

## **CANNABIS: FUNDAMENTOS PARA A SOLUÇÃO DE UM PROBLEMA SOCIAL**

Daniel Alexandre de Marçal Ribeiro



“se não há vítima, não há crime”

*Trabalho dedicado à minha família, aos cidadãos do meu país e a todas as vítimas de injustiça social*

## Conteúdo

Lista de Siglas.....	6
<b>Preâmbulo</b> .....	10
<b>Resumo</b> .....	13
<b>Metodologia</b> .....	16
<b>Objetivos</b> .....	17
<b>Introdução</b> .....	18
<b>A História</b> .....	18
<b>Nomenclatura</b> .....	35
<b>Definições</b> .....	37
<b>Etimologia</b> .....	39
<b>Toponímia</b> .....	39
<b>A planta</b> .....	41
<b>Ciclo de Crescimento</b> .....	48
<b>Características Microscópicas</b> .....	49
<b>Bioquímica</b> .....	51
<b>Canabinóides (fitocannabinóides e terpenos)</b> .....	51
<b>Fenótipos Químicos (Quimiotipos)</b> .....	52
<b>Formação, síntese e degradação dos principais canabinóides</b> .....	55
<b>Classificação e agrupamento de fitocannabinóides conhecidos</b> .....	59
<b>Canabigerol (CBG)</b> .....	59
<b>Canabidiol (CBD)</b> .....	61
<b>Delta-9-Tetrahydrocannabinol (<math>\Delta</math>9-THC)</b> .....	63
<b>Delta-8-tetrahydrocannabinol (<math>\Delta</math>8-THC)</b> .....	66
<b>Canabicromeno (CBC)</b> .....	67
<b>Canabinol (CBN)</b> .....	68
<b>Canabidivarina (CBDV)</b> .....	69
<b>Ácido canabidiólico (CBDA)</b> .....	71
<b>Ácido tetrahydrocannabinólico (THCA)</b> .....	72
<b>Agrupamento de canabinóides por subclasse</b> .....	74
<b>Sistema endocanabinóide (SEC) e endocannabinóides</b> .....	78
<b>Transportadores endocanabinóides (ECBTs)</b> .....	89
<b>Formação e síntese de endocannabinóides</b> .....	90

Anandamida (AEA).....	92
Acido Sn2-araquidonico ou 2-araquidoglicerol (2-AG).....	93
(b) 2-Araquidonil-sn-glicerol (2-AG).....	93
Araquidonil gliceril éter (éter noladino) .....	94
N-araquidonoil dopamina (NADA) .....	95
Virodamina, O-araquidonoil-etanolamina (OAE) .....	96
Lisofosfatidilinositol (LPI) .....	97
<b>Funções conhecidas do sistema endocanabinóide</b> .....	98
<b>Apetite e náusea</b> .....	101
<b>Função motora</b> .....	102
<b>Funções cognitivas</b> .....	102
<b>Trato Gastrointestinal (GI)</b> .....	103
<b>Sistema visual</b> .....	103
<b>Homeostase</b> .....	104
<b>Função endócrina e controle do balanço de energia</b> .....	104
<b>Função anti-inflamatória</b> .....	105
<b>Função Cardiovascular</b> .....	105
<b>Pele e Tecidos moles</b> .....	106
<b>Sistema Imunitário</b> .....	108
<b>Efeitos da Intoxicação aguda por canabinóides</b> .....	109
<b>Contaminantes e adulterantes mais frequentes da planta e seus subprodutos</b> .....	110
<b>Impactos negativos na saúde<sup>3</sup></b> .....	111
<b>Epidemiologia e perigosidade do consumo segundo a OMS</b> .....	122
<b>Potencial aditivo</b> .....	127
<b>Abstinência de uso prolongado</b> .....	129
<b>Psicologia social</b> .....	<b>131</b>
<b>A escalada do mito</b> .....	
<b>Psicose e canábis</b> .....	138
<b>Esquizofrenia</b> .....	141
<b>Medicamentos baseados em canabinóides</b> .....	145
<b>Medicamentos licenciados e em uso no presente</b> .....	146
<b>Medicamentos não licenciados e atualmente proibidos</b> .....	149
<b>Efeitos terapêuticos e eficiência dos canabinóides</b> .....	150
<b>Doenças neurológicas</b> .....	156
<b>Demência</b> .....	158
<b>Doença de Alzheimer (DA)</b> .....	158
<b>Doença de Parkinson (DP)</b> .....	161

<b>Síndrome de Tourette</b> .....	162
<b>Epilepsia</b> .....	163
<b>Autismo</b> .....	164
<b>Doença de Huntington (DH)</b> .....	165
<b>Esclerose Múltipla</b> .....	166
<b>Espasticidade associada com esclerose múltipla ou lesão espinal.</b> .....	167
<b>Esclerose Lateral Aminotrófica</b> .....	167
<b>Encefalopatia hepática</b> .....	168
<b>Distonia</b> .....	169
<b>Tratamento da dor</b> .....	170
<b>Dor Neuropática</b> .....	171
<b>Dor crónica</b> .....	172
<b>Doenças infecciosas e inflamatórias</b> .....	172
<b>Meningite</b> .....	172
<b>Artrite Reumatóide (AR)</b> .....	173
<b>Staphylococcus aureus Meticilino-resistente (MRSA)</b> .....	173
<b>Doenças músculo-esqueléticas</b> .....	174
<b>Fibromialgia</b> .....	174
<b>Osteoporosis</b> .....	175
<b>Perturbações psiquiátricas</b> .....	175
<b>Transtorno de Stress Pós-traumático (PTSD)</b> .....	175
<b>Transtorno do déficit de Atenção e de Hiper-atividade     ADD/ADHD</b> .....	176
<b>Depressão</b> .....	177
<b>Anorexia e perda de peso</b> .....	178
<b>Oncologia e cancro</b> .....	178
<b>Náusea e vômitos induzidos pela quimioterapia</b> .....	182
<b>Glioma</b> .....	182
<b>Carcinoma hepatocelular (HCC)</b> .....	183
<b>Doenças Gastrointestinais e Cancro Colorretal (CRC)</b> .....	183
<b>Doença de Crohn's</b> .....	188
<b>Doenças de pele</b> .....	189
<b>Pruritus</b> .....	189
<b>Hidradenitis Suppurativa (HS)</b> .....	190
<b>Outras doenças</b> .....	191
<b>Asma</b> .....	192
<b>Hipertensão</b> .....	192

<b>Glaucoma</b> .....	192
<b>SIDA e appetite</b> .....	193
<b>Diabetes</b> .....	193
<b>Incontinência</b> .....	195
<b>Migraine</b> .....	195
<b>Apneia do sono</b> .....	196
<b>Perspetivas futuras</b> .....	196
<b>Outros usos para a planta cannabis</b> .....	198
<b>Uso Industrial</b> .....	198
<b>SUSTENTABILIDADE</b> .....	199
<b>Alimentação Humana</b> .....	203
<b>Alimentação Animal</b> .....	206
<b>Usos Recreativos</b> .....	206
<b>Usos Religiosos e Rituais</b> .....	207
<b>Legislação</b> .....	209
<b>Inconstitucionalidade da legislação atual.</b> .....	211
<b>Economia</b> .....	218
<b>Casos de estudo</b> .....	221
<b>Colorado</b> .....	221
<b>A crise dos refugiados</b> .....	222
<b>Os resultados objetivos da mudança na legislação</b> .....	223
<b>A Holanda</b> .....	228
<b>O Uruguai</b> .....	229
<b>Outros países</b> .....	231
<b>Discussão</b> .....	232
<b>Conclusões</b> .....	236
<b>Referencias</b> .....	240

## Lista de Siglas

$\Delta$ 8-THC -  $\Delta$ 8-tetrahydrocannabinol

$\Delta$ 9-THC -  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol

2-AG - 2-Araquidoglicerol (2-Araquidonil-sn-glicerol)

2-COOH-THC - Acido tetrahydrocannabinolico

ACEA- araquidonoil-2-cloroetilamida

ADN- Ácido desoxirribonucleico

AEA- Anandamida/ N-araquidonoetanolamina

AMA - Associação Médica Americana

AMP - monofosfato de adenosina

AOM - Azoximetano

ATP - Trifosfato de adenosina

Ca - Cálcio

cAMP - monofosfato de adenosina cíclica

Cb - canabinóide

CB1- Recetor Canabinóide 1

CB2- Recetor Canabinóide 2

CBC - Canabicromeno

CBD - Canabidiol

CBDV - Canababivirina

CBE - canabielsoina

CBG - Canabigerol

CBGV - canabigerovilina

CBL - canabicitrolol

CBN - canabinol

CBND - canabinodiol

CBT - canabitriol

CCR - Cancro coloretal

COX-2- Ciclooxygenase 2

CREAE- encefalomielite autoimune experimental recorrente crónica

DA- Doença de Alzheimer

DAG - 1,2 Diglicerol

DGL-a – Lipase diglicerol  
DH- Doença de Hungtinton  
DP- Doença de Parkinson  
DSM - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
EAE- Encefalomielite experimental autoimune  
ECB – Endocanabinoide  
ECS – Sistema Endocanabinoide  
ELA- Esclerose Lateral Aminotrófica  
EMA- Enfarte miocárdio agudo  
EM- Esclerose Múltipla  
EMT – Transportador de membrana endocanabinóide  
EMA - Encefalomielite Mielite Alérgica  
ET-1- Endotelina 1  
EUA – Estados Unidos da América  
FAAH- hidrólase amida ácido gordo  
GABA- Ácido gama-aminobutírico  
GPP – Pirofosfato de geranilo  
GPR11 – potencial recetor canabinóide  
GPR18 - potencial recetor canabinóide  
GPR55- recetor canabinóide órfão ligado à proteína G  
GPR-118 - Potencial recetor canabinóide  
GPCR- Família de recetores acoplados à proteína G  
GOT - Transaminase Oxalo-acética Glutâmica  
HCC – Carcinoma Hepatocelular  
HU-210- canabinóide não selectivo  
HU-211- dexamabinol  
HU-308- agonista canabinóide  
IL-6- Interleucina 6  
IP- fosfato de inositol  
IPP – pirofosfato de inositol  
JWH – 015- agonista seletivo do recetor canabinóide CB2  
JWH – 133- agonista seletivo do recetor canabinóide CB2  
LM – 4131 -

LOX- lipoxigenase  
MA – Milhões de anos  
MAG – Monoglicerol  
MAGL- lipase monoacilglicerol  
MAP - proteína activadora do mitogénio  
MAPK- proteina-cinases activadoras do mitogénio  
MK-801- antagonistas não competitivos do recetor NMDA  
MSRA -  
NASEM-Academia nacional de ciências dos Estados Unidos da America  
NAPE- N-acil fosfatidil etanolamina  
NAPE-PLD- fosfolipase do tipo D  
NF- $\kappa$ B- fator de transcrição envolvido na indução da expressão de uma variedade de genes celulares  
NMDA- N-metil D-Aspartato  
NO- Óxido Nitrico  
NPP - pirofosfato de nerila  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
ONU – Organização Nações Unidas  
PI – Pressão Intra-ocular  
PIP2 - Fosfatidilinositol-4,5-bifosfato  
PLA2- fosfolipase A2  
PPAR- Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissom  
RCT – Ensaio clinico aleatório e controlado  
RU – Reino Unido  
SIDA – Síndrome de imunodeficiência Adquirida  
SEC – Sistema endocanabinóide  
SNC- Sistema Nervoso Central  
SNP – Sistema Nervoso Periférico  
SR – 141716- antagonista seletivo do recetor canabinóide CB1  
SR – 144528- antagonista seletivo do recetor canabinóide CB2  
THC – tetrahydrocannabinol  
TLR 4  
TNF- $\alpha$ - factor  $\alpha$  de necrose tumoral

TRP - classe de canais recetores de potencial transiente

TRPV1 – recetor vaniloide 1

UCM707- inibidor selectivo da captação de endocanabinóides

URB597 – Derivado O-arilcarbamato

VIH- Vírus da Imunodeficiência Adquirida Humano

WIN 55,212-2 - agonista canabinóide não seletivo

## **Preâmbulo**

Este ensaio é uma petição em forma de tese sobre canábis.

É um direito dos cidadãos, semear e colher plantas, seja para alimentação como para tratamentos médicos, assim como para simples bem-estar, ornamentação ou produção de bens. O direito à saúde, ao bem-estar, à liberdade e igualdade, está consagrado nos princípios fundamentais da constituição da república e na carta universal de direitos humanos.

O objetivo é fundamentar de forma lógica e irrefutável, o meu direito como cidadão (e o de quem mais subscrever o documento) a plantar e consumir canábis. Não existindo nenhum tipo de argumentação lógica para manter a proibição, como demonstrado neste trabalho, tem o governo a obrigação de revogar as leis de restrição de liberdades individuais que impedem os seus cidadãos de produzirem e consumirem plantas, sendo que por ser claramente injusta, a lei não deve ser cumprida.

A canábis é uma planta simbiótica com a humanidade, acima de tudo é e sempre foi um alimento com propriedades benéficas únicas e uma fonte de matérias primas para indústria, cuja produção não pode ser privilégio de uns poucos grupos. A legislação atual é claramente inconstitucional.

Explica-se que é um direito humano inalienável (liberdades e direitos fundamentais) e que como tal é um direito constitucional dos cidadãos insurgirem-se contra a lei.

A ideia é forçar o governo, comunicação social e várias entidades oficiais a um debate, sério, lúcido e sem objetivos secundários dos seus intervenientes. Ao abrigo da constituição, o governo é obrigado a responder em prazo razoável e se o argumento é irrefutável como se acredita, a lei tem de mudar, assim o diz a constituição da república portuguesa.

Tendo a noção que este tema não é interessante para os indivíduos que, com poucos escrúpulos, se tentam apoderar dos vários negócios emergentes, optou-se por fazer um trabalho totalmente independente dos vários grupos de proibicionistas e dos clubes privados de autodenominados "ativistas canabicos". De fato a esmagadora maioria dos chamados ativistas que tem protagonismo em Portugal, são de uma incoerência flagrante e capazes de proferir hipocrisias assustadoras que, de facto, são contraproducentes para os argumentos aqui fundamentados.

Ao longo dos vários capítulos fica demonstrado para além de qualquer dúvida que a proibição é um atentado contra os direitos humanos fundamentais e seguramente, esta fundamentação será apoiada por centenas de milhares de pessoas. Basta analisar os fatos aqui expostos de forma imparcial.

Compreende-se que é um trabalho incompleto, o texto não foi revisto, não foi feita correção gramatical e ortográfica, sobretudo em algumas traduções de termos técnicos (por exemplo onde se lê poliquetidea deve ser lido policetidea, etc...), faltam uma serie de verificações e correções, por exemplo: rever o índice, completar a lista de siglas, numerar e fazer a lista de figuras (eventualmente numerar os capítulos), eliminar duplicados nas citações, corrigir e organizar as referencias segundo as normas convencionais, assim como traduções das figuras e autorizações dos autores para as utilizar.

Como neste momento, este documento não é uma publicação nem uma tese académica, mas apenas um trabalho de um cidadão para justificar e fundamentar os seus direitos fundamentais, optou-se por não incidir sobre os detalhes da finalização, também pela urgência em apresentar a petição ou porque mais simplesmente, se considera que a revogação da proibição do auto-cultivo de canábis está totalmente fundamentada.

Como não existe um modelo específico para a apresentação de petições e tendo em conta o formato tipo tese universitária, este trabalho, poderá ser expandido e os vários capítulos poderão ser transformados em vários projetos de investigação. Com a devida revisão final, este documento poderá eventualmente

ser publicado e transformado na fonte de informação mais abrangente que existe em língua portuguesa sobre este tópico. A subscrição deste documento é recomendada a todos os interessados no tema.

## Resumo

A classificação da planta *cannabis sativa* L. como droga ilícita, tem sido alvo de numerosos debates que, recentemente deram origem a alterações legislativas em vários países incluindo Portugal.

Devido a uma difusão de ideias erróneas sobre perigos inexistentes, sempre acompanhadas de informação de teor não científico, a planta canábica ou cânhamo como também é conhecida, tem sido considerada uma “droga”, socialmente demonizada e o seu uso e/ou cultivo são incompreensivelmente proibidos. Isto criou um problema social claramente identificado que, apesar de ser baseado em dogmas e numa filosofia pouco lógica e não científica, é desmitificado por numerosos relatos históricos e estudos publicados como artigos científicos sobretudo recentes e cujo reconhecimento, embora continue a ser diminuto, levou às ditas alterações na legislação de vários países, nos pareceres de varias organizações internacionais de relevo e a uma explosão de novos estudos e consequentemente do entendimento científico dos factos.

