e depressão, além de outras doenças que envolvem prejuízos em aspectos da cognição social, como o autismo (Baron-Cohen et al., 1997).

Já a abordagem dimensional é construída a partir de estudos sobre semântica perceptual (Osgood, 1957), e resulta em dois eixos principais, valência (prazer, altos valores versus desprazer, baixos valores) e alerta (alerta, altos valores versus relaxado, baixos valores), utilizados na construção de um es-

paço emocional bidimensional (Russel, 1980). A utilização de eixos únicos para a delimitação de todo espectro emocional permite que sejam investigados diferentes tipos de estímulos (paisagens, faces, estímulos associados a um comportamento/droga específico), além de garantir uma comparação direta da percepção emocional eliciada por esses estímulos. Lang et al., 1988, selecionaram imagens que evocam diferentes reações emotivas objetivando a formação de um banco de fotos, o International Affective Picture System (IAPS), associado a uma metodologia de acesso à percepção criada a partir da abordagem dimensional, de maneira a garantir um set de estímulos visuais normatizados para investigações atencionais e emocionais.

Percepção emocional em usuários de Cannabis

A emoção influi em diversos processos cognitivos, dentre eles percepção, atenção, memória e tomada de decisão (Brosch et al., 2013). Embora a literatura esteja repleta de estudos sobre o efeito do uso de cannabis na atenção, memória operacional e funções executivas (Chang et al., 2006; Jager et al., 2006; Kanayama et al., 2004, Solowij et al., 2002), aprendizagem associativa (Nestor et al., 2008) e decisão (Rogers et al., 2007; Whitlow et al., 2004), ainda há poucos estudos sobre o efeito dessa substância na percepção emocional, especificamente, e emoção como um todo.

Fusar-Poli et al. (2009) compararam, em um estudo intra-sujeito, os efeitos da administração de THC, CBD e placebo na identificação de faces expressando duas intensidades diferentes de medo, em pessoas com menos de 15 exposições à cannabis ao longo da vida. Foi verificado, através de Imageamento Funcional por Ressonância Magnética (do inglês, functional Magnetic Resonance Imaging, ou fMRI) que a administração prévia de THC e CBD alteram a ativação neural, durante a identificação das faces, quando comparados ao placebo. O uso de cannabidiol resultou em uma redução nas flutuações da Resposta de Condutância da Pele (do inglês, Skin Conductance Resposnse ou SCR), e em menores níveis de ativação da amígdala e do córtex cingulado anterior e posterior durante a apresentação de estímulos expressando medo intenso, consistente com as evidências de efeito ansiolítico (relaxante) dessa substância. Já o uso de THC levou a um padrão de ativação diferenciado em diversas áreas frontais e parietais e gerou um aumento das flutuações e amplitudes de SCR, tendo sido associado com o aumento da ansiedade acessada através do “State-Trait Anxiety Inventory” (STAI).

Phan et al. (2008) investigaram o padrão de ativação neural usando fMRI durante a observação de expressões faciais de felicidade, raiva e medo, por meio do “Emotional Face Processing Task” (EFPT), concomitante à administração de THC. Os autores não encontraram diferenças na acurácia de reconhecimento e no tempo de reação em usuários moderados de cannabis (com média de uso de 2 vezes por mês) em relação a não usuários, embora a reatividade da amígdala a esses estímulos tenha sido menor no grupo de usuários. Ballard et al. (2012) analisaram a identificação de emoção em faces (EFPT) e avaliação de imagens (IAPS) em usuários ocasionais de cannabis, sob efeito de duas doses diferentes de THC. Foi verificado menor acurácia na identificação de estímulos ameaçadores (medo e raiva) mas não fe-

licidade e tristeza, e uma tendência a menor valência (maior desprazer) e alerta apenas nas imagens neutras sob efeito da menor dose da substância. As alterações perceptivas relativas a estímulos ameaçadores foram maiores com o aumento da dose e da intensidade do estímulo.

A percepção de expressões faciais também foi estudada na ausência de consumo de cannabis. Em um estudo utilizando imagens dinâmicas (Dynamic Emotional Expression Recognition Task, DEER-T) de faces expressando felicidade, tristeza e raiva, Platt et al. (2010) observaram que usuários regulares de cannabis (com média de uso de 27.29 dias por mês), requisitados a não fumar no dia do experimento, levaram mais tempo para identificar o conteúdo afetivo das imagens em comparação com não usuários. Houve, ainda, uma tendência em atribuir tristeza a faces ambíguas no grupo de usuários. Nenhuma diferença foi encontrada quanto ao tempo de identificação de imagens estáticas (Mind in the eyes task), ou quanto à acurácia em ambos os testes.