É absolutamente incontestável que isso levou a uma diminuição drástica do denominado problema social. Contudo, a diminuição do problema não significou a sua resolução. De facto, pelo que se expõe neste trabalho de rigor científico, fica demonstrado de forma absolutamente evidente que a legislação em vigor é baseada em premissas totalmente falsas, além de ser paradoxal, é socialmente ortodoxa, injustificada e sob um ponto de vista de direitos humanos é imoral, uma vez que vai claramente contra a carta de direitos humanos da Organização das Nações Unidas (ONU), da qual Portugal é signatário.

Neste trabalho, aborda-se também o problema da consciência social em relação a uma planta ilegal, em que uma das suas substâncias constituintes provoca alterações no sistema nervoso central e esse princípio ativo ou seja, a droga em si, só foi descoberta décadas após a proibição.

Assim, ao mesmo tempo em que se teve o cuidado de apresentar um trabalho que aborda todos os temas que se aparentam principais sobre a planta canábica:

sua história, taxonomia botânica, constituição bioquímica, toxicidade, processos fisiológicos, usos clínicos, avanços na pesquisa médica, usos industriais, espirituais, recreativos, economia e casos estudo mas, que não pretende aprofundar em demasia os vários assuntos, procurou-se por outro lado, incidir sobre o antilogismo que é a legislação em vigor.

Pretendeu-se justificar de forma científica e inequívoca, por revisão histórica e científica, com testemunhos relevantes, com estudos recentes de universidades e instituições de renome mundial, que a (re)legalização desta planta representa a solução de vários problemas sociais (incluindo de varias patologias clínicas), muitos dos quais não existiam quando o seu uso era disseminado pelo mundo e que por isso o auto-cultivo da planta não só deve ser legalizado de imediato como também, deve ser alvo de investimento em termos de investigação e de uma mudança radical na legislação em vigor, uma evidencia que ainda mais se comprova na tendência que se verifica pelas mudanças recentes nas políticas de vários países e estados americanos.

Todos os indicadores apontam para que a planta seja uma base para numerosos usos clínicos, sociais e industriais, sendo que se provou que nenhuma das "preocupações" apontadas por defensores da proibição se verificou nos estados onde ocorreu a legalização, pelo contrario houve uma aceleração económica e social por demais evidente, perfeitamente observável e muito bem documentada.

Para justificar estas conclusões foram analisados milhares de artigos científicos, evidencias anedotais, documentários, debates e publicações várias, além de milhares de testemunhos pessoais. Começa-se por fazer uma retrospectiva histórica, ao que se segue uma apresentação e discussão científica sobre a planta, a sua alegada perigosidade, o valor clínico inequívoco, até aos seus usos industriais e sociais. Apresentam-se também alguns casos estudo sobre países com assentamentos culturais diversos onde a planta foi de alguma forma liberalizada e as repercussões que isso trouxe em termos sociais, económicos e de saúde publica.

Um documento para o público assinar que poderá servir de consulta e referência a profissionais de saúde, legisladores e/ou como defesa legal para indivíduos injustamente punidos pela inconstitucionalidade e falta de justiça básica definida como lei.

No final, juntam-se as conclusões de cada capítulo e apresenta-se a base para a solução do “problema social” numa lista de conclusões finais, sugerindo que a liberalização total e imediata do cultivo e uso de todas as subespécies da planta *Cannabis Sativa L.* trará repercussões benéficas para a saúde pública, economia, criminalidade e de um modo geral para a sociedade, sendo essa a solução do “problema social”.

Parece ter ficado inequivocamente demonstrado que a legalização da planta *cannabis sativa*, não só trará uma vasta gama de benefícios sociais e económicos, como o seu cultivo, transformação, uso e consumo, são direitos humanos inalienáveis.

## Metodologia

A pesquisa que está na base deste trabalho, foi feita durante 3 décadas, o interesse pessoal foi cativado por informações contraditórias, que levaram a procurar mais informação ainda durante a adolescência. Até á escrita deste documento, foram lidos e revistos milhares de publicações entre livros, artigos científicos, revistas e jornais científicos, manuais de botânica e farmácia, artigos históricos, testemunhos pessoais, entrevistas com cientistas, inquéritos a milhares de pessoas e um conhecimento pessoal dos diferentes tipos de subculturas urbanas e religiosas relacionadas com a canábis numa alusão internacional. Ao conhecimento adquirido nos meios informais, académicos e científicos, junta-se uma experiência pessoal parcialmente vivida no estado do Colorado nos EUA, no ano da liberalização total do consumo e comercio de canábis e seguintes.

As entrevistas efetuadas e dados recolhidos foram não estruturados, adaptadas em função do individuo/situação e apenas servem de base para algumas afirmações que possam não estar referenciadas.

Foram utilizadas extensivamente bases de dados credenciadas, principalmente pubmed entre outras, referenciadas no final da tese. São utilizadas mais de 500 citações referenciadas no final da tese.

## Objetivos

Existem três objetivos principais:

1 – Fundamentar factualmente de forma lógica e indisputável que a presente lei deve ser alterada e que o “grande problema social” relacionado com a produção e consumo de canábis nas suas diversas formas advém do facto de a planta ser ilegal. O “problema” é de facto a solução de muitos problemas. Pretende-se provar que os direitos de produzir e consumir canábis, são de facto direitos humanos inalienáveis.

2- Pretende-se também contribuir para a difusão de informação sobre a planta Cannabis Sativa L., sua classificação botânica, as suas propriedades químicas e medicinais, alimentares e industriais, produzindo assim, um documento de consulta que aborda todas as principais matérias relacionadas com a planta, desde a sua história até as suas aplicações praticas e avanços na investigação científica e sobre o potencial terapêutico.

3- Pretende-se também, lançar as bases para um debate sério e com base científica de forma a desmistificar as lendas e dogmas associados á planta, sua produção e seu consumo. Eventualmente, num futuro próximo, este documento poderá ser mais aprofundado e eventualmente publicado, sendo provavelmente o documento fundamentado cientificamente, mais completo que existe em língua portuguesa a defender o direito à produção e consumo de canábis.

## Introdução

### A História

Convém notar que esta retrospectiva histórica do uso da planta cannabis, não pretende de modo algum ser exaustiva, embora pouco conhecida, a história da canábis é relatada por imensas descobertas arqueológicas e textos ancestrais, sendo provavelmente a primeira planta de cultivo<sup>1</sup>. Consequentemente, esta planta tem uma historia de simbiose com a humanidade riquíssima da qual aqui se descrevem apenas alguns factos nacionais e internacionais e dentro de um contexto onde todos os métodos de tratamento eram de proveniência natural e onde não existiam plantas proibidas, ou seja, a cura ou tratamento dos sintomas das várias doenças não eram feitos com medicamentos, mas sim com plantas, fossem estas consumidas na sua forma natural, como alimento ou, em preparados como tinturas, extratos e chás. Os “medicamentos” baseados em plantas foram durante milhares de anos a única forma de tratamento disponível para as várias doenças que afligiram a humanidade, a eficácia de alguns destes tratamentos é tão indiscutível, quanto é verificável e evidente que são a base da farmacologia moderna.

O pólen mais antigo consistente com cannabis data de 19.6 milhões de anos (MA), tendo origem provavelmente no planalto Tibetano, provavelmente próximo do lago Qinghai. Coincidindo com a primeira comunidade de estepe que se desenvolveu na Ásia. Daqui a planta terá sido dispersa primeiro para a Europa há 6MA depois para o leste da China, há cerca de 1.2MA. O pólen de canábis terá aparecido na Índia há cerca de 32.6 milhares de anos. As primeiras evidencias arqueológicas são encontradas no Japão e depois na China.<sup>2</sup>

A cannabis é uma das mais antigas plantas de cultivo<sup>3,4</sup> é uma planta espontânea de zonas húmidas e tropicais, há registos arqueológicos do seu uso em sociedades pré-históricas da Ásia e África<sup>5</sup>, o seu uso na Europa está inequivocamente documentado em registos escritos desde

há 2600 anos, há vários indicadores plausíveis de que a planta era usada na Europa e Ásia oriental desde o Holoceno (há pelo menos 12000 anos)<sup>2,3,4,5</sup>. A utilização de canábis para tratamentos médicos pode ser encontrada em textos ancestrais chineses 2900 anos antes de Cristo, numa enciclopédia ancestral de agricultura e medicina está o registo mais antigo do uso desta planta para fins clínicos,<sup>6</sup> alguns destes usos coincidentes com “descobertas” recentes (anti convulsante, analgésico e hipnótico). Uma das primeiras evidências históricas do uso de cannabis aparece no Japão, numa escavação arqueológica da ilha Okinoshima, onde foi encontrado um jarro contendo vestígios e sementes de canábis secas, datadas de há 10200 anos. Uma pintura numa caverna encontrada próxima de Kyusho, pinta dois caules altos com as folhas na forma típica da canábis (Figura 1).<sup>7</sup>

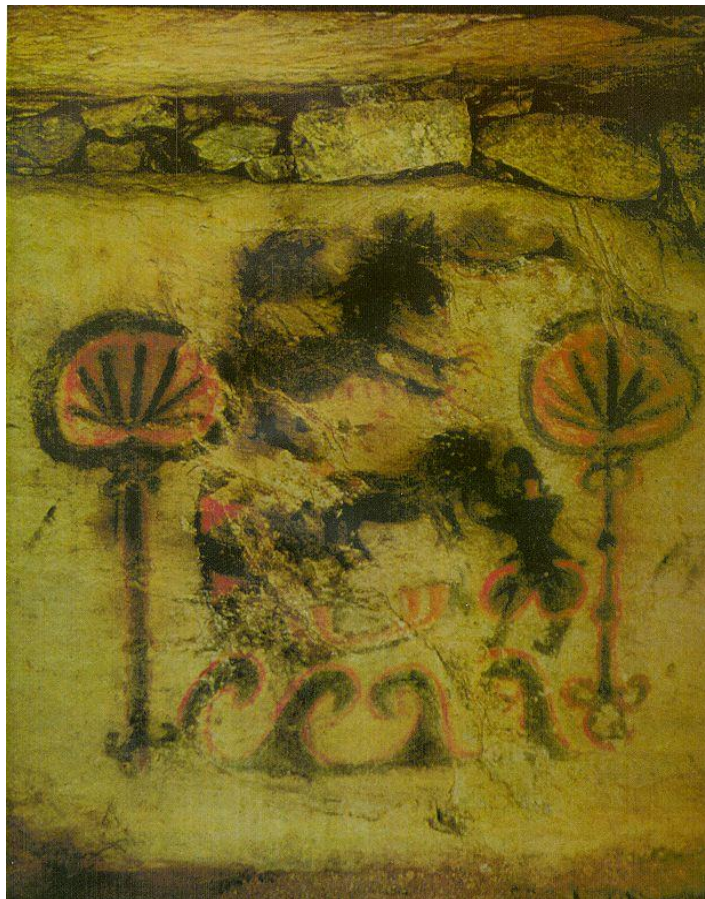


Figura 1 – Pintura de caverna encontrada no Japão onde se podem identificar ondas, pessoas e canábis provavelmente ilustrando comerciantes Coreanos levando canábis para o Japão.<sup>8</sup>



Figura 2 – Túmulo de um Shaman Caucasoide Chinês onde se encontrou cannabis <sup>9</sup>

Nos túmulos Yanghai, próximos de Turpan, na região autónoma de Xinjiang-Uighur na China, foram feitas escavações que revelaram uma campa de um Shaman Caucasoide, com 2700 anos, cujo espólio incluía uma quantidade considerável de cannabis soberbamente conservada pelo clima e condições do enterro. Uma equipe multidisciplinar internacional demonstrou por investigação fitoquímica e análises genéticas de DNA por reação em cadeia de polimerização que, este material continha os compostos ativos da planta canábica e que se presume ter sido usada como agente medicinal, psicoativo ou religioso (divinação). Esta descoberta contribui para o registo médico e arqueológico desta cultura pré-rotas da seda e do uso milenar desta planta.<sup>10</sup>

A cannabis tem uma história antiga de uso ritual e é encontrada em práticas farmacológicas em todo o planeta<sup>3,4,5,11</sup>. Sementes de canábica descobertas por arqueólogos em Pazyryk (um conjunto de túmulos encontrados nas Montanhas Altai, na Sibéria) sugerem que práticas cerimoniais antigas e comer sementes, eram comuns nos Citas durante os séculos quinto e segundo a.C.<sup>4</sup>. Nos restos das múmias egípcias também foram encontrados vestígios de canábica.<sup>12</sup>

Acredita-se que a planta têm origem no noroeste das regiões

montanhosas do Himalaia, onde ainda hoje cresce de forma espontânea como uma "erva daninha".<sup>13</sup> O primeiro relato escrito conhecido no ocidente é feito pelo historiador grego Heródoto fazendo referencia aos banhos de vapor das tribos Citas, em que a planta era adicionada às brasas e que por isso, excedia em qualidade os melhores vapores Gregos.<sup>14</sup> Em contraste com o que se acredita no chamado mundo ocidental, no oriente acredita-se que já o emperador Shen Nung em 2727 antes da nossa era (há cerca de 4750 anos), escreveu o tratado de ervas medicinais Pen Tsao, que se crê ter sido o primeiro tratado farmacológico da historia da humanidade e que teria a planta em considerável destaque<sup>15</sup>, há registos de usos medicinais em praticamente todas as civilizações antigas<sup>16</sup>.

Nos textos sagrados do hinduísmo, em particular no Atharva Veda (3.000 anos A.C.), existem também referências a esta planta. A antiga poção conhecida como soma e mencionada nos Vedas, foi por vezes associada à cannabis.<sup>17</sup> Até o Velho Testamento faz referência a esta planta (com o nome de kalamo) quando Salomão canta e louva as suas propriedades.<sup>18</sup>

Acredita-se que terá sido usada na Europa há cerca de 3500 anos. Há mais de 2100 anos, os Chineses faziam papel de canábis, os Europeus há pelo menos 1500. Dioscórides, o medico privado do emperador romano Nero (ano 70 AC) louva a Cannabis pela qualidade da fibra na produção de cordas e pelas propriedades medicas.



Figura 3 - Cannabis sativa por Dioscórides, edição de Viena, 512 a.C

Há cerca de 1000 anos cannabis espalha-se pelo império Muçulmano que entretanto desenvolveu a produção de um preparado para uso medicinal e social conhecido como haxixe. Introduzem aqui também os primeiros moinhos de papel e assim a Europa produziu papel de cannabis durante mais de um milénio <sup>19</sup>.

Em Portugal o cultivo de cannabis era muito popular por volta do século XV e seguintes até à proibição, dado que era a matéria prima de excelência para a preparação de cabos e velas para as embarcações, durante o período da expansão marítima e mais tarde usada em praticamente todas as indústrias, especialmente tecidos e cordoaria<sup>20</sup>. Nas colónias, foram criadas feitorias para produção de linho de cannabis, como a Real Feitoria do Linho de Cânhamo no Brasil.<sup>21</sup> A partir de 1545 Os Espanhóis espalharam o cultivo pelo Chile e Peru para suprir as necessidades de fibras e óleos vegetais e em 1563 a rainha Elisabeth de Inglaterra decreta que todos os latifundiários são obrigados a produzir cannabis, lei que é seguida também pelo rei Filipe de Espanha que manda cultivar desde a Argentina até ao estado de Oregon.

(referencia)

Quando ocuparam Goa em 1510 os Portugueses entraram em contacto com o uso disseminado de cannabis na Índia. O medico e botânico Garcia da Horta, escreveu pela primeira vez sobre a planta em 1534 e após quase trinta anos de estadia na Índia, Orta publica, em 1563, em Goa, um livro intitulado "Colóquios dos Simples e drogas e cousas medicinais da India, e assi dalgumas frutas achadas nela, onde se tratam algumas cousas tocantes a medicina pratica, e outras cousas boas pera saber". Este livro é comumente aceite como primeiro escrito por um europeu, onde se relatam observações completamente novas sobre plantas e drogas da Índia e onde se descrevem em evidencia preparações baseadas em cannabis<sup>22</sup>

Linnaeus faz a classificação botânica da planta em 1753. Ele considerou que o género era monotípico, sendo uma única espécie a que deu o nome de Cannabis sativa Linnaeus (sativa significa 'de cultivo' e L. Linnaeus indica a autoridade sob o primeiro nome da espécie).