Gruber et al. (2009) analisando a identificação de faces expressando raiva ou felicidade de maneira encoberta, concluíram que o padrão de processamento de emoções é alterado em usuários regulares de cannabis (com média de 25,6 cigarros de maconha por semana e tempo requisitado de abstinência de no mínimo 12 h) quando comparado a não usuários. Usuários crônicos apresentaram menor atividade na amígdala e no córtex cingulado anterior durante a observação de raiva encoberta quando comparados a não usuários. Já a observação de felicidade encoberta levou a uma maior e mais difusa ativação do cingulado por parte dos usuários crônicos com, novamente, menor ativação da amígdala. A ativação da amígdala em usuários de cannabis com diagnóstico de depressão foi investigada por Cornelius et al. (2010) em 6 voluntários, antes e depois da participação desses em um programa para redução de uso da droga, com duração de 12 semanas. Ao fim do programa, a ativação da amígdala durante a realização de tarefa que continha estímulos estressores (faces demonstrando raiva ou medo) aumentou naqueles que haviam reduzido o consumo da substância e diminuiu no voluntário cujo consumo aumentou. Apesar do número reduzido de participantes os autores concluíram que a ativação da amígdala correlaciona-se de maneira inversa ao consumo de cannabis.

O reconhecimento de emoções foi estudado por Fernández-Serrano et al. (2010). Ao comparar não usuários de droga e poliusuários (usuários de diversas drogas, incluindo cannabis, cocaína, heroína, álcool, êxtase, MDMA, anfetaminas e benzodiazepinas) com média de abstinência de 33 semanas, quanto ao reconhecimento de seis emoções básicas em expressões faciais por meio do Ekman Faces Test (EFT) os autores concluíram não haver diferenças entre os grupos. Somaini et al. (2011) investigaram a percepção emocional a imagens neutras e de baixa valência provenientes do IAPS (International Affective Picture System), em usuários crônicos, usuários abstinentes e controles. O consumo médio apresentado pelos usuários (crônicos e abstinentes) era de 2 a 3 cigarros de cannabis por dia, sendo 8 anos o tempo médio de uso (mínimo 3, máximo 14). O grupo de usuários crônicos foi requisitado a permanecer 12 horas sem o consumo da droga enquanto o grupo abstinente teve de permanecer por

6 meses sem o consumo da substância. O grupo de usuários crônicos relatou maior valência (menor desprazer) e menor alerta durante a observação de estímulos de baixa valência quando comparado ao grupo controle, o que foi entendido como uma dessensibilização aos estímulos. O grupo abstinente apresentou recuperação parcial da percepção emocional, relatando alerta equivalente ao dos controles, porém valência intermediária entre os grupos. Estímulos neutros foram avaliados como mais desprazerosos por usuários, tendência congruente com os valores basais de cortisol e ACTH mais altos, e com a menor elevação dos índices após a visualização de imagens negativas quando comparados ao grupo controle, um indício de alteração do eixo HPA em usuários de cannabis.

Bhattacharyya et al. (2010) conduziram uma análise dos efeitos da administração de CBD, THC e placebo via oral durante a realização de tarefas diversificadas, que envolviam memória verbal, inibição de resposta, visualização de faces demonstrando medo, estimulação visual e auditiva. O padrão de atividade cerebral sob influência de cada uma das substâncias foi diferente, havendo diversas regiões em que as substâncias atuaram de maneira antagônica. O THC levou a um aumento da atividade da amígdala durante a observação de faces expressando medo enquanto a mesma tarefa, sob efeito de CBD, resultou em uma redução da ativação desta área. Os autores verificaram ainda que a administração prévia de CBD foi capaz de evitar a indução de efeitos psicóticos induzidos por THC em pacientes saudáveis.

Uso de Cannabis e Psicopatologia

Dentre os fatores que podem influenciar o aparecimento da esquizofrenia em pessoas propensas à doença está o uso de cannabis (Zammit et al., 2002). A diminuição na espessura de regiões corticais, usualmente relatada na doença, é mais pronunciada no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, no córtex cingulado anterior esquerdo e no lobo occipital esquerdo, regiões ricas em CB1, em pacientes que fizeram uso de cannabis (Rais et al., 2010). O afinamento de tais regiões está ligado a uma piora nos sintomas negativos (falta de motivação, dificuldades na fala e alterações no comportamento afetivo).

A relação entre o uso de cannabis e o aumento da incidência de depressão vem sendo apontada tanto em seres humanos (Green e Ritter, 2000; Rey et al., 2002; Patton et al., 2002) quanto em outros animais (Rubino et al., 2008). A relação da cannabis com essas doenças pode ser decorrente, dentre outros fatores, de interfaces entre os sistemas ativados pela cannabis e os sistemas relacionados a processamentos emocionais (Linszen e Amelvoort, 2007; Moreira e Lutz, 2008). Bambico et al. (2010) demonstraram que ratos expostos a um agonista do CB1 durante a adolescência exibem atenuação da via serotoninérgica e a ampliação da via noradrenérgica resultando em anomalias na reatividade emocional relacionadas a comportamentos depressivos e/ou ansiosos.

Buckner e Schmidt (2009) observaram através de uma análise de regressão linear hierárquica que, entre outras doenças do humor, somente a presença de desordem de ansiedade social correlaciona-se com o uso de cannabis, sendo os motivos/expectativas do uso da substância no grupo ainda

alvo de discussão. Uma correlação entre ansiedade social e uso de cannabis também foi encontrada nos 3 esquisotipos analisados por Najolia (2012). Existem evidências, ainda, de uma associação entre o uso de cannabis e o aumento da prevalência de desordens de ansiedade (Crippa et al., 2009) e de uma maior frequência de uso da substância entre pessoas com vulnerabilidade à ansiedade (seja através de uma maior tendência a sentir ansiedade ou de ser afetado negativamente por ela), sendo o uso da cannabis associado ao enfrentamento de situações (Bonn-Miller et al., 2008). Johnson et al., 2010, observaram que pessoas com vulnerabilidade à ansiedade fazem uso de cannabis como uma estratégia de enfrentamento de estímulos estressores. Thornton et al., 2012, sugerem que o principal motivo para o uso de cannabis em pacientes com sintomas psicóticos ou depressivos é o aumento de prazer, sendo o enfrentamento estímulos estressores delegada ao cigarro e ao álcool respectivamente.

Discussão

Estudos sobre alterações emocionais e cognitivas em usuários de cannabis devem levar em consideração a idade de início do uso regular da substância (O'Shea et al., 2004; Rubino et al., 2009) e também o tempo de uso (Solowij et al., 2002), pois os resultados descritos até o momento diferem dramaticamente em função dessas características. Outro aspecto usualmente não considerado nos estudos refere-se ao número crescente de variedades de cannabis existentes no mercado, que apresentam as mais diversas concentrações de CBD e THC, além de variações quanto a composição de canabinóides secundários. Os estudos de Hayakawa et al. (2008), Malone et al. (2009) e Bhattacharyya et al. (2010) evidenciam o quão difícil é estabelecer um quadro dos efeitos do uso de cannabis já que CBD e THC podem apresentar efeitos divergentes dependendo da dose administrada e da região observada.

Há evidências de alterações no padrão de ativação de diversas áreas encefálicas durante a observação e reconhecimento de expressões emocionais faciais em usuários de cannabis quando comparados a não-usuários, sendo uma das tendências consistente ao longo dos estudos a menor ativação da amígdala (Phan et al., 2008; Gruber et al., 2009; Cornelius et al., 2010). A diminuição na ativação dessa estrutura pode resultar em uma percepção de menor intensidade da emoção apresentada (Blair et al., 1999) e poderia ser o motivo pelo qual emoções ameaçadoras mais intensas levam a maiores alterações perceptuais (Ballard et al. 2012; Bhattacharyya et al. 2010; Fusar-Poli et al., 2009), já que uma maior ativação da amígdala, não apresentada por usuários, poderia ser fundamental na formação do padrão de ativação neural necessário para a plena identificação do estímulo.

A análise das alterações na atividade cortical em tarefa de atenção visual levou Chang et al (2006) a proporem que o uso de cannabis leva a uma reorganização da atividade cerebral em usuários crônicos, sendo a redução na atividade de certas áreas compensada por maior atividade de outras, sem prejuízo para o desempenho na tarefa. A criação de um quadro dos efeitos psicotrópicos da substância depende, portanto, de estudos que permitam verificar se as alterações fisiológicas encontradas são significativas a nível comporta-