Linnaeus estava familiarizado com o chamado cânhamo europeu que não era usado como psicotrópico e que era amplamente cultivado na época e no início do século seguinte (daí o nome, *sativa*). Durante as guerras napoleónicas, a *canábis* era uma das matérias primas de primordial importância dando origem a numerosos episódios históricos incluindo a invasão da Rússia. O nome *Cannabis Indica Lam.* e identificação desta espécie (ou subespécie) selvagem é atribuído ao biólogo francês Jean-Baptiste de Lamarck, em 1785. Lamarck diferenciou esta espécie da então utilizada para produção de fibras na Europa, que fora classificada 32 anos antes por C. Linnaeus.<sup>23,24</sup>

Em meados do século XVII a coroa Portuguesa promulgou uma série de Regimentos destinados a regulamentar e fiscalizar apertadamente o cultivo e produção de *cannabis*, a aplicar às Feitorias do Linho Cânhamo existentes em Santarém, Torre de Moncorvo e Coimbra, os principais locais de cultivo e transformação de *cannabis* em Portugal. A cultura de *canábis* tornou-se obrigatória e altamente regulamentada. Em 1780, A cidade do Porto e o Rio Douro, funcionavam como canal de escoamento a partir da Torre de Moncorvo das toneladas de “linho de cânhamo” produzidos nessa região, como exemplo serve a grande “fábrica de Cordoaria de Linho e Cânhamo do Porto cuja produção permitia dispensar a Cordoaria Inglesa e que empregava cerca de 300 operários.” Ainda hoje a zona é conhecida como Cordoaria (a nova) e em Lordelo, próximo do local da fábrica original há uma rua chamada cordoaria a velha, topónimos cuja origem pouca gente sabe.<sup>25</sup>

Em 1783 o Marquês do Pombal mandou criar a Real Feitoria de Cânhamo no Brasil, de onde saía o cânhamo para os cabos e velas das embarcações. Além da produção de cânhamo no Nordeste e fabrica da cordoaria do Porto, existiam também culturas no Ribatejo e uma fábrica em Belém.<sup>26</sup>

Em 1839, o jornal homeopático ‘American Provers’ Union’ publica o primeiro de vários textos sobre *canábis* medicinal. Em 1840 o medico Irlandês William B. O’Shaughnessy, que trabalhava no ‘Medical College and Hospital’ em Calcutá, introduz a *cannabis* na medicina ocidental

para o tratamento do tétano, cólera e doenças convulsivas, após testes com animais, inicia estudo em humanos, tendo eventualmente, sido o primeiro médico a elaborar estudos de qualidade e a efetuar registos de tratamentos com relação dose-resposta.<sup>27</sup>

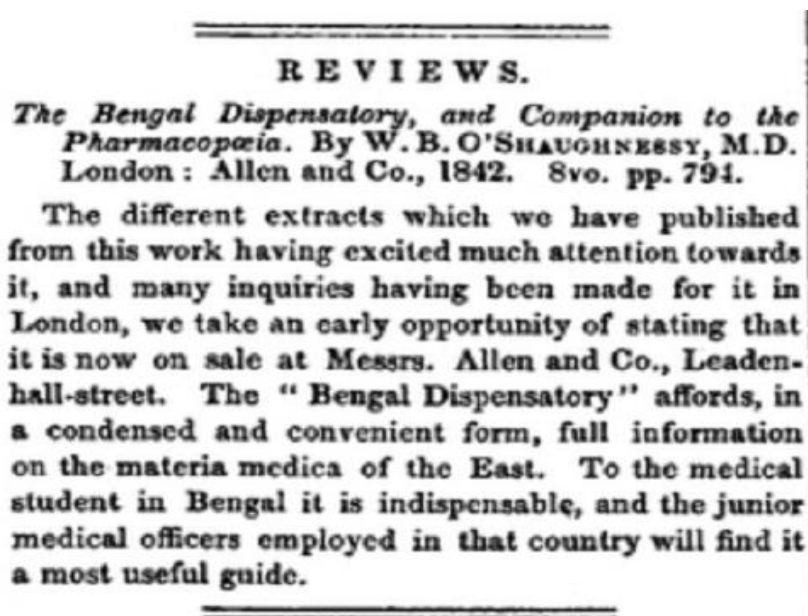


Figura 4 – Revisão científica de 1842 sobre o trabalho de O'Shaughnessy "O dispensatório de Bengali e companheiro para a Farmacopeia", em que dedicou 25 páginas á planta canábis.<sup>28</sup>

Nos anos seguintes, são publicados centenas de estudos sobre os usos medicinais da planta. Pouco depois, em 1845 o psicólogo Jacques-Joseph Moreau de Tours, fundador da psicofarmacologia, i.e., do tratamento de doenças mentais com medicamentos, relata os benefícios das preparações feitas á base extratos de canábis.<sup>3,29,30</sup> Não tardou até que em 1851 a canábis fosse introduzida na terceira edição da farmacopeia americana. Todas as edições dos anos seguintes incluíram revisões e descrições de como preparar tinturas e extratos das flores secas de canábis para serem usadas como analgésicos, hipnóticos e anticonvulsivos.<sup>3,5</sup>

Entre 1840 e 1900 foram publicados mais de cem estudos sobre a

planta.<sup>31</sup> Em 1895 a comissão inglesa para o 'cânhamo indiano medicinal' conclui que "a canábis tem valor medicinal, não tem propriedades aditivas e um número de benefícios emocionais e sociais."<sup>32</sup>

Em 1853 a cannabis eram considerada o "narcótico da moda".<sup>33</sup> No início do século XX começaram a surgir clubes de diversão onde se consumia canábis sob diversas formas, o poeta Baudelaire e o psicólogo Jacques-Joseph Moreau de Tours eram ambos membros deste tipo de casas de diversão onde se dançava e tocava música.<sup>34</sup>

Em 1919 o Glossário luso-asiático notou o uso de cannabis na colônia Indiana de Goa.<sup>35</sup>

Analisados numerosos documentos históricos sobressai uma asserção: em imensos relatos feitos durante milhares de anos de uso, por diversas sociedades e civilizações, não há registos de problemas sociais ou de saúde associados ao uso da planta, como se observa, apenas no século XX se começou a difamar a planta, com campanhas publicitárias que hoje em dia soam o ridículo e tocam o absurdo. Pelo contrário, a planta canábis sempre esteve associada a usos de primordial importância e louvores da humanidade, no que se pode considerar uma simbiose perfeita com a humanidade. Como se observa, a planta canábis forneceu alimento, tecidos, cordas, combustíveis, óleos e medicamentos durante milhares de anos.

Então e por estranho que possa parecer e enquanto, como foi visto, a canábis teria sido usada para fins industriais, recreativos e medicinais, com inúmeros relatos de comprovada eficácia e baixa toxicidade um pouco por todo o mundo, nos EUA, no século XX após uma campanha jornalístico-sensacionalista sobre "gangs de negros e mexicanos enlouquecidos pela canábis", que por esta altura começava a ser denominada de "marijuana" para a dissociar da planta canábis e a vincular aos emigrantes Mexicanos (eventualmente por associação à música mexicana lacucaracha)<sup>36</sup> que atacavam as famílias honestas e decentes de brancos, violando e matando. Vários estados americanos começaram a impor taxas pesadas na produção e comércio industrial

e medicinal, proibindo o uso recreativo, não obstante as inúmeras vozes protesto por parte da comunidade medica.<sup>37</sup>

Resulta óbvio que estas leis foram implementadas sem nenhum tipo de consenso ou, justificações clínicas uma vez que estas, ainda não eram conhecidas na altura e muitos estados e países recusavam ainda impor proibições dado o peso que a planta tinha nas várias economias.

Ainda em 1914 a canábis era representada e homenageada nas notas de 10 dólares como motor da revolução industrial.<sup>38,39</sup>



Figura 5 – Nota de 10 dólares com imagem de uma carroça colhendo canábis para a produção industrial.

Chegávamos aos anos 20 e tudo indicava que a indústria da canábis se iria tornar numa super-indústria dado que como se verifica, fornecia matéria prima para praticamente todas as outras indústrias principais. Contudo, em 1923 o representante da África do Sul, reclama na liga das nações que os mineiros se tornam menos produtivos quando consomem cannabis. Em 1924 os delegados da comissão de opio da Turquia e Egito juntam-se às vozes dissonantes e finalmente em 28 de setembro de 1925 o Reino Unido aprova a 'lei das substâncias perigosas' mudando de opinião e provocando ainda mais pressão na liga das nações. Nesse mesmo ano a convenção de Genebra inclui a planta na sua lista de substâncias perigosas. Em 1930 o músico de jazz Louis Armstrong é preso por posse de canábis. Em 1937 a canábis é proibida a nível federal nos EUA.

Ainda em 1938, pouco depois da proibição, a revista "popular

mechanics” publicava um artigo sobre a potencialidade da canábis se tornar numa indústria de bilhões, referindo a invenção do descortecedor como motor de uma “nova indústria.

**Popular Mechanics Magazine**  
REGISTERED IN U.S. PATENT OFFICE  
 WRITTEN SO YOU CAN UNDERSTAND IT

---

February1938

## New Billion-Dollar Crop

**Hemp is the standard fiber of the world.**  
 American farmers are promised a new cash crop with an annual value of several hundred million dollars, all because a machine has been invented that solves a problem more than 6,000 years old.




*Hemp fiber being delivered from machine, ready for baling. Pile of pulvurized huds beside machine is 77 percent cellulose..*

*Sailing the seven seas with sails and rope made of hemp.*



**NEW**

**AMERICAN** farmers are promised a new cash crop with an annual value of several hundred million dollars, all because a machine has been invented which solves a problem more than 6,000 years old. It is hemp, a crop that will not compete with other American products. Instead, it

after the fiber has been removed contain more than seventy-seven per cent cellulose, and can be used to produce more than 25,000 products, ranging from dynamite to Cellophane. Machines now in service in Texas, Illinois, Minnesota and other states are pro-

**BILLION-DOLLAR CROP**

petition with coolie-produced foreign fiber while paying farmers fifteen dollars a ton for hemp as it comes from the field. From the farmers' point of view, hemp is an easy crop to grow and will yield from three to six tons per acre on any land that will grow corn, wheat, or oats. It has a short growing season, so that it can be planted after other crops are in. It can be grown in any state of the union. The long roots penetrate and break the soil to leave it in perfect condition for the next year's crop. The dense shock of leaves, eight to twelve feet above the ground, chokes out weeds. Two successive crops are enough to reclaim land that has been abandoned because of Canadian thistles or quack grass. Under old methods, hemp



Figura 6 – Artigo sobre canábis industrial na revista “Popular mechanics magazine de fevereiro de 1938.

Henry Ford (fundador da marca de veículos “Ford”), apresentou um protótipo de um veículo automóvel construído numa liga plástica de vegetais incluindo 10% de canábis, sendo este também movido com óleo produzido a partir da planta, demonstrando já por esta altura uma alta consciência ambiental e também porque esperava não ficar dependente da indústria do petróleo como único combustível para as suas viaturas.<sup>40</sup>

De facto, Ford continuou a produzir canábis durante alguns anos após a proibição<sup>12</sup>. Estávamos em 1941 e ao mesmo tempo que os avanços tecnológicos poderiam levar a pressupor que a simbiose entre a canábis e a humanidade iria continuar, a canábis é retirada da farmacopeia<sup>3</sup> Mesmo assim, em 1943 durante a segunda guerra mundial, tanto os governos da Alemanha como dos EUA (com a campanha "hemp for victory") voltaram a incentivar a produção de canábis dada a necessidade de tecidos e cordas.<sup>41</sup>

Em 1937, O departamento do tesouro dos EUA, introduziu a "Marihuana Tax Act", uma lei que impunha uma taxa de \$1 por onça, para uso medicinal e \$100 para o uso recreativo.<sup>42</sup> Muitas vezes de protesto se levantaram, com médicos na linha da frente: a associação de médicos americana (AMA) opôs-se porque os médicos tinham que pagar uma taxa especial para prescrever medicamentos, utilizar receitas especiais para os obter e manter registos especiais sobre o seu uso profissional, o que tornava a prescrição do medicamento virtualmente impossível. A AMA, por seu lado, acreditava que faltavam evidencias que provassem que a canábis era nociva e que a passagem da então nova lei iria (como se verificou de facto) impedir investigações ulteriores sobre os seus usos clínicos. Em 1942, a cannabis foi removida da Farmacopeia dos EUA por causa das "cautelas" persistentes sobre um eventual potencial, não estudado ou provado, para provocar malefícios.<sup>43</sup> Talvez porque durante o século XIX, apesar dos numerosos estudos e consenso sobre a eficácia e segurança das preparações de cannabis, houve uma quantidade de cientistas que experimentaram e alguns não gostaram do efeito, produzindo relatos pouco lúcidos e sem rigor científico que não obstante, ainda hoje são usados como argumento por alguns proibicionistas menos lúcidos.

As razões para a proibição da canábis nos EUA são sempre disputadas por muitos, mas vários estudiosos têm afirmado que a lei foi aprovada com o objetivo de destruir a indústria da canábis nos Estados Unidos<sup>44,45,46</sup> graças ao envolvimento de empresários como Andrew Mellon, William Randolph Hearst e da família Du Pont.<sup>25</sup> Com a invenção

do descortecedor, a canábis tornou-se um substituto muito barato para a polpa de celulose que era usada pela indústria de jornais<sup>47</sup> e Hearst, conseqüentemente, acreditava que os seus grandes cultivos de madeira estavam em perigo. Mellon, o então Secretário do Tesouro dos Estados Unidos e homem mais rico do país naquela época, tinha investido enormes quantias na nova fibra sintética da DuPont, o nylon, e acreditava que a substituição do seu recurso tradicional, a canábis, era essencial para o sucesso do novo produto<sup>48</sup>.

As pressões internacionais levadas a cabo por um então já considerável numero de países fizeram com que em 1961 o "fórum social das Nações Unidas" conviesse numa "conferencia plenipotência" de 73 nações a adoção de uma convenção única em drogas narcóticas<sup>49</sup> e no ano a seguir a comissão de drogas narcóticas então criada, anunciou com orgulho que as leis de proibição eram para ser implementadas em "todos os países".<sup>50</sup> Antes mesmo de se sequer se conhecer a estrutura química do principal principio ativo da planta que curiosamente só foi descrito nesse mesmo ano. A convenção única entrou em vigor em 13 de dezembro de 1964, com 40 ratificações e em 2005 eram 180 os estados que participavam do tratado<sup>51</sup> ou seja a esmagadora maioria dos países do mundo, com muito poucas exceções. Atualmente alguns países continuam a ter leis repressivas feitas nesta mesma altura ou mesmo anteriores a esta convenção sem base científica o que é por princípio lógico errado.

Portugal seguiu os passos dos outros países embora não existisse nenhum tipo de problema social relacionado com a planta, o número de consumidores também não era elevado no território continental, mesmo assim optou-se por seguir uma política repressiva, sobretudo nos finais da década de 60, provavelmente com o temor que as "revoluções" hippies pudessem alastrar para Portugal, ou simplesmente para agradar aos aliados. Aqui associava-se o slogan "droga loucura e morte" aos revolucionários, sendo 'droga' uma metáfora para 'revolução'. Mesmo após a revolução de 25 de Abril de 1974, a mudança política não trouxe mudanças a essa legislação. Foi

aceite que embora de facto a canábis não tivesse um grau de perigosidade, esta seria a porta de entrada para outras drogas mais nocivas definindo-se assim a lenda da escalada das drogas, como uma realidade baseada num mito<sup>52</sup>.

Recentemente, foram divulgadas uma serie de gravações da sala oval da casa branca onde o então presidente Nixon, debatia com os seus assessores e conselheiros aquilo que acabou por se tornar a lei repressiva, injusta e limitadora de liberdades pessoais que, serviu de exemplo para muitos países e que ainda hoje vigora a nível federal nos EUA e na ONU: a "guerra às drogas". A linguagem e afirmações proferidas nessas gravações, ligam inequivocamente a proibição ao desejo de atingir as minorias étnicas, associando os consumidores de canábis a raças que considerava inferiores, homossexuais e artistas.<sup>53</sup>

No presente, seria uma conversa de tal modo escandalosa que, seguramente levaria á demissão do Presidente, no entanto, não só a lei foi implementada, como o foi sem nenhum tipo de justificação científica, com uma evidente motivação racista e para atingir certos setores industriais e da sociedade. Muitos dos senadores da altura não sabiam sequer o que era "marijuana", os senadores que tinham ouvido falar da planta chamavam-lhe "erva assassina", após descrição de Harry Anslinger, que clamava que "a marijuana tornava as pessoas em maníacos homicidas e chamou-lhe "a pior droga causadora de violência da historia da humanidade", ele advertiu que "a marijuana faz com que mulheres brancas procurem relações sexuais com negros" e estimou que metade dos crimes violentos em áreas ocupadas por "Mexicanos, Gregos, Turcos, Filipinos, hispânicos, Latino-americanos e negros, ocorriam devido ao uso de marijuana"<sup>54</sup> De facto, presentemente mais de 75% dos detidos por posse ou venda de canábis nos EUA são indivíduos de raça negra, apesar de os consumos entre os vários grupos étnicos serem semelhantes (não variando mais que 5%)<sup>55</sup>. A então denominada "guerra às drogas" resultou no estigma que levou muitos países incluindo os próprios EUA a manter ainda hoje leis absolutamente injustas e repressivas baseadas em dogmas, racismo e

interesses económicos.