mental. Usuários de cannabis requerem maior tempo para a identificação de emoções em faces (Platt et al., 2010), sem, no entanto, exibirem alterações quanto a acurácia durante a observação de imagens estáticas (Fernández-Serrano et al., 2010; Platt et al., 2010) e dinâmicas (Platt et al., 2010). A dessensibilização a estímulos estressores encontrada por Somaini et al., 2011, é uma forte evidência de que as alterações cognitivas podem sim ser observadas a nível comportamental. Uma possível explicação para a dificuldade na observação de alterações neste nível é que a maioria dos estudos utilizou testes que avaliavam a capacidade de reconhecimento de emoções. Como esses testes são usualmente associados a respostas categóricas, o acesso a percepção do voluntário perde em sensibilidade quando comparado a metodologias que permitem uma resposta dimensional, como a utilizada por Somaini et al.; 2011, e Ballard et al., 2012. As alterações verificadas estão restritas às porções inferiores dos eixos dimensionais, estando portanto relacionadas a distorções na percepção de estímulos estressores mas não de estímulos prazerosos.

A dessensibilização de estímulos estressores, percebidos como menos desprazerosos e alarmantes, tem um valor evidente para o dia a dia de pacientes de diversas psicopatologias, podendo ser um fator de predisposição para a dependência da substância. A existência de uma maior probabilidade de dependência não exclui, no entanto, a possibilidade de influência da droga no desenvolvimento de tais desordens, como observado através de estudos longitudinais em ratos por O'Shea et al. (2004) e Bambico et al. (2010), principalmente quando o uso tem início durante a adolescência, período em que algumas das regiões do cérebro ainda estão em formação.

A tendência em perceber estímulos neutros como mais desprazerosos, encontrada por Phan et al., 2008; Somaini et al., 2011 e Ballard et al., 2012, pode contribuir para um aumento das situações desencadeadoras de estresse e, conseqüentemente, levar a um aumento do consumo no grupo que usa cannabis como estratégia de enfrentamento. Essa estratégia parece motivar o uso de cannabis em pacientes com vulnerabilidade a ansiedade (Johnson et al., 2010) mas é uma motivação secundária em pacientes com psicose ou depressão (Thornton et al, 2012), que relatam buscar na droga um aumento do prazer. Não há evidências de aumento no valor hedônico de estímulo prazerosos, sendo necessário mais estudos ligados a percepção desses em usuários de cannabis.

Referências

- Alger BE. 2002. Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids. *Progress in neurobiology*, 68(4):247-286.
- Ballard ME, Bedi G, Wit H. 2012 Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on evaluation of emotional images. *J Psychopharmacol*, 26(10): 1289-1298.
- Bambico FR, Nguyen N, Katz N, Gobbi, G. 2010. Chronic exposure to cannabinoids during adolescence but not during adulthood impairs emotional behavior and monoaminergic neurotransmission. *Neurobiology of Disease*, 37(3):641-55.
- Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. 1997. Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or Asperger Syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*,

- 38:813-822.
- Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C, Carroll CM, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK. 2010. Opposite Effects of D-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 35:764-774.
- Blair RJR, Morris JS, Frith, CD, Perrett DI, Dolan RJ. 1999. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*, 122:883-893.
- Bolla KI, Lesage SR, Gamaldo CE, Neubauer DN, Wang N, Funderburk FR, Allen RP, David PM, Cadet JL. 2010. Polysomnogram changes in marijuana users who report sleep disturbances during prior abstinence. *Sleep Medicine*, 11:882-889.
- Bonn-Miller MO, Zvolensky MJ, Bernstein A, Stickle TR. 2008. Marijuana coping motives interact with marijuana use frequency to predict anxious arousal, panic related catastrophic thinking, and worry among current marijuana users. *Depression and anxiety*, 25:862-873.
- Brosch T, Scherer KR, Grandjean D, Sander D. 2013. The impact of emotion on perception, attention, memory, and decision-making. *Swiss Med Wkly*, 143:w13786.
- Buckner JD, Schmidt NB. 2009. Social anxiety disorder and marijuana use problems: the mediating role of marijuana effect expectancies. *Depression and Anxiety*, 26:864-870.
- Chang L, Yakupov R, Cloak C, Ernst T. 2006. Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation. *Brain*, 129:1096-1112.
- Cornelius JR, Aizenstein HJ, Hariri AR. 2010. Amygdala reactivity is inversely related to level of cannabis use in individuals with comorbid cannabis dependence and major depression. *Addict Behav.*, 35(6):644-646.
- Crippa JA, Zuardi AW, Santos CM, Bhattacharyya S, Atakan A, McGuire P, Fusar-Poli P. 2009. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp*, 24:515-523.
- De Graaf R, Radovanovic M, Laar M, Fairman B, Degenhardt L, Aguilar-Gaxiola, S, Bruffaerts R, Girolamo G, Fayyad J, Gureje O, Haro JM, Huang Y, Kostychenko S, Le' pine JP, Matschinger H, Mora MEM, Neumark Y, Ormel J, Posada-Villa J, Stein DJ, Tachimori H, Wells JE, Anthony JC. 2010 Early Cannabis Use and Estimated Risk of Later Onset of Depression Spells: Epidemiologic Evidence From the Population-based World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *American Journal of Epidemiology*, 172(2):149-159.
- Ekman P. 1992 Are there basic emotions? *Psychological Review*, 99(3):550-553.
- Ekman P. 1999 Basic emotions. In T. Dalgleish and M. Power (Eds.). *Handbook of Cognition and Emotion*. Sussex, U.K.: John Wiley & Sons, Ltd.
- Fernández-Serrano MJ, Lozano O, Pérez-García M, Verdejo-García A. 2010. Impact of severity of drug use on discrete emotions recognition in polysubstance abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, 109:57-64.
- Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, Seal M, Surguladze SA, O'Carroll C, Atakan Z, Zuardi AW, McGuire PK. 2009. Distinct Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Neural Activation During Emotional Processing. *Archives of General Psychiatry*, 66(1):95-105.
- Green BE, Ritter C. 2000. Marijuana use and depression. *Journal of Health Social Behavior*, 41:40-49.
- Gruber SA, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. 2009. Altered affective response in marijuana smokers: An FMRI study. *Drug and Alcohol Dependence*, 105:139-153.
- Hayakawa K, Mishima K, Hazekawa M, Sano K, Irie K, Orito K, Egawa T, Kitamura Y, Uchida N, Nishimura R, Egashira N, Iwasaki K, Fujiwara M. 2008. Cannabidiol potentiates pharmacological effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol via CB1 receptor-dependent mechanism. *Brain research*, 1188:157-164.
- van der Helm E, Gujar N, Walker MP. 2010. Sleep Deprivation Impairs the Accurate Recognition of Human Emotions. *SLEEP*, 33:335-342.
- Iuvone T, Esposito G, Filippis D, Scuderi C, Steardo L. 2009. Cannabidiol: A Promising Drug for Neurodegenerative Disorders? *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 15:65-75.
- Jager G, Rene S, Kahn RS, Brink WVD, Ree JMV, Ramsey NE. 2006. Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. *Psychopharmacology*, 185:358-368.
- Johnson K, Mullin JL, Erin C, Marshall, Bonn-Miller MO, Zvolensky M. 2010 Exploring the mediational role of coping motives for marijuana use in terms of the relation between anxiety sensitivity and marijuana dependence. *Am J Addict.*, 19(3): 277-282.
- Jungerman FS, Menezes PR, Pinsky I, Zaleski M, Caetano R, Laranjeira R. 2010. Prevalence of cannabis use in Brazil: Data from the I Brazilian National Alcohol Survey (BNAS). *Addictive Behaviors*, 35:190-193.
- Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. 2004. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology*, 176:239-247.
- Katona I, Sperlách B, Sík A, Kafalvi A, Vizi WS, Mackie K, Freund TF. 1999. Presynaptically Located CB1 Cannabinoid Receptors Regulate GABA Release from Axon Terminals of Specific Hippocampal Interneurons. *The Journal of Neuroscience*, 19(11):4544-4558.
- Kreitzer AC, Carter AG, Regehr WG. 2001. Retrograde Inhibition of Presynaptic Calcium Influx by Endogenous Cannabinoids at Excitatory Synapses onto Purkinje Cell. *Neuron*, 29:717-727.
- Laaris N, Good CH, Lupica CR. 2010. Δ^9 -tetrahydrocannabinol is a full agonist at CB1 receptors on GABA neuron axon terminals in the hippocampus. *Neuropharmacology*, 59(1-2):121-127.
- Lang PJ, Ghman A, Vaitl D. 1988 The international affective picture system [photographic slides]. Gainesville, FL: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.
- Lara-Carrasco J, Nielsen TA, Solomonova E, Levrier K, Popova A. 2009 Overnight emotional adaptation to negative stimuli is altered by REM sleep deprivation and is correlated with intervening dream emotions. *J Sleep Res*, 18:178-87.
- Linszen D, Amelsoort TV. 2007. Cannabis and psychosis: an update on course and biological plausible mechanisms. *Current Opinion in Psychiatry*, 20:116-120.
- Malone DT, Jongejan D, Taylor DA. 2009. Cannabidiol reverses the reduction in social interaction produced by low dose Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 93:91-96.
- Moreira FA, Lutz B. 2008. The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. *Addiction Biology*, 13:196-212.
- Morgane PJ, Galler JR, Mokler DJ. 2005. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Progress in Neurobiology*, 75:143-160.
- Najolia GM, Buckner JD, Cohen AS. 2012. Cannabis use and