Nessa mesma década, em 1970 o governo americano classificava a canábis (então já conhecida como marijuana) de droga perigosa de “classe I” ou seja: “sem utilidade clínica e tão perigosa como a heroína”. Para justificar esta decisão, face às numerosas vozes de oposição dentro e fora da comunidade científica, o governo dos EUA encomendou uma serie de estudos com o objetivo de “provar” que a canábis era de facto uma droga perigosa e que danificava o cérebro e sistema imunitário. Contudo, os resultados obtidos num estudo de 2 anos pelo “Medical College of Virginia”, demonstraram que o composto ativo principal, o tetrahidrocanabinol (THC), produzia a redução de 3 tipos de tumores em ratinhos: seio, pulmão e leucemia induzida por vírus. Este estudo, foi rapidamente suprimido e manteve-se incógnito até uma copia ter aparecido com um carimbo em todas as páginas a dizer “Não é para distribuir nem atribuir”, ao que finalmente se seguiu a sua publicação<sup>56</sup>. Além das conclusões já obtidas noutros estudos: sem propriedades aditivas e com baixa toxicidade. Ficou também demonstrado que o consumo de canábis não estava associado a comportamentos violentos, contrariamente ao que fora difundido nas campanhas contra a cannabis “reefer madness” (referencia) como veremos abaixo. Não obstante, o presidente Gerald Ford ordenou que se pusesse um fim a toda a pesquisa relacionada com a planta, oferecendo a exclusividade da pesquisa a indústrias farmacêuticas que tentaram com sucesso relativo, produzir uma forma sintética de THC.<sup>57</sup> Apesar de ter designado a canábis como não tendo nenhum uso clínico, o governo dos EUA distribuiu canábis a 14 pacientes, caso-a-caso, sob o programa uso compadecido – Nova droga em investigação (“Compassionate Use – Investigational New Drug”) um programa experimental estabelecido em 1978<sup>58</sup> (referencia repetida) e que foi fechado a novos pacientes em 1992, apesar do seu indiscutível sucesso. No presente, 4 pacientes ainda estão vivos e continuam a usar canábis. Um destes pacientes, Irvin Rosenfeld, usa cannabis que lhe é enviada pelo governo federal dos EUA todos os meses (300 a 600g por mês,

em cigarros prontos a fumar) para tratar a dor crónica após lesão espinal. Irvin tornou-se ativista e porta-voz de associações de pacientes e é considerado por muitos como, o “pai da cannabis medicinal”.<sup>59</sup>

Sabe-se também que na década de 1980, as administrações Regan/Bush tentaram persuadir as universidades americanas a destruir todos os arquivos de pesquisa entre 1966-76. Durante as décadas seguintes e até à década de 1990, praticamente todas as pesquisas e desenvolvimentos relacionados com a planta, fosse na vertente narcótica ou não narcótica, foram simplesmente suprimidos.<sup>60</sup> Começaram então as compilações de associações estatísticas e artigos baseados em crenças, que vieram então “provar” que a cannabis era muito nociva porque quem escreveu esses artigos, embora não tivesse nenhum conhecimento sobre o assunto, assim achava. Como foi visto, até agora e uma vez que a pesquisa sobre a cannabis era de facto muito pouca e as proibições e restrições legais em conjunto com as crescentes crenças no mito, desacreditavam ou abafavam qualquer possível avanço científico, pouco ou nada se sabia sobre os mecanismos de ação fisiológicos, toxicidade ou propriedades fitoquímicas das plantas. Hoje em dia é por demais evidente que as descrições que se faziam sobre “loucura” e “atos violentos” dos consumidores, eram totalmente falsas. A campanha publicitária que hoje em dia soa patética senão mesmo essa sim, tresloucada, foi difundida continuamente nos EUA e conseqüentemente pelo planeta. Imagens de dois desses posters e de um dos filmes estão representadas na ilustração seguinte:



Figura 7 - Pósteres, bandas desenhadas e imagens do filme de difamação da planta cannabis difundido pelo governo dos EUA durante e após a década de 1930.<sup>61</sup>

De facto, foi só em 1930 que a estrutura química do canabidiol (CBD), um dos principais princípios ativos da planta foi elucidada e na década de 1940 foi identificado o canabinol (CBN)<sup>62</sup>, mas só muito mais tarde, já em 1964 (ano em que a convenção única da UN entrou em vigor), que Gaoni e Mechoulam (este último conhecido como o "pai" da pesquisa científica) descreveram a estrutura do principal composto ativo da planta, o delta 9 tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC ou THC)<sup>63</sup>. No início pensou-se que o CBD fosse um precursor do THC. O primeiro recetor canabinóide só foi descoberto em 1988 por Howlett et al., sendo-lhe atribuído, em 1992, o nome de CB1<sup>3referencia</sup>). No ano seguinte

foi descoberto o recetor canabinóide 2 (CB2) e desde então a quantidade de artigos científicos no assunto aumentou exponencialmente e uma quantidade de informação antes impensável emergiu, afinal o sistema endocanabinóide é importante e regula as principais funções orgânicas. Uma descrição mais detalhada destes conceitos é apresentada mais á frente.

Hoje sabe-se que os processos biológicos, incluindo a escolha entre sobrevivência ou morte de células e a proliferação e diferenciação de células progenitoras/estaminais, têm sido, sem grande surpresa, reconhecidos tendo como mediadores chave os endocanabinóides (eCBs), em vários aspetos da pato-fisiologia humana e por isso emergiram entre as moléculas de sinalização mais versáteis e distribuídas alguma vez descobertas.<sup>64</sup>

Recentemente, foi comprovado por diversos estudos e por evidencias claras que a canábis produz o melhor tratamento ou mesmo o único tratamento possível para uma vasta quantidade de condições clínicas incluindo, doenças neurológicas degenerativas comuns com a esclerose múltipla, glaucoma, epilepsia, várias tipologias de cancros, insónia, anorexia, entre outras, uma lista mais completa e uma análise mais detalhada destes fatos é apresentada no capítulo dos efeitos terapêuticos dos canabinóides.

Até á data presente, como iremos ver mais á frente, independentemente de os avanços científicos estarem a trazer de volta o tema para a discussão científica e política, a canábis continua a ser estigmatizada e apresentada de forma incorreta mesmo em meios especializados. Apesar de a legislação ter mudado na última década em Portugal e em vários outros países, tornando-se mais tolerante e atingindo com isso bons resultados. Continua-se a focar o argumento em estudos baseados em associações estatísticas discutíveis, com bases ambíguas ou, que já foram desacreditados e/ou desenvolvidos e/ou retificados, isto talvez porque a fluência de informação prossegue relativamente restrita e por isso os "entusiastas" e cientistas são

desacreditados pela população. A história e os avanços científicos não são conhecidos ou tomados em conta. Os debates públicos são normalmente feitos por profissionais que ganham a vida com a proibição e consumidores entusiastas, mas sem capacidade de argumentação, o que leva inevitavelmente a mais desinformação.

Recentemente vários estados americanos e países da América do Sul legalizaram o uso de cânabis para fins recreativos e medicinais e um número crescente de países aprovou leis para uso clínico, incluindo na UE. Isto têm trazido um progresso considerável para estes estados/países. O “sucesso” deste tipo de legislação é facilmente verificável e autoevidente.

Nos últimos anos a pesquisa científica tem crescido consideravelmente, uma procura usando a palavra “cannabis” na base de dados PubMed indica mais de 18000 artigos destes, mais de 9000 publicados nos últimos 10 anos e mais de 6000 nos últimos cinco, ou seja, um crescimento de informação de forma exponencial, que se traduz numa média de mais de dois artigos por dia.

### **Nomenclatura**

Neste trabalho, tenta-se, na medida do possível, usar uma nomenclatura exata e científica, especialmente no que respeita ao tema de interesse: a planta *Cannabis Sativa* L. No texto são usadas as palavras cânabis e cannabis indiferentemente, a primeira é a forma literária, a segunda a científica. Sempre que possível, a não ser em referências específicas, evita-se o uso de palavras como: cânhamo, liamba, haxixe, marijuana, maconha, ganza, etc, dado que estas palavras são associadas a subculturas e algumas referem-se a subespécies bem diferentes e/ou dependem do contexto cultural e/ou englobam várias formas e subprodutos derivados da planta.

De facto, mesmo em meios especializados e artigos científicos, é comum ler-se “Effects of Marijuana on (..)” ou “análise do impacto da marijuana em...”. Um estudo ou artigo que tenha títulos deste género, começa por errar na definição da base do estudo e logo por isso, deve ser analisado com cautela, embora este seja um erro muito generalizado, mesmo em artigos e textos de boa qualidade. Marijuana

é para a maioria das pessoas uma palavra associada a uma droga, contudo esta palavra como vimos, tem origem recente e não significa mais do que o mito criado no século passado.

Por outro lado, praticamente todos os artigos que clamam efeitos negativos da canábida partem de análises feitas sem ter em conta uma relação real de dose-resposta a um elemento químico. Aquilo a que comumente se refere como droga, é de facto um dos compostos ativos da planta canábida que aparece em percentagens muito variadas nos diferentes produtos e subprodutos que dela originam e nas diferentes espécies de plantas. Estes produtos contêm muitos outros compostos além do THC, sendo que algumas subespécies tampouco contêm esta droga, é por isso importante dissociar as palavras marijuana, liamba, ganza, etc, uma vez que em contexto científico estas palavras têm um significado ambíguo e vago como tal inexato.

Por exemplo, é comum ler textos em que se referem a cânhamo como algo diferente de cannabis ou como cânhamo indiano para referir a espécie cannabis indica e ainda liamba, marijuana ou maconha para referir todos produtos contendo THC. No presente, é geralmente aceite a existência de uma única espécie, cannabis sativa L. aceitando-se como subespécies a ruderalis e indica. Sabe-se da existência de centenas de compostos químicos nos vários fenótipos de canábida, com diferenças entre eles tão variadas e complexas que toca o absurdo generalizar toda uma espécie de plantas como “droga” ou, usar nomenclatura que não só não é científica, como nem tão pouco é literária, uma vez que as palavras comuns referidas são de facto classificadas como calão, ou seja uma sub-linguagem não reconhecida oficialmente. Curiosamente a disseminação deste tipo de linguagem foi, como vimos, feita deliberadamente por meios oficiais. Este argumento será explicado ao longo do texto de forma autoevidente.

Crendo que erros demasiadamente comuns geram confusão no leitor e contribuem para a desinformação, opta-se por referir as espécies pelos seus nomes científicos ou pelo seu nome geral, assim, neste trabalho, canábida refere-se a uma espécie de plantas com várias subespécies e

é o termo mais utilizado durante o texto, independentemente da subespécie em referência serão, no entanto, mencionados alguns dos nomes comuns em contexto próprio. Os princípios ativos da planta são referidos pelos seus nomes e siglas químicas.

Poder-se-ia discutir a proibição sob um ponto de vista filosófico e nesse caso a nomenclatura poderia ser indiferente, mas aqui pretende-se justificar a hipótese de forma científica e daí a razão para o cuidado na nomenclatura e inclusão deste capítulo.

## **Definições**

### Medicamentos e droga

A utilização de diferentes terminologias tem sido importante para denegrir a planta canábis. Assim, convém esclarecer uma série de conceitos de base usados durante o texto: a palavra fármaco vem do grego *pharmak*, que significa “algo que tem o poder de transladar impurezas”. Entre os gregos, vítimas dos sacrifícios oferecidos aos deuses eram chamadas de *pharmakó*, e o alimento utilizado durante as cerimónias de comunhão, *phármakon*. A palavra integrou-se na terminologia médica grega e chegou até ao presente da língua portuguesa com o nome de fármaco. Para os gregos, *phármakon* era uma substância ou conjunto de substâncias que poderia trazer tanto o bem quanto o mal, manter a vida ou causar a morte.<sup>65</sup>

Por vezes a palavra fármaco e medicamento são sobrepostas; Na terminologia farmacêutica, fármaco designa uma substância química conhecida e de estrutura química definida dotada de propriedade farmacológica. Em termos correntes, a palavra fármaco designa todas as substâncias utilizadas em Farmácia e com ação farmacológica, ou pelo menos com interesse médico. Por convenção, substâncias inertes (como excipientes) não são considerados fármaco.<sup>66</sup> Já, um medicamento. é definido na lei portuguesa, Decreto-Lei n.º 76/2006, de 30 de Agosto, como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser

utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”

Droga refere-se em medicina a qualquer substância com o potencial de prevenir ou curar doenças ou aumentar o bem-estar físico ou mental; em farmacologia, refere-se a qualquer agente químico que altera os processos bioquímicos e fisiológicos, de tecidos ou organismos. Droga psicotrópica define-se como uma substância que pode provocar uma ou mais alterações no normal funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC).

Dentro deste contexto, é evidente que a planta canábida, não é uma substância, mas, uma planta e como tal não pode ser considerada droga. Algumas subespécies da planta contêm ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) que é o precursor de uma droga (THC) mas, canábida como termo, vem da botânica, as plantas frescas tampouco contêm THC e como tal, cannabis não é uma droga, mas sim uma planta. Quando as substâncias químicas presentes na canábida são usadas como medicamento ou como diversão, a preparação ou extrato pode ser considerada uma droga. Neste contexto também, todas as substâncias que provocam alterações nos processos bioquímicos e fisiológicos são drogas e por isso, neste trabalho o termo droga é utilizado para definir preparações farmacêuticas, álcool, nicotina, cafeína etc. indiferentemente do seu estatuto legal. Da mesma forma, optou-se por referir o uso medicinal de canábida ou preparações de canábida como medicamento, porque é o que de facto é: dezenas de milhões de pessoas em todo o mundo afirmam que a canábida contribui para o seu bem-estar e qualidade de vida, através da restauração, correção ou alteração que os preparados à base da planta provocam nos seus organismos.

Marijuana, neste trabalho refere-se a uma palavra órfã, utilizada como marketing político, social e racial para denegrir a planta cannabis sativa L, sempre que possível o uso desta palavra deve ser evitado por causa

da conotação negativa que tem.

Ao longo dos capítulos, outras definições são apresentadas á medida que se vão fundamentando os objetivos.

### **Etimologia**

Acredita-se que a palavra cannabis vem do grego κάμβησις (kánnabis)) (ou cannabis em latim),<sup>67</sup> termo que é provavelmente originário de palavras dos citas ou do Trácio.<sup>68</sup> O termo está relacionado com a palavra persa kanab.<sup>69</sup>

Os termos, qunnabtu do acadiano antigo e, qunnabu do neo-assírio e neo-babilônico, eram os termos usados para se referir à planta que significa "uma maneira de produzir fumo". A planta era chamada ganjika em sânscrito (गंजा, ganja nas modernas línguas indo-arianas)<sup>70,71</sup> pelos antigos hindus da Índia e do Nepal, há milhares de anos e deu origem ao nome comum de calão em Portugal ganza que é no presente, uma palavra usada para definir o efeito, a planta e vários dos subprodutos.

A cannabis era usada em rituais pelos assírios, nesses rituais queimavam a planta, a que chamavam qunubu<sup>72</sup> (que significa algo do género "via de produzir fumo"), esta é a provável origem da palavra moderna "cannabis".<sup>73</sup> A planta também foi introduzida pelos arianos aos povos citas, trácios e dácios, cujos xamãs (que eram conhecidos como kapnobatai — "aqueles que andam no fumo/nuvens") queimavam flores de cannabis para alcançar um estado de transe.<sup>74</sup>

### **Toponímia**

Em termos onomásticos, estudando os nomes geográficos (topônimos) ou seja, nomes próprios de lugares, sua origem e evolução; uma parte da linguística, com ligações com a história, arqueologia e a geografia, verificamos que a cultura de Cannabis Sativa ou, linho de cânhamo como era conhecida em Portugal, era extensa, vemos designações de localidades com origem no vocábulo cânhamo que correm ao longo da linha do douro, ou seja, lugares de passagem e de cultivo do cânhamo assim como de armazenagem e transformação. Em latim cannabis vem a par com cannabus e cannabum. De cannabis veio diretamente canabe; a cânabe corresponde cânave (Cânhamo), representado na

língua comum por alcáneve (= al-cáneve) e no onomástico em Canavais. A forma cânamo provavelmente resultou do cruzamento de cannabis+calamus, e está representado toponimicamente em Canameiro, Canaveses, Canidelo, Candal, Canaviais, Canvas, Canavial, etc; o mesmo cruzamento cáñamo, resultou no português cânhamo. O vocábulo cânave do latim cannabis deu origem a um considerável número de topónimos que marcam a geografia de Portugal, persistindo até aos nossos dias como herança de uma cultura outrora extremamente presente e cujos vestígios ainda se encontram sob variadas formas.<sup>75</sup> Este valioso património cultural foi praticamente erradicado da história devido à proibição da planta.