- schizotypy: The role of social anxiety and other negative affective states. *Psychiatry Research*, 200:660–668.
- Nestor L, Roberts G, Garavan H, Hester R. 2008. Deficits in learning and memory: Parahippocampal hyperactivity and frontocortical hypoactivity in cannabis users. *NeuroImage*, 40:1328–1339.
- Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas. II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil. Disponível em: <http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/index.php> acesso em: 20/10/2010.
- O'Shea M, Singh ME, McGregor IS, Mallet PE. 2004. Chronic cannabinoid exposure produces lasting memory impairment and increased anxiety in adolescent but not adult rats. *Journal of Psychopharmacology*, 18(4):502–508.
- Osgood CE, Suci G, Tannenbaum P. 1957. *The measurement of meaning*. Urbana, IL: University of Illinois Press.
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. 2002. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *British Medical Journal*, 325:1195–1198.
- Phan LK, Angstadt M, Golden J, Onyewuenyi I, Popovska A, Wit H. 2008. Cannabinoid Modulation of Amygdala Reactivity to Social Signals of Threat in Humans. *Journal of Neuroscience*, 28(10):2313–2319.
- Platt B, Kamboj S, Morgan CJA, Curran HV. 2010. Processing dynamic facial affect in frequent cannabis-users: Evidence of deficits in the speed of identifying emotional expressions. *Drug and Alcohol Dependence*, 112: 27–32.
- Rais M, van Haren NEM, Cahn W, Schnack HG, Lepage C, Collins L, Evans AC, Hulshoff HE, Kahn RS. 2010. Cannabis use and progressive cortical thickness loss in areas rich in CB1 receptors during the first five years of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 20:855–865.
- Rey JM, Sawyer MG, Raphael B, Patton GC, Lynskey M. 2002. Mental health of teenagers who use cannabis. Results of an Australian survey. *British Journal of Psychiatry*, 180:216–221.
- Rogers RD, Wakeley J, Robson PJ, Bhagwagar Z, Makela P. 2007. The effects of low doses of delta-9 tetrahydrocannabinol on reinforcement processing in the risky decision-making of young healthy adults. *Neuropsychopharmacology*, 32(2):417–28.
- Rubino T, Realini N, Braidà D, Guidi S, Capurro V, Vigano D, Guidali C, Pinter M, Sala M, Bartesaghi R, Parolaro D. 2009. Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus*, 19:763–772.
- Rubino T, Vigano D, Realini N, Guidali C, Braidà D, Capurro V, Castiglioni C, Cherubino F, Romualdi P, Candeletti S, Sala M, Parolaro D. 2008. Chronic Delta-9-Tetrahydrocannabinol during adolescence provokes sex-dependent changes in the emotional profile in adult rats: behavioral and biochemical correlates. *Neuropsychopharmacology*, 33: 2760–2771.
- Russell JA. 1980. A circumplex model of affect. *Journal of personality and social psychology*, 39:1161–1178.
- Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, Christiansen K, McRee B, Vendetti J. 2002. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*, 287:1123–1131.
- Somaini L, Manfredini M, Amore M, Zaimovic A, Raggi MA, Leonardi C, Gerra ML, Donnini C, Gerra G. 2011. Psychobiological responses to unpleasant emotions in cannabis users. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 262(1):47–57.
- Sviženská I, Dubový P, Šulcová A. 2008. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures — A short review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90:501–511.
- Thornton LK, Baker AL, Lewin TJ, Kay-Lambkin FJ, Kavanagh D, Richmond R, Kelly B, Johnstone MP. 2012. Reasons for substance use among people with mental disorders. *Addictive Behaviors*, 37(4): 427–434.
- Tsou K, Brown S, Sañudo-Peña MC, Mackie K, Walker JM. 1998. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 83(2):393–411.
- Whitlow CT, Liquori A, Livengood LB, Hart SL, Mussat-Whitlow BJ, Lamborn CM, Laurienti PJ, Porrino LJ. 2004. Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. *Drug Alcohol Depend*, 76(1):107–11.
- Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. 2002. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *British Medical Journal*, 325:1199–1201.