## A planta

A *cannabis sativa* é uma planta arbustiva anual, normalmente dioica e angiospérmica que pode atingir bem mais de 2,5m de altura, com folhas verdes picotados nas bordas. Existem também espécies monoicas que normalmente são menores. A forma masculina e feminina, embora semelhantes em termos de aparência até à floração, são bastante diferentes em termos químicos: a planta do sexo masculino não produz o THC, ou seja, não contem droga. Não obstante em espécies monoicas, o macho pode produzir simultaneamente flores masculinas e femininas, mas apenas as flores femininas contêm THC. A planta feminina é obviamente, a mais estudada pela abundância de canabinóides, incluindo o THC, a estrutura e funções das várias partes desta planta é ilustrada na figura seguinte:

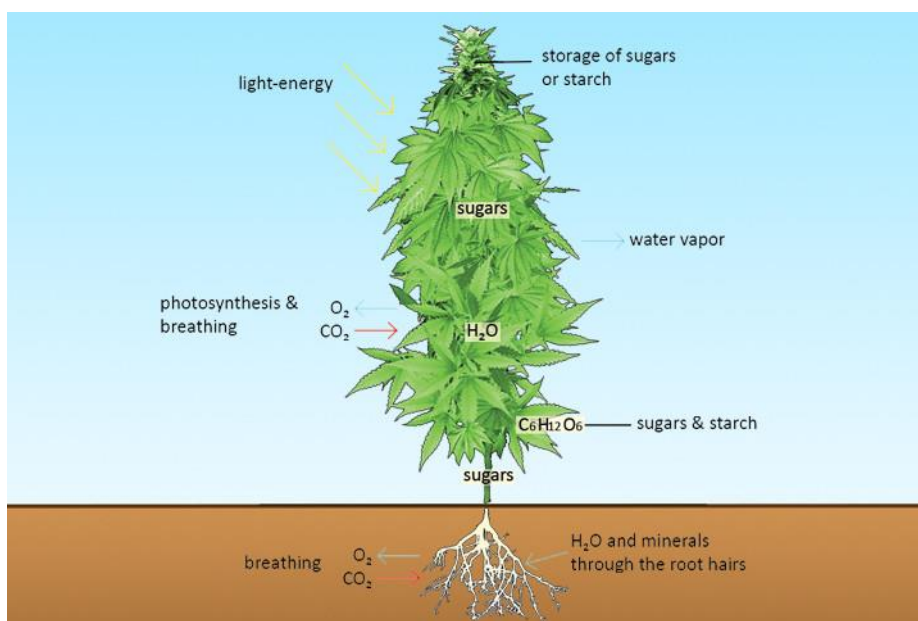


Figura 8 – Representação e estrutura da planta de Cannabis.<sup>76</sup>

Em geral aceita-se que inclui três variedades diferenciáveis: *Cannabis sativa* L., *Cannabis indica* Lam. e *Cannabis ruderalis* J. Estes três táxons são provavelmente nativos do Centro e do Sul da Ásia.<sup>77</sup> Existe, no entanto, um debate corrente sobre a classificação destas espécies, tendo sido aceite uma única espécie: *Cannabis Sativa* L. com várias subespécies. Em termos gerais, na classificação de 3 espécies, é

comum assumir-se que a *Cannabis Sativa* L. cresce mais alta, mas menos densa, com folhas mais finas e alongadas, enquanto a *Cannabis Indica* Lam., cresce de uma forma mais arbustiva, com ramificações densas e com folhas mais largas e curtas por fim, a *Cannabis Ruderalis* J., é normalmente a mais pequena e menos densa das três. A ilustração destas espécies (ou mais corretamente subespécies) é apresentada na figura seguinte.

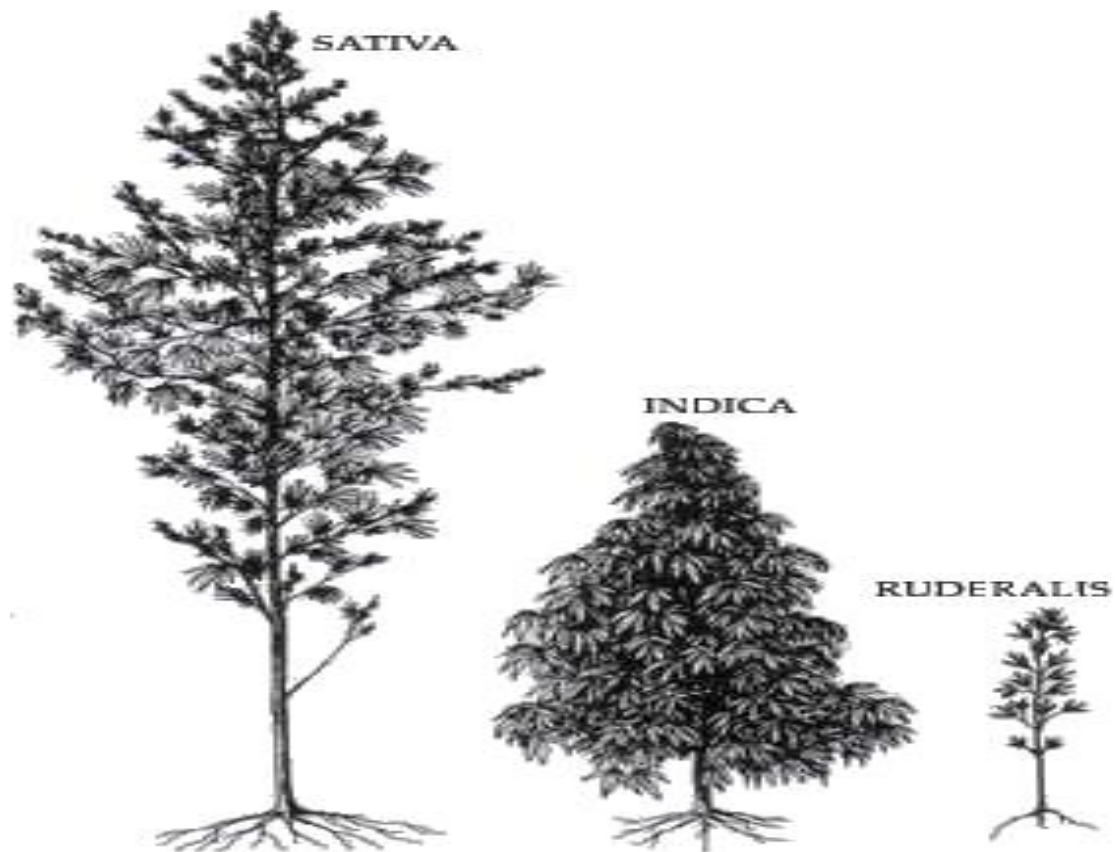


Figura 9 – Espécies de canábis comumente aceites.<sup>78</sup>

O primeiro par de folhas geralmente tem um folíolo único, à medida que a planta cresce, aparecem as folhas típicas com normalmente 5 ou, por vezes mais de dez folíolos por folha, dependendo das características genéticas e das condições ambientais. Nas extremidades dos ramos, a quantidade diminui para um folíolo único por folha. Os pares de folhas inferiores geralmente crescem em arranjos de folhas opostas e os pares de folhas superiores, alternados na haste principal da planta.

As folhas têm um padrão de nervura peculiar que permite que pessoas mal familiarizadas com a planta possam distinguir as folhas de qualquer uma das espécies de cannabis, pois todas têm folhas confusamente similares, como se pode verificar na ilustração abaixo.

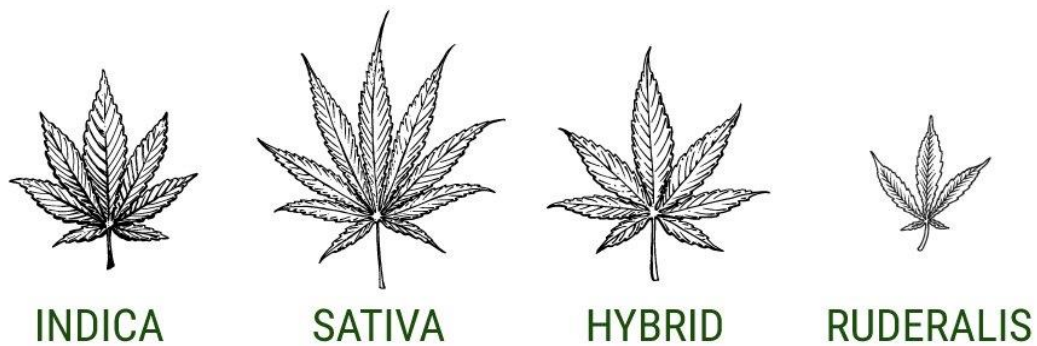


Figura 10 – Tipos de folhas entre as diferentes espécies (ou subespécies)

A classificação botânica da planta canábica é feita como dentro do género, Cannabis, família Cannabaceae, ordem Urticales. Os dois únicos géneros aceites da família Cannabaceae são, Cannabis e Húmulos (cevada).

Em termos de variações genéticas existem uma multitude de géneros, tantos que seria impossível apresentar aqui uma lista completa. Aceitam-se normalmente duas espécies principais, a cannabis sativa e a cannabis indica, modelo proposto por alguns investigadores, outros, sugerem a existência de apenas uma espécie, a cannabis sativa com as diferenças genéticas explicadas por variações nas subespécies e pela variedade de níveis ao grau de biótipo e taxa putativa. Devido a esta dificuldade em distinguir as subespécies tanto do ponto de vista químico como morfológicamente, até porque a canábica se adapta continuamente aos ambientes em que é cultivada e tem sido sujeita a muitas manipulações genéticas resultando em centenas ou milhares de híbridos, aceita-se neste trabalho, em acordo com algum consenso científico que, a denominação Cannabis Sativa L. ou mais

simplesmente canábis, é adequada para definir todas as espécies ou subespécies deste género de plantas. A taxonomia aceite em botânica para definir a planta canábis apresenta-se em baixo.

TABELA 1. Taxonomia da planta canábis.

Classificação taxonómica da planta Canábis <sup>79</sup>
Reino: Plantae Subreino: Tracheobionta (planta vascular)
Divisão: Magnoliophyta (planta com flores)
Sub-divisão: Spermatophyta (planta com sementes)
Classe: Magnoliopsida (Dicotiledônea) Subclasse: Hamamelididae
Ordem: Urticales
Família: Cannabaceae
Genus: Cannabis L.
Especie: Cannabis sativa L.
Subespécies: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cannabis indica</i> Lam.</li> <li>• <i>Cannabis ruderalis</i> Janisch</li> <li>• <i>Cannabis spontanea</i></li> </ul>

A cannabis normalmente tem flores imperfeitas, com estames "masculinos" e pistilos "femininos" que ocorrem em plantas separadas.<sup>80</sup> Como vimos, não é incomum, no entanto, que plantas individuais possam suportar tanto, flores masculinas como femininas. No século 3 a.C. na China, classificaram a planta cannabis como dioica e o dicionário Erya ( ) define xi 枲 como "cannabis macho" e fu 苧 (ou ju 苧) como "cannabis fêmea".<sup>60</sup>[procura referenceuk](#)



Figura 11<sup>81</sup> A - Planta masculina B - Planta feminina

- 1) Flor masculina (conjunto ampliado)
- 2) flor masculina: estame (antera e filamento curto)
- 3) flor feminina coberta por tricomas
- 4) ilustração de um tricoma
- 5) flor feminina: pistilo com bráctea
- 6) flor feminina: pistilo sem bráctea
- 7) flor feminina: pistilo mostrando óvulo (secção longitudinal)
- 8) semente (aquênio: semente única com bráctea)
- 9) semente sem bráctea
- 10) semente, vista lateral
- 11) semente, secção transversal
- 12) semente, seção longitudinal
- 13) semente sem pericarpo (descascada)
- 14) estilos.

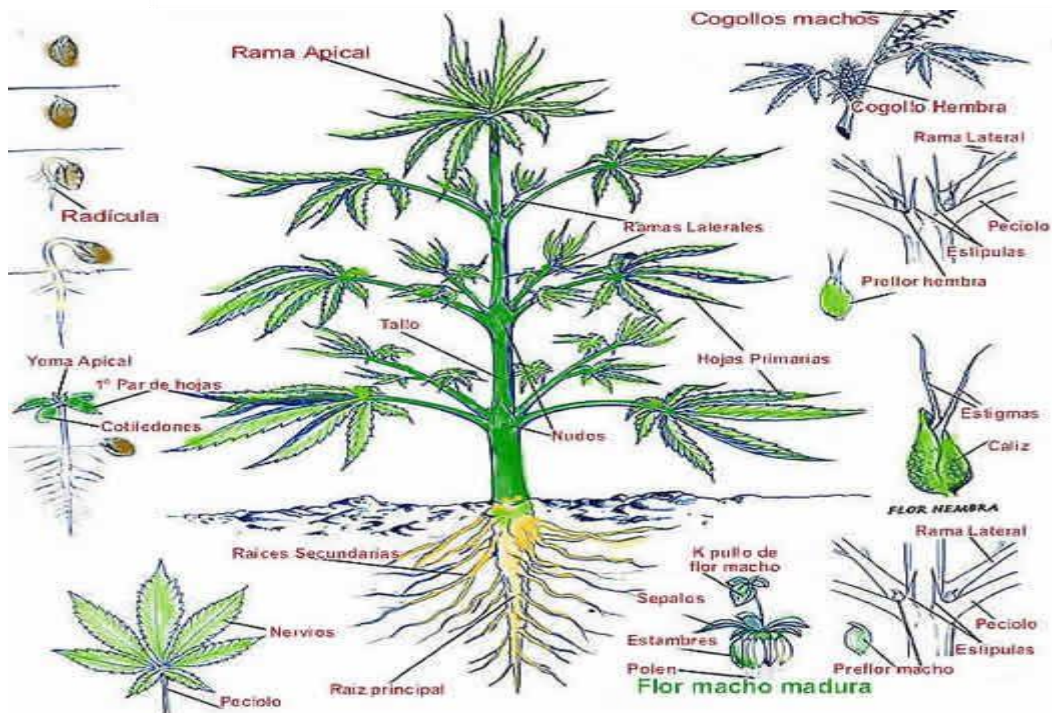
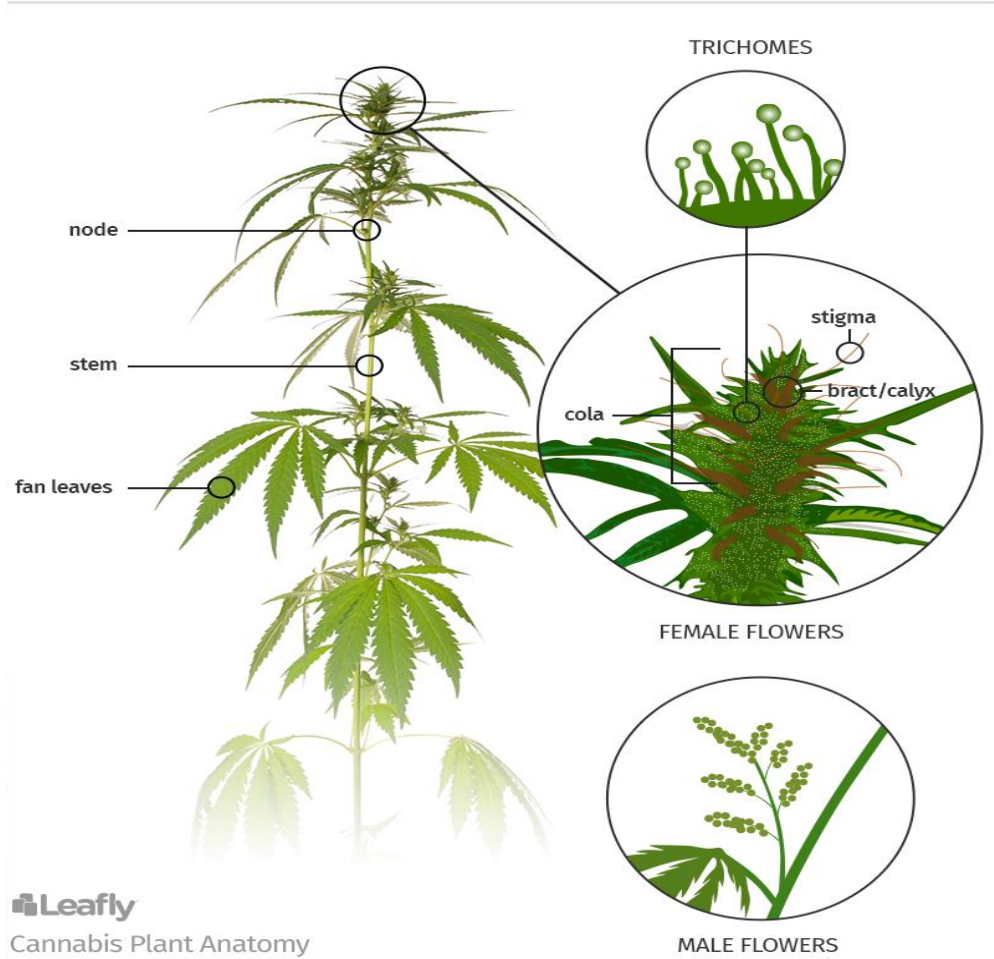