Possíveis efeitos cognitivos e psicomotores em usuários crônicos de *Cannabis*

Potential cognitive and psychomotor impairment in chronic *Cannabis* smokers

Mateus M. Bergamaschi^{*1,2}, Priscila Cortez^{1,2}, Jaime E. C. Hallak^{1,2}, Antonio W. Zuardi^{1,2} e José A. S. Crippa^{1,2}

¹ Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

² Instituto Nacional de Medicina Translacional (INCT-TM), CNPq.

* Contato: mateusbergamaschi@yahoo.com.br

Resumo. A intoxicação aguda por *Cannabis* pode levar a prejuízos cognitivos, psicomotores, alucinações, ansiedade, entre outros sintomas, que podem permanecer horas após o consumo. A duração destes prejuízos em longo prazo ainda permanece incerta, com relatos variando entre uma a quatro semanas em usuários crônicos. Há relatos de recuperação das funções cognitivas por volta do 28º dia, mas os efeitos de intoxicação podem permanecer por mais de 28 dias de abstinência em usuários crônicos de *Cannabis*. Estes efeitos podem estar relacionados com a lenta eliminação de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) do sangue.

Palavras-chave. *Cannabis*; Delta-9-tetrahydrocannabinol; Maconha; THC; Uso crônico.

Abstract. Acute intoxication by *Cannabis* may lead to cognitive and psychomotor deficits, hallucinations, anxiety, among other symptoms; which may last hours after consumption. In the long run, the duration of such deficits is still unclear, with reports varying between one to four weeks in chronic users. Recovery of cognitive functions has been reported to occur around the 28th day, but intoxication effect may last longer than 28 days in chronic *Cannabis* users. These effects may be related to the slow clearance of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) from the blood stream.

Keywords. *Cannabis*; Delta-9-tetrahydrocannabinol; Marijuana; THC; Chronic use.

A *Cannabis* é a droga ilícita mais consumida no mundo. Estima-se que entre 2,8 e 4,5% da população mundial (125 – 203 milhões de pessoas) entre 15 e 64 anos consumiram *Cannabis* pelo menos uma vez no ano 2009 (UNODC, 2011). Neste mesmo ano, 12,8% dos adultos jovens norte-americanos (18 – 25 anos) dirigiram sob influência de drogas ilícitas (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2010). Os resultados de testes aplicados com motoristas em 2007 indicaram maior presença de outras drogas (16,6%) que de álcool (12,4%); considerando apenas testes realizados com indivíduos que conduziam à noite em fins de semana, a diferença é ainda maior: 16,3% atestaram presença de alguma droga, enquanto 8,6% atestaram canabinóides em sangue e/ou saliva (Lacey et al., 2009). Em contrapartida, somente 2,2% dos motoristas tiveram concentração de álcool no sangue de pelo menos 0,08% (Compton e Berning, 2009).

A intoxicação aguda por *Cannabis* pode levar a prejuízos cognitivos, psicomotores, alucinações, ansiedade, entre outros sintomas (Crippa et al., 2009, Vandrey e Haney, 2009), que podem permanecer horas após o consumo. No entanto, a duração destes prejuízos em longo prazo ainda permanece incerta, com relatos variando entre uma a quatro semanas

de duração durante a abstinência. Os efeitos sub-agudos da *Cannabis* podem ser causados ou exacerbados pela síndrome de abstinência, que geralmente ocorre após 3 a 7 dias de interrupção do uso (Pope et al., 2001b). Em relação à duração do déficit cognitivo em usuários crônicos de *Cannabis*, existe divergências. Há relatos de recuperação das funções cognitivas por volta do 28º dia, quando comparado com voluntários participantes de um grupo-controle (Pope et al., 2001a). Os efeitos de intoxicação podem permanecer por mais de 28 dias de abstinência em usuários crônicos de *Cannabis* (Bolla et al., 2002). Apesar de não ser totalmente conhecida a duração do efeito nocivo do consumo crônico da *Cannabis*, a idade de início do consumo também pode influenciar na gravidade do prejuízo cognitivo, devido ao possível efeito neurotóxico desta droga durante o desenvolvimento cerebral em crianças / adolescentes (Crippa et al., 2005, Pope et al., 2003).