Figura 13 – Figuras 12 e 13 Descrição esquemática das diferentes partes das plantas fêmea e macho.<sup>82</sup>

A cannabis, como muitos outros organismos, é diploide. Tem um complemento cromossômico de  $2n = 20$ , embora certos indivíduos poliploides já tenham sido artificialmente produzidos. A primeira sequência do genoma da cannabis, que tem um tamanho estimado em 820 megabases, foi publicada em 2011 por uma equipe de cientistas canadenses.<sup>83</sup> [Referencia errada verificar](#)

As ramificações são, ou alternadas ou opostas, são proeminentes com a raiz principal ramificada com pelo menos 30 cm de profundidade, até mais de 2,5m em solos soltos ou, muito próximas da superfície e muito ramificadas em solos mais húmidos. As superfícies adaxial e abaxial são verdes, com tricomas resinosos dispersos. As inflorescências consistem em numerosos bolbos de flores que se encontram ao longo caule de cada axila folhosa. As flores masculinas consistem normalmente em 5 pétalas pelosas de cor verde pálido. Os pistilados (flores femininas) são quase sesses, organizadas em pares. O aquénio (semente) tem casca dura coberta pela parede fina do óvulo.<sup>84</sup>

Após o amadurecimento, as sementes podem ser utilizadas na produção de óleos alimentares ou na alimentação animal, ou mais simplesmente, cair no chão e dar origem a outra planta. A fêmea produz vários bolbos de flores individuais, normalmente com agrupamentos grandes no topo e vários pequenos nos ramos. As primeiras flores das plantas femininas são produzidas continuamente até ficarem cobertas por glândulas tricomas contendo uma resina rica em canabinóides e terpenos ([Figura 11](#)) que serve para reter o pólen das flores macho e como proteção. Fatores ambientais incluindo o ciclo de luz diurno, podem alterar o sexo da planta e produzir hermafroditas. Hermafroditas naturais geralmente são estéreis, mas hermafroditas induzidas artificialmente podem ter órgãos reprodutores totalmente funcionais. Sementes feminizadas de canábis são obtidas a partir de fêmeas artificialmente hermafroditas que não possuem o cromossoma masculino ou pelo tratamento químico das sementes.<sup>85</sup>

## **Ciclo de Crescimento**

O ciclo de crescimento da planta canábica pode ser dividido em quatro fases: germinação, vegetativa, floração (com ou sem formação de sementes) e senescência. A fase vegetativa ainda pode ser dividida em mais três fases: juvenil, fotossensível e desenvolvimento da flor. As plantas masculinas morrem após disseminar o pólen, as femininas após libertarem as sementes.

As plantas selvagens de *Cannabis* são polinizadas pelo vento<sup>86</sup> Os frutos da canábica são aquênios,<sup>87</sup> o fruto contém uma semente única, constituída por dois cotilédones. A massa dos aquênios é muito variável e grande parte da sua massa é rica em substâncias de reserva de alto valor nutricional, estes frutos podem ser usados na alimentação humana e animal. Normalmente as sementes em variedades monoicas são menores do que nas variedades dioicas. Em estado selvagem, a planta propaga-se a partir das sementes, que crescem em virtualmente qualquer clima, com preferência por muito sol e solos neutros a alcalinos, com necessidade de nutrientes, luz e água em abundância.

A maioria das subespécies de *Cannabis* são plantas de dias curtos, com a possível exceção da *Cannabis sativa* subsp. *sativa* var. *spontanea* (*C. ruderalis*), que é normalmente descrita como possuidora de "autofloração" podem ainda, ser plantas neutras em relação ao dia.<sup>88</sup>

Baseada nesta relação há ainda, um outro tipo de classificação que se faz tendo em conta a forma como os períodos de luz afetam a floração das plantas. Neste contexto, surge um outro tipo de classificação da canábica, podem-se classificar três tipos principais: Plantas de dias curtos que necessitam de exposição à luz por um tempo inferior ao seu fotoperíodo crítico para florescerem, plantas de dia longo que necessitam de luz durante mais tempo que o seu fotoperíodo crítico e plantas neutras que florescem independentemente dos períodos de luminosidade e escuridão aos quais são expostas. O que determina se haverá floração das plantas, não é o período de luminosidade contínua, mas sim o período de escuridão.<sup>89</sup>

Interrompendo-se um período escuro longo, com um breve período de luz, faz-se desabrochar a floração. O fotoperíodo crítico da canábica é

normalmente cerca de 14 horas. A floração da planta inicia geralmente quando o período de escuro excede 11 horas por dia sendo que, o período de floração pode variar grandemente, dependendo não só da subespécie, mas também das condições ambientais. Em estado natural, quando os dias se tornam mais curtos, a floração começa e a planta completa o seu ciclo de vida.

Para o fotoperíodo crítico de 15 horas, as plantas que recebem luz abaixo desse valor florescem. As plantas que recebem luz acima do valor crítico permanecem em estado vegetativo tolerando até 24 horas de luz, algo que se faz em muitas plantações de interior para acelerar o crescimento. Um ou dois dias com menos duração de luz induzem a floração.

### **Características Microscópicas**

Tricomas e emergências são estruturas glandulares externas com ampla distribuição nas plantas angiospérmicas, têm origem em células da protoderme e são visíveis por ampliação. Em geral, os tricomas de cânabis compreendem um conjunto diverso de estruturas e tipos diferentes (como vimos acima), estes quando vistos ao microscópio, podem ser glandulares ou não glandulares numa mesma estrutura. Estas estruturas são responsáveis pela maioria das secreções da planta, incluindo os canabinóides, embora os investigadores descrevam dois tipos de tricomas não-glandulares que não foram associados ao desenvolvimento terpenoide. Três tipos de tricomas têm sido descritos nas plantas fêmea: bulbosos, sésseis e caules capitados<sup>90</sup> Nas plantas macho foi descoberto um quarto tipo de tricoma glandular anteral que só foi encontrado em anteras. Os tricomas glandulares são produzidos a partir de uma serie de células diferenciadas em propriedades funcionais distintas, nomeadamente as células secretoras e do caule.<sup>91</sup>

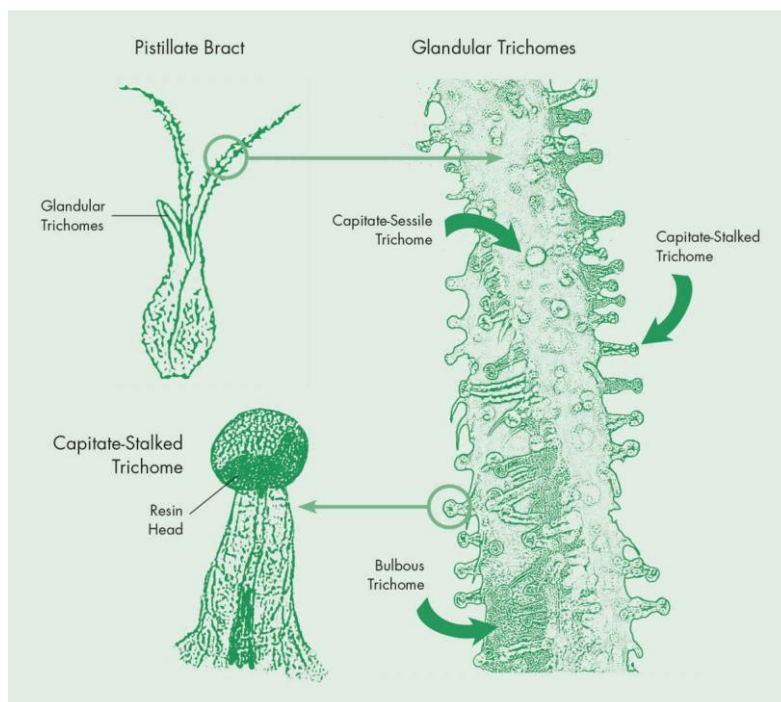


Figura 14 – Representação de 3 dos quatro tipos de tricomas.

Terminada a fase de secreção, as células glandulares sofrem um processo de degeneração celular que leva ao colapso da cabeça glandular do tricoma e consequente perda de funcionalidade.

Canabinóides, terpenoides, flavonoides, alcaloides, compostos azotados e outros compostos moleculares típicos das plantas são segregados abundantemente por estes tricomas que se espalham sobre os cálices florais e brácteas das plantas femininas. De entre estes, só o  $\Delta 8$  e  $\Delta 9$  THC são reconhecidos como indutores de efeitos psicoativos, este são os compostos (a droga) que as pessoas se referem por nomes populares, por vezes mesmo em meios científicos. Como se explica á frente, este efeito, sabe-se agora ser devido á ação sobre os recetores canabinóides do tipo 1 (CB1). Não obstante, o Canabidiol (CBD) tem vindo a ganhar cada vez mais importância no mundo da investigação dado que, como veremos, foram (re)descobertas uma quantidade considerável de aplicações terapêuticas. É importante reiterar que cannabis e THC (que só se forma por decarboxilação) são duas coisas diferentes, como vimos algumas subespécies praticamente não contêm o precursor da droga, o ácido tetrahydrocannabinolico (THCA).

## Bioquímica

### Canabinóides (fitocannabinóides e terpenos)

As plantas de cannabis produzem um conjunto de substâncias químicas únicas denominadas fitocannabinóides, que são os princípios ativos da planta. Como é evidente, a planta cannabis contém uma enorme variedade de químicos, alguns dos compostos identificados encontram-se exclusivamente nestas plantas, assim o termo fitocannabinóide é usado para representar este grupo único de compostos terpenofenólicos.<sup>92</sup> Os fitocannabinóides são compostos carbônicos que existem na resina das plantas e são produzidos pelos denominados tricomas que, como vimos, podem ou não ser glandulares. De pelo menos 420 compostos já bem conhecidos e bem documentados, produzidos pela planta cannabis, mais de 60 estão bem documentados e pertencem ao grupo canabinóide que, quimicamente pertence ao grupo terpeno-fenol.<sup>93</sup> Como veremos abaixo, alguns estudos clamam que a cannabis contém mais de 600 compostos, com pelo menos 123 canabinóides identificados até ao momento.

Canabinóide é um termo genérico para descrever substâncias, naturais ou artificiais, que ativam os recetores canabinóides. Estes conceitos serão desenvolvidos mais adiante. Englobam os fitocannabinóides que são compostos encontrados na planta cannabis e estruturalmente relacionados com o THC; os endocannabinóides (ECBs), que são encontrados nos sistemas nervoso e imunológico dos animais e seres humanos, e que ativam os recetores canabinóides; e, por fim, os canabinóides sintéticos que incluem toda uma diversidade de substâncias que interagem de alguma forma com os recetores canabinóides. Este último grupo engloba uma variedade de classes químicas distintas: os canabinóides clássicos, estruturalmente relacionados com o THC; os canabinóides não-clássicos, incluindo quinolinas e arilsulfonamidas; e os eicosanóides, relacionados com os endocannabinóides<sup>94</sup> De um modo geral o termo canabinóide é usado

indiferenciadamente para definir qualquer tipo de canabinóides. Embora sem comparação com a canábis, há outras plantas que produzem canabinóides por exemplo, as espécies *Echinacea purpurea*, *Echinacea angustifolia*, *Acmella oleracea*, *Helichrysum umbraculigerum*, and *Radula marginata*. Todas produzem algum tipo de canabinoide.<sup>95</sup>

### **Fenótipos Químicos (Quimiotipos)**

Quimiotipo refere-se a um tipo de classificação baseado na abundância de um determinado composto químico no metabolismo da planta. É uma classificação que pode ser útil tendo em conta as divergências anteriormente descritas e também, para uma classificação medicinal das plantas. O fenótipo resulta da expressão dos genes do organismo, da influência de fatores ambientais e da possível interação entre os dois. O genótipo refere-se a informações hereditárias de um organismo contidas no seu genoma. Nem todos os organismos com um mesmo genótipo parecem ou agem da mesma forma, até porque a aparência, comportamento e outros componentes do fenótipo, são modificados por condições ambientais e de desenvolvimento. Deste modo, técnicas de cultivo, tais como: número de plantas por unidade de área, fertilização, exposição solar e escolha da época da colheita, são todos fatores importantes que afetam características fenotípicas da canábis. Por isso, tanto as características físicas como o conteúdo e a composição dos canabinóides presentes na planta são altamente variáveis entre as diferentes subespécies de canábis existentes.

Com já foi mencionado, os compostos mais estudados e os primeiros a serem identificados foram o Canabinol (CBN), Canabidiol (CBD) e depois, o Tetrahydrocannabinol (THC), inicialmente porque eram os compostos em percentagens mais abundantes e recentemente, por serem os alvos preferenciais de investigação clínica intensa. O CBD é estudado por causa das suas ações terapêuticas e o THC pela mesma razão e também pelas propriedades psicotrópicas. Estes compostos, praticamente não existem na sua forma neutra nas plantas frescas,

mas na forma acidifica como se descreve adiante.

Apesar de a maioria das pessoas não conseguir distinguir as diferentes espécies de canábis e por isso existir um estigma em relação à produção industrial dos tipos CBD, que é legal porque não contem quantidades significativas de THC, existem muitos híbridos e manipulações genéticas que fazem com que esta classificação não seja por nada linear. Em geral e como a distinção botânica entre as diferentes espécies é consideravelmente difícil, aceita-se uma distinção entre os géneros sativa e indica baseada na razão THC/CBD ou THC/total de canabinóides, ou seja, é uma classificação baseada nos fenótipos da planta e não na forma.

Em geral a sativa apresenta um valor mais elevado de THC, enquanto a indica é mais equilibrada. Para evitar confusões com a terminologia, neste trabalho adotam-se os termos tipo THC, tipo CBD e híbridos, conforme exemplo na tabela 2., note-se que é apenas um quadro de orientação, dado que existem variedades com maiores percentagens de todos estes compostos. De facto, existem espécies manipuladas geneticamente que ultrapassam os 25% de THC, ou melhor, THCA equivalente, dado não existir praticamente THC nas plantas vivas.

Três tipos principais são reconhecidos para a planta canábis, baseando-se na proporção dos dois principais fitocannabinóides nela presentes, o  $\Delta 9$ -THC e o CBD:

- (i) Tipo THC, quando há predomínio de  $\Delta 9$ -THC
- (ii) Tipo Híbrido, quando há quantidades semelhantes de ambos canabinóides
- (iii) Tipo CBD, quando o CBD é predominante

Nesta classificação existem várias fórmulas para a divisão das plantas como o exemplo apresentado na tabela a seguir:

Composto Químico:	$\Delta 9$ -THC	CBD	CBD: $\Delta 9$ -THC (razão)
Tipo THC	0.5–15%	0.01–0.16%	0.02
Híbrido	0.5–5%	0.9–7.3%	0.6
Tipo CBD	0.05–0.7%	1.0–13.6%	4

Tabela 2: Exemplo de classificação de espécies de cannabis segundo a composição química.

A genética dos principais fenótipos químicos da cannabis, tem sido investigada de forma intensiva na última década e foram descobertos novos fenótipos químicos.

Dois alelos (sequência de uma molécula de ADN (gene) que corresponde a diferentes versões do mesmo gene) e que são codominantes e presentes no locus B (BT e BD) (posição de um gene num cromossoma ou molécula de ADN), são responsáveis pela codificação das enzimas  $\Delta 9$ -THCS e CBDS, sendo que variações na sequência destes loci determinam as características dos três quimiotipos de cannabis atrás definidos. Estas diferenças, podem ocorrer devido a variações de sequência nos

loci BT e/ou BD, isto é, através da existência de uma série de alelos, ou de sequências diferentes para uma ou ambas as sintases (como se verá mais á frente). Ou poderão ser devidas a um polimorfismo de regulação da expressão de elementos em cis ou trans para o loci estrutural.<sup>85</sup>

Um quarto e quinto quimiotipos são encontrados com menor frequência: no quarto quimiotipo o canabigerol (CBG), precursor dos canabinóides é o principal canabinóide encontrado. Este quimiotipo é mais suscetível de ser controlado pelo alelo B0, uma forma mutante do locus BD. O quinto quimiotipo tem quantidades indetetáveis de canabinóides sendo esta característica controlada pelo locus único (O) que opera sobre o locus B. Este quinto quimiotipo provavelmente ocorre devido a um bloqueio na via metabólica que leva à produção de canabinóides e não

devido a alterações nos tricomas glandulares da planta.

Existe ainda um sexto quimiotipo que é encontrado em plantas com um fenótipo morfológico específico, quimiotipo com característica juvenil prolongada, ou seja, produzem canabicromeno (CBC) enquanto plantas jovens, que vai declinando com a maturação da planta. Os fatores genéticos que controlam esta característica encontram-se no locus denominado C (BC) e é independente do loci B que codifica as enzimas  $\Delta^9$ -THCS e CBDS.<sup>85</sup>

### **Formação, síntese e degradação dos principais canabinóides**

Como foi referido, os canabinóides mais estudados são: o THC pela sua ação psicotrópica e mais recentemente pelo potencial terapêutico. O CBD e também o CBN, pelas suas aplicações clínicas comprovadas e pelo potencial que representam para outras aplicações dada a sua natureza não psicotrópica. À medida que ciência avança, mais e mais canabinóides são estudados para avaliar a sua ação farmacológica.

O precursor dos principais canabinóides é o ácido canabigerólico (CBGA) que através de uma série de reações apoiadas por enzimas sintase (CBGAS) se transforma nos canabinóides mais conhecidos, em forma ácida: THCA, CBDA, CBCA. Estes canabinóides, quando presentes na planta viva, contêm um grupo ácido carboxilo, estes grupos degradam espontaneamente a estrutura dos canabinóides libertando CO<sub>2</sub>. Assim, por aquecimento, o CBGA passa a CBG, o THCA a THC e assim sucessivamente. É considerado um processo de degradação natural porque não envolve enzimas e começa logo que a planta é colhida.

Na figura seguinte ilustra-se como exemplo, o processo de síntese do principal precursor canabinóide o ácido canabigerólico (CBGA) em 3 canabinóides principais.

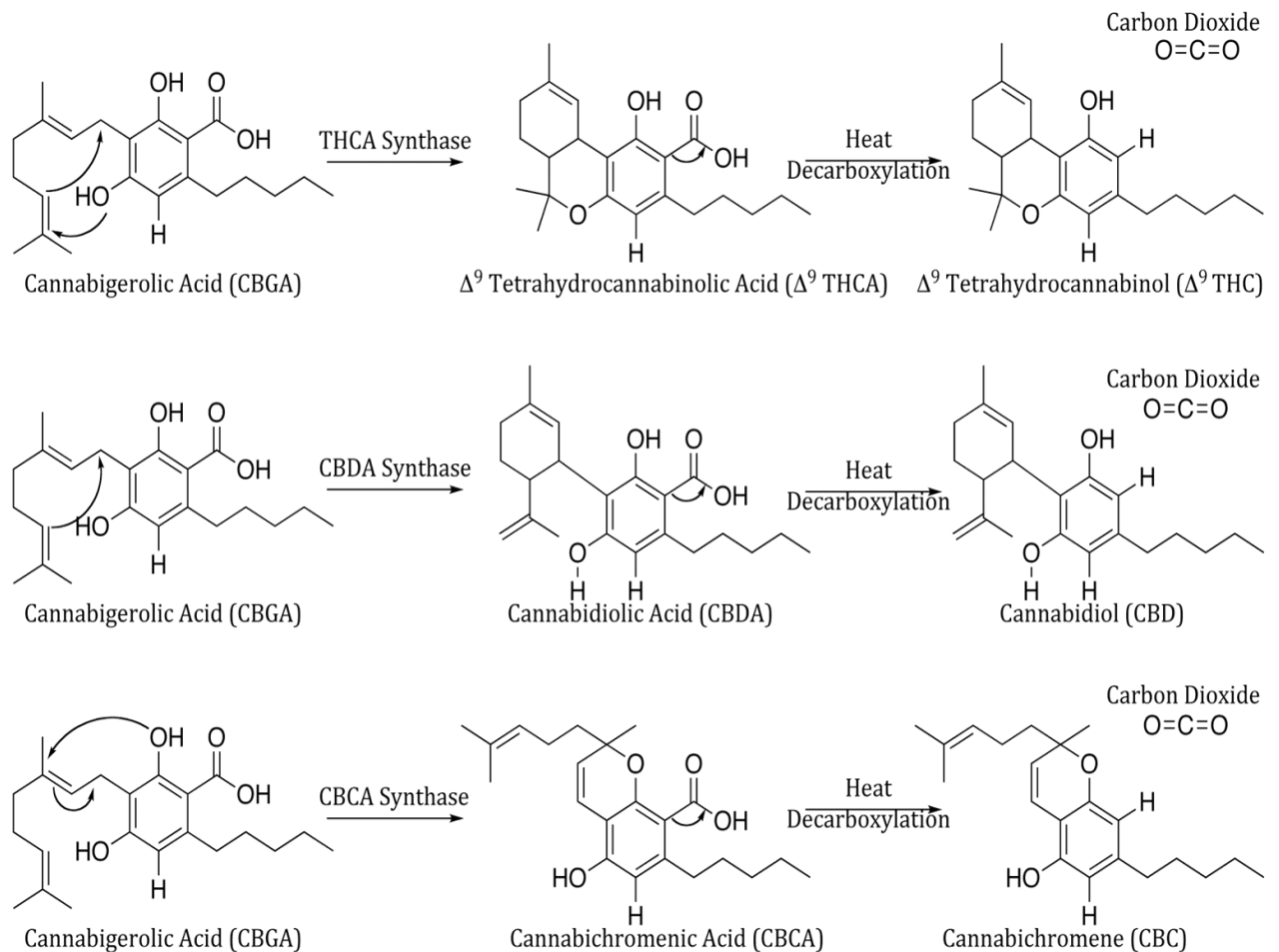


Figura 15 – Síntese do CBGA em 3 canabinóides THCA, CBDA e CBCA

É sugerido que todos os precursores canabinóides são produzidos dentro das células dos tricomas através de biossíntese, em que os enzimas catalisam uma serie de reações químicas para produzir moléculas complexas a partir de moléculas simples e mais pequenas. O processo pode ser sumariado em três passos simples, ao nível molecular:

- 1) Ligação: macromoléculas em nanoescala (enzimas) acoplam-se a uma ou duas pequenas moléculas (substratos)
- 2) Prenilação: os substratos ligam-se entre si (conversão catalítica química dos substratos)
- 3) Ciclização: depois de transformada a pequena molécula passa uma "linha de montagem" enzimática que produz mudanças sequenciais nesta molécula

Os percursos naturais de todos os fitocannabinóides são o pirofosfato

de geranilo (GPP) e ácido olivetólico, eles próprios produzidos por uma série de reações de biossíntese. Tendo como unidades de partida para o ácido olivetólico; malonil e hexanoil apoiados por coenzima A (CoA), isto é malonil-CoA e hexanoil-CoA. Pirofosfato de geranilo (GPP) ou, pirofosfato de nerila (NPP) e ácido olivetólico combinam-se com a assistência de um enzima conhecido como Transaminase Oxalo-acética Glutâmica (GOT), para criar o primeiro canabinóide, o CBGA.

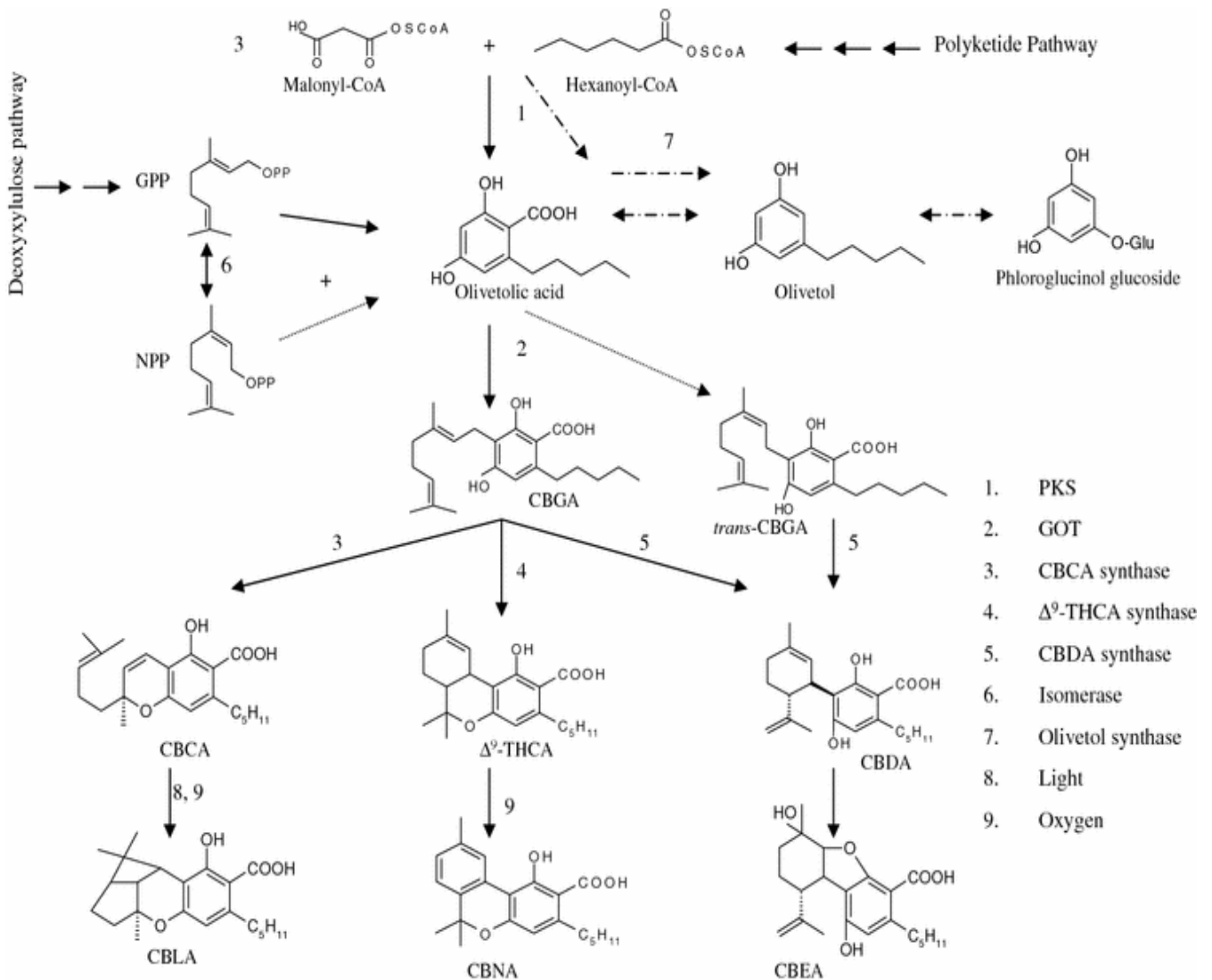


Figura 16 – Formação, síntese e degradação de fitocanabinóides a partir do GPP e ácido olivetólico pelas vias deoxixilulose e poliquetida<sup>96</sup>

A estrutura química e ciclização dos principais canabinóides é apresentada na figura seguinte:

Tipo	Estrutura	Ciclização
Canabigerol CBG		
Canabicromeno CBC		
Canabidiol CBD		
Tetrahydrocanabinol- e Canabinol THC, CBN		
Canabielsoina CBE		
<i>iso</i> - Tetrahydrocanabinol-  <i>iso</i> -THC		
Canabicitrol CBL		
Canabicitrana CBT		

Figura 17 – Estrutura química e ciclização de alguns canabinóides

### **Classificação e agrupamento de fitocanabinóides conhecidos**

Os Cbs foram identificados ao longo de várias décadas de investigação sendo que por vezes, foram avaliados tipos raros de plantas de diversas origens e qualidades, isto significa que pode haver uma enorme diversidade na quantidade e razão entre os vários canabinóides nas diferentes subespécies de plantas.

Como foi anteriormente referido, há ainda alguma confusão na classificação e listagem de todos os canabinóides identificados até ao presente, pelo menos 104 canabinóides já foram identificados<sup>97</sup>. Contudo, uma lista atual e completa de todos os canabinóides, não foi encontrada. Outras fontes, clamam a existência de pelo menos 113 canabinóides,<sup>98</sup> outros autores clamam a existência de mais de 120 canabinóides.<sup>99, 100</sup> Neste documento e outra vez, porque seria demasiadamente longo descrever todos, são apenas descritos e listados os canabinóides mais estudados.

Com exceção dos principais, a maioria dos Cbs apresenta-se em concentrações muito baixas. Os Cbs mais estudados são:<sup>101</sup>

### **Canabigerol (CBG)**

O canabigerol (CBG) é um composto não psicoativo que, como vimos é precursor de todos os outros canabinóides, na maioria das variedades de canábis a sua concentração é baixa,<sup>102</sup> normalmente menor do que 1%.<sup>103</sup>

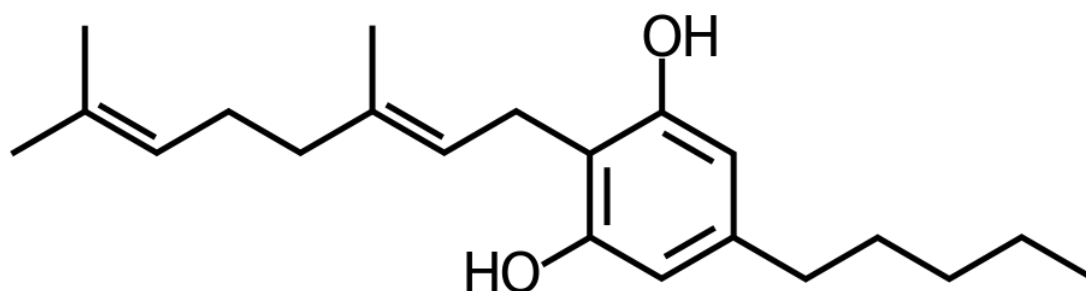


Figura 18– Configuração do canabigerol mostrando a estrutura linear com ligações duplas

### Formula e massa

Formula Química	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>
Massa molar	316.49 g·mol <sup>-1</sup>

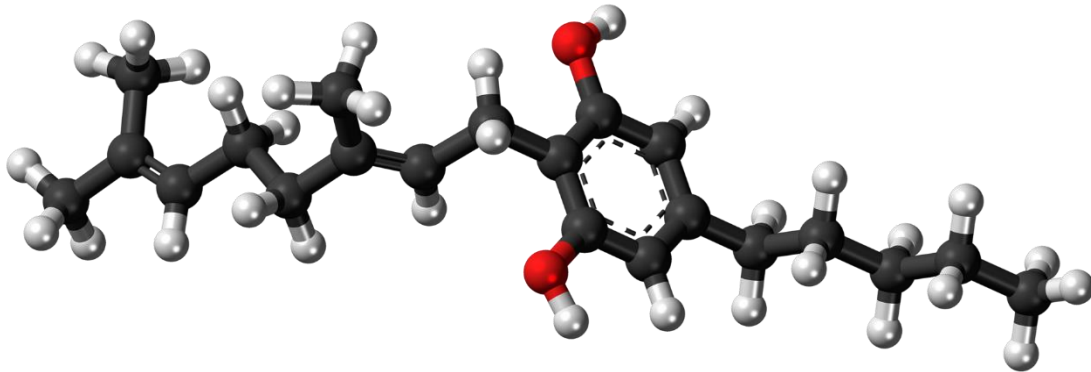


Figura 19 - configuração da molécula de CBG

Em 2017 o canabigerol estava a ser investigado para determinar as suas propriedades farmacológicas. Estudos in vitro indicaram alta afinidade como agonista do recetor adrenergico alfa-2, afinidade moderada como antagonista do recetor 5-HT 1A e baixa afinidade para se ligar aos recetores CB2.<sup>104</sup>

Ainda há muito que investigar para entender melhor o CBG, alguns estudos já indicam que ele pode ter ação no tratamento do glaucoma, encorajar o crescimento ósseo, reduzir a inflamação, funcionar como estimulador de apetite, resistir a bactérias e inibir crescimento de tumores. Em 2018, os estudos efetuados não incluíram humanos, a investigação tem-se limitado a estudos in vitro e experiências preliminares em roedores.<sup>105</sup>