Recentemente, Hirvonen e colaboradores (Hirvonen et al., 2012) demonstraram – por meio de tomografia por emissão de pósitrons (PET) – que ocorre diminuição da densidade dos receptores canabinóides CB(1) em regiões corticais do cérebro de usuários crônicos. Tal redução se correlaciona com o tempo de consumo de *Cannabis* e após quatro semanas de abstinência atinge níveis comparáveis aos identifica-

Recebido: 29jul13

Aceito: 26set14

Publicado: 13nov14

Revisado por
Marcílio Dantas
Brandão e Renata
Brandt

dos nos indivíduos que compuseram o grupo-controle. A melhora no desempenho psicomotor ocorre após três semanas (Bosker et al., 2013). Estes efeitos podem estar relacionados com a lenta eliminação de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), o principal componente psicoativo da *Cannabis*, no sangue destes usuários crônicos por até 30 dias (Bergamaschi et al., 2013).

Dessa forma, o consumo crônico da *Cannabis* acarreta detrimento das funções de desempenho cognitivo e motor, porém a avaliação da magnitude e duração destes efeitos torna-se complexa devido à possibilidade do desenvolvimento de tolerância (Ramaekers et al., 2011); sintomas da síndrome de abstinência – que podem afetar o desempenho cognitivo (Gonzalez, 2007); e da relação entre níveis plasmáticos e cerebrais do THC (Mura et al., 2005). O avanço no conhecimento do sistema endocanabinóide e as recentes descobertas de novos receptores canabinóides, podem contribuir para maior elucidação dos mecanismos fisiopatológicos da *Cannabis*, porém, estudos randomizados e duplo-cego ainda são necessários para avaliar o impacto do consumo social ou intenso em usuários crônicos desta droga.

Agradecimentos

MMB e JASC agradecem à FAPESP pelo auxílio financeiro (Processos 2012/17595-4 e 2013/00450-6). JASC, JECH e AWZ são bolsistas de produtividade CNPQ.

Referências

- Bergamaschi MM, Karschner EL, Goodwin RS, et al. 2013. Impact of prolonged cannabinoid excretion in chronic daily cannabis smokers' blood on per se drugged driving laws. *Clin Chem* 59:519-26.
- Bolla KI, Brown K, Eldreth D, et al. 2002. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 59:1337-43.
- Bosker WM, Karschner EL, Lee D, et al. 2013. Psychomotor function in chronic daily Cannabis smokers during sustained abstinence. *PLoS ONE* 8:e53127.
- Compton R, Berning A. 2009. Results of the 2007 National Roadside Survey of Alcohol and Drug Use by Drivers. Series. DOT HS 811 175. National Highway Traffic Safety Administration.
- Crippa JA, Lacerda AL, Amaro E, et al. 2005. Brain effects of cannabis--neuroimaging findings. *Rev Bras Psiquiatr* 27:70-8.
- Crippa JA, Zuardi AW, Martin-Santos R, et al. 2009. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol* 24:515-23.
- Gonzalez R. 2007. Acute and non-acute effects of cannabis on brain functioning and neuropsychological performance. *Neuropsychol Rev* 17:347-61.
- Hirvonen J, Goodwin RS, Li CT, et al. 2012. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB(1) receptors in chronic daily cannabis smokers. *Mol Psychiatry* 17:642-649.
- Lacey JH, Kelley-Baker T, Furr-Holden D, et al. 2009. 2007 National Roadside Survey of Alcohol and Drug Use by Drivers: Drug Results. Series. DOT HS 811 249. National Highway Traffic Safety Administration.
- Mura P, Kintz P, Dumestre V, et al. 2005. THC can be detected in brain while absent in blood. *J Anal Toxicol* 29:842-843.
- Pope HG, Jr., Gruber AJ, Hudson JI, et al. 2003. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence* 69:303-10.
- Pope HG, Jr., Gruber AJ, Hudson JI, et al. 2001a. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry* 58:909-915.
- Pope HG, Jr., Gruber AJ, Yurgelun-Todd D. 2001b. Residual neuropsychologic effects of cannabis. *Current Psychiatry Reports* 3:507-12.
- Ramaekers J, Theunissen E, de Brouwer M, et al. 2011. Tolerance and cross-tolerance to neurocognitive effects of THC and alcohol in heavy cannabis users. *Psychopharmacology (Berl)* 214:391-401.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2010. Results from the 2009 National Survey on Drug Use and Health: National Findings Series. Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- UNODC. 2011. World Drug Report 2011 (United Nations Publication, Sales No. E.11.XI.10). Series.
- Vandrey R, Haney M. 2009. Pharmacotherapy for cannabis dependence: how close are we? *CNS Drugs* 23:543-53.