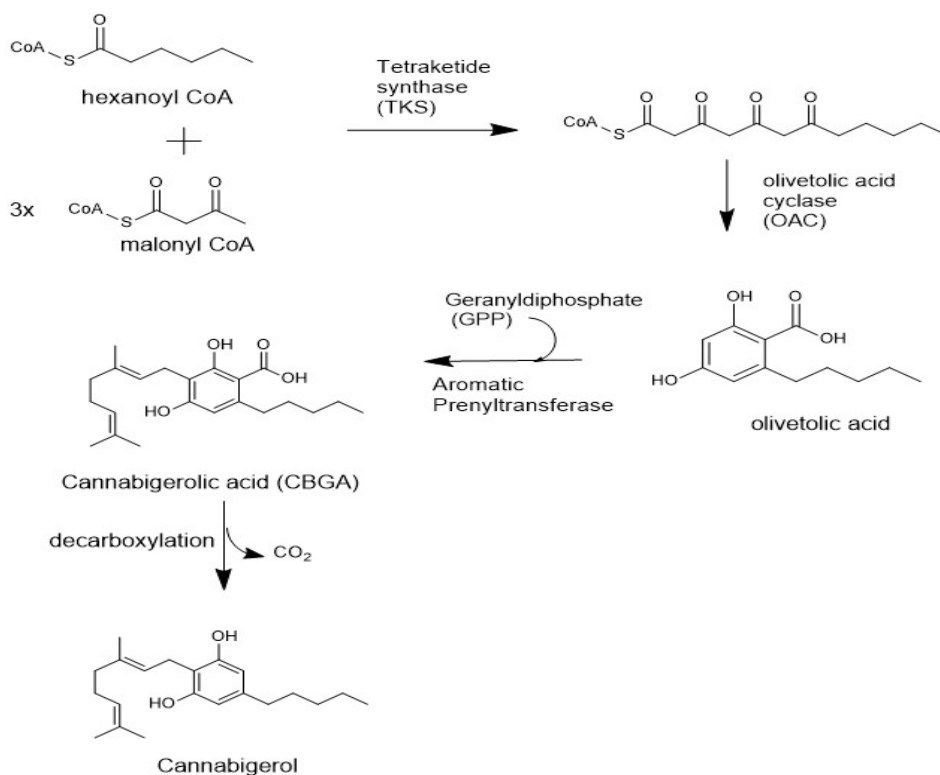


Figura 20 - Biossíntese do CBG, começa por carregar hexanoil-CoA numa montagem proteica policetidea sintase e subsequente condensação com três moléculas de malonil-CoA. Este poliquetideo é ciclizado em ácido olivetólico através da ciclase do ácido olivetólico e depois prenilada com um precursor de 10 carbonos pirofostato de geranilo isoprenoide, usando um enzima aromático preniltransferase, ácido pirofostato-geranilo-olivetólico geranil transferase, para biosintetizar o ácido canabigerólico, que pode então ser decarboxilado para produzir canabigerol.<sup>106</sup>

### Canabidiol (CBD)

Entre os Cbs mais abundantes e estudados encontrados na planta canabis está o CBD que, é um composto não psicoativo com grandes qualidades terapêuticas, como demonstrado por numerosos estudos clínicos alguns dos quais referenciados neste trabalho.

O canabidiol é insolúvel em água, mas é solúvel em solventes orgânicos. À temperatura ambiente, é um sólido cristalino incolor. Em meios fortemente básicos e na presença de ar, é oxidado para uma quinona e em condições ácidas cicliza para THC.<sup>107</sup>

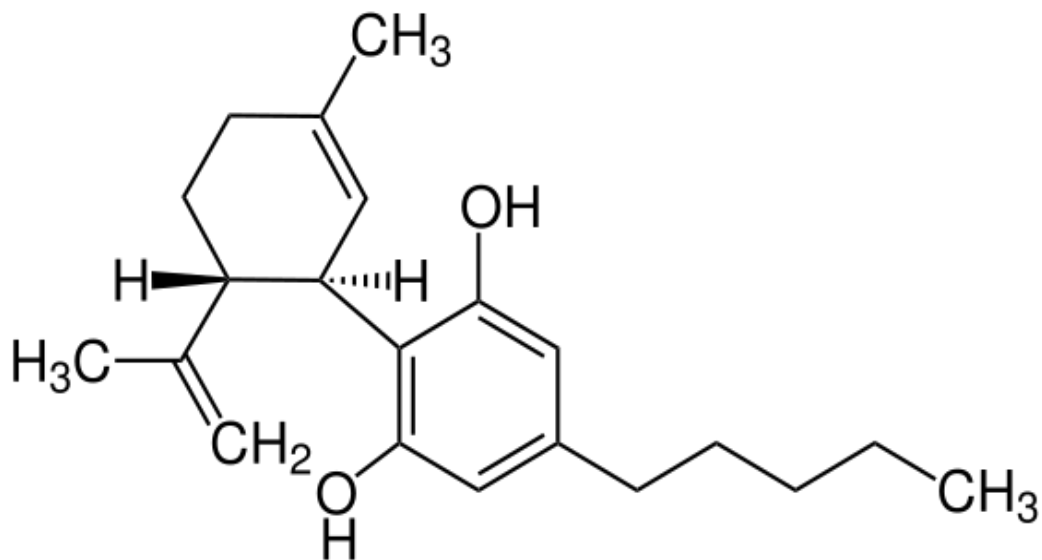


Figura 21– Estrutura química do CBD

#### Propriedades

Fórmula química	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>
Massa molar	314.45 g mol <sup>-1</sup>

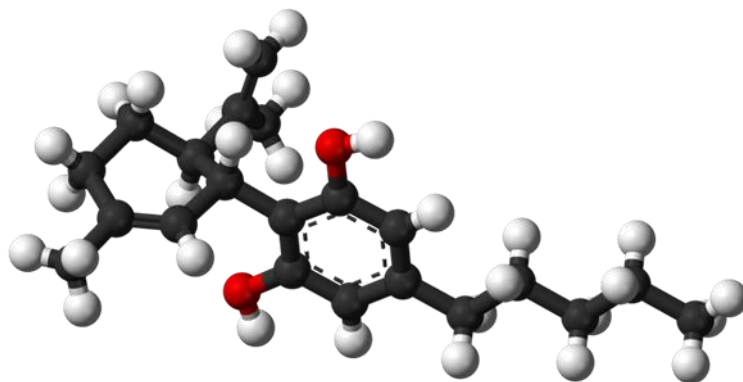


Figura 22 – Modelo 3D do CBD.

Nome IUPAC: 2-[(1*R*,6*R*)-6-isopropenil-3-metilciclohex-2-en-1-il]-5-pentilbenzeno-1,3-diol

O canabidiol está hoje bem difundido nos Estados Unidos e em mais de 40 outros países como medicamento e/ou suplemento nutricional derivado. Não é psicotrópico e mitiga os efeitos do THC. O Canabidiol

tem pouca afinidade com os recetores CB1 e CB2, mas atua como antagonista de agonistas canabinóides. Foi descoberto ser um antagonista ao novo recetor putativo de canabinóides GPR55, a GPCR expressado num núcleo caudado (núcleo localizado nos núcleos da base do cérebro de muitas espécies de animais) e putamen<sup>108</sup> (estrutura redonda localizada na base da parte frontal do cérebro, no telencéfalo e que controla os movimentos “grosseiros” do corpo. O núcleo caudado e putâmen em conjunto formam o corpo estriado dorsal. Também é uma das estruturas que compõem os gânglios basais. Possui um papel importante no sistema de aprendizagem e memória do cérebro). Foi também demonstrado que o Cannabidiol atua como um agonista do recetor 5-HT1A.<sup>109</sup> O CBD pode interferir com a absorção de adenosina, que tem um papel importante em processos bioquímicos, tais como a transferência de energia e é possível que também tenha um papel na indução do sono<sup>110,111</sup> e supressão da excitação cerebral.<sup>112</sup>

O CBD partilha um precursor com o THC e é o principal canabinóide nas espécies do tipo CBD. Foi também demonstrado ter um papel importante em contrariar a perda de memória a curto prazo associada com o THC. Há dados para acreditar que este composto tem um efeito antipsicótico.<sup>113</sup>

Uma revisão de 25 estudos com doses massivas e consumos crónicos de CBD não identificou nenhum tipo de problema com o uso e consumo de CBD.<sup>114</sup>

### **Delta-9-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC)**

O fitocannabinóide delta-9-tetrahydrocannabinol praticamente só existe na sua forma acida em plantas frescas, isto é, quando nos referimos á prevalência do THC na planta canábis, estamos de facto a referir THCA (THCA, 2-COOH-THC, THC-COOH) equivalente uma vez que o THC só se forma por aquecimento quebrando a ligação COOH. Este, é considerado um dos canabinóides mais prevalentes na canábis, mas a sua concentração na forma neutra em plantas frescas é mínima. Aqui

notamos que por uma questão de simplicidade, quando nos referimos aos canabinóides neutros da planta (THC, CBD etc.), estamos de facto a referir a forma ácida equivalente (THCA, CBDA etc), por convenção é comum referir-se THC na planta porque normalmente é este o canabinóide de interesse.

A concentração de THC pode chegar a 30%, dependendo da variedade da planta, é o componente psicoativo primário da canábis.

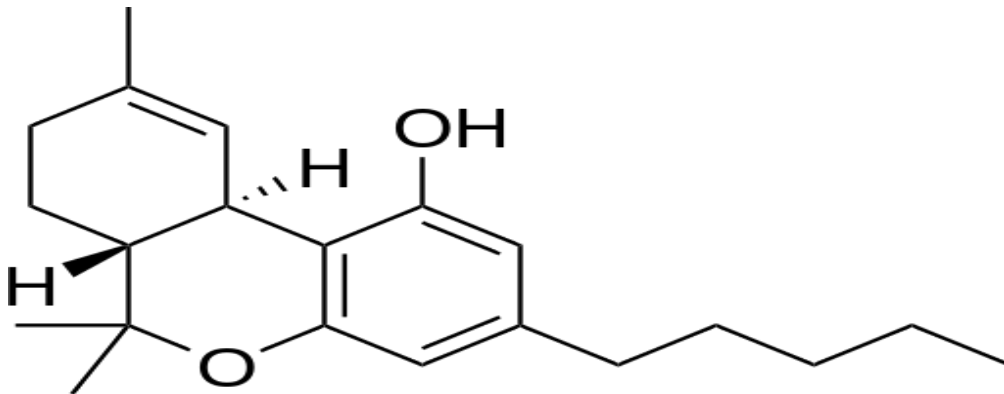


Figura 23 - Estrutura química do Δ9-THC

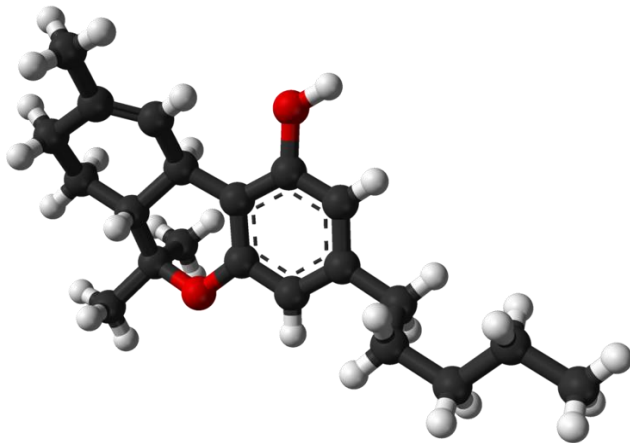


Figura 24 - Modelo 3D. Estrutura química do THC<sup>115</sup>

#### Propriedades

Fórmula química	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>
Massa molar	314.45 g mol <sup>-1</sup>
Solubilidade em água	0.0028 [1] (23 °C)

Como com a maioria dos terpenoides, a molécula de THC é lipida, não

solúvel em água, mas solúvel em solventes orgânicos como lípidos e álcoois. Sendo este sem dúvida, o canabinóide mais conhecido e provavelmente o mais estudado, continua alvo de uma polémica artificial criada como vimos, por bandas desenhadas, filmes e pósteres da década de 1930, em que nenhuma das afirmações neles contidas é verdadeira ou com base científica (relembra-se que o THC não era sequer conhecido nesta altura, apenas foi sintetizado em 1965<sup>116</sup>). Durante muitos anos foram feitas series de estudos com o objetivo de provar malefícios e esta droga foi classificada por convenções internacionais como “perigosa e sem benefícios clínicos”. Não obstante, foi autorizado em 1985, um canabinóide sintético isómero do THC o dronabinol que, tem efeitos psicoativos semelhantes.<sup>117</sup> Não será portanto erróneo afirmar que não seria possível não conhecer, ou negar as propriedades clínicas do THC e mesmo assim criar um análogo sintético que curiosamente é associado com os mesmos ou mais problemas do que o seu análogo natural e autorizar e prescrever esta droga para uma serie de doenças. O THC demonstrou possuir propriedades farmacológicas muito interessantes, indicando que poderia ser benéfico numa vasta quantidade de condições clínicas.

Imita as ações do endocanabinóide Anandamida (AEA) e 2-araquidoglicerol (2-AG) (neurotransmissores naturalmente produzidos pelo organismo que serão descritos mais á frente). Os efeitos típicos da cannabis, como vimos antes, estão relacionados com a ligação deste composto aos recetores CB1 que também definiremos neste trabalho mais adiante.

A forma como o THC atua e sobretudo em combinação com outros fitocanabinóides ainda não é totalmente conhecida, mas existem numerosos estudos que propõem vários modelos.

O composto é metabolizado no fígado e transforma-se em 11-OH-THC que é o primeiro produto metabólico nesta via e também joga um papel nos efeitos psicoativos da cannabis, o segundo produto metabólico provem da transformação do 11-OH-THC em 11-COOH-THC também sintetizado no fígado, este composto não é psicoativo.<sup>118</sup>

## Delta-8-tetrahydrocannabinol ( $\Delta 8$ -THC)

Um parente próximo do delta-9-tetrahydrocannabinol, acredita-se que o delta-8-tetrahydrocannabinol gera efeitos psicotrópicos suaves.

Foi demonstrado que o  $\Delta 8$ -THC aumenta os níveis de acetilcolina no cérebro, o que pode desempenhar um papel positivo na memória e aprendizagem, tem também sido investigado como, indutor de sono, no tratamento da dor, da Doença de Alzheimer e demonstrou inibir vômitos, estimular o apetite e proteger neurónios.<sup>119</sup>

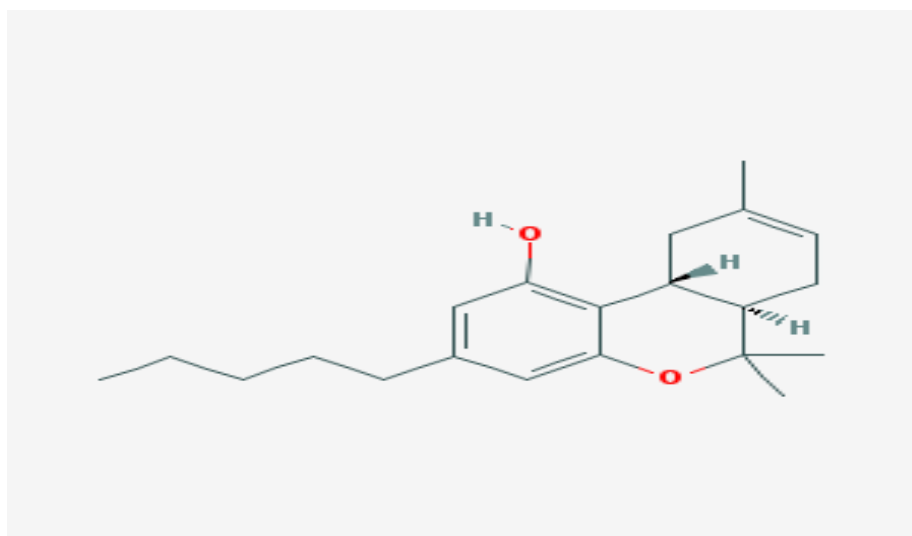


Figura 25 – Estrutura química do  $\Delta 8$ -THC.

Propriedades	
Formula molecular	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>
Peso molecular	314.469 g/mol

O  $\Delta 8$ -THC liga-se também ao recetor CB1 inibindo a adenil-ciclase, aumentando as atividades de proteínas quinase ativadas pelo mitogeneo, modula vários canais condutores de potássio e inibe canais de N- e P/Q-type Ca<sup>2+</sup>.<sup>120</sup>

## Canabicromeno (CBC)

Apesar de ser considerado ser o terceiro canabinóide mais frequente e ter demonstrado forte potencial terapêutico<sup>121</sup>, o CBC é ainda bastante ignorado. Parece ser ativo no controle de inflamações, neuroprotecção e agente anti tumoral, foi ainda relacionado com efeito antidepressivo, especialmente em combinação com outros Cbs em particular, com o THC. Tem uma similaridade estrutural com outros canabinóides incluindo o THC, CBD, CBN entre outros.<sup>122</sup> Na planta, o CBC e seus derivados são tão abundantes como os canabinóis. Não é ativo nos recetores CB1 e CB2, mas é agonista do TRPA1 e com menos potencia, um agonista do TPRV3 e TPRV4. Tem dois estéreo-isómeros.<sup>123</sup>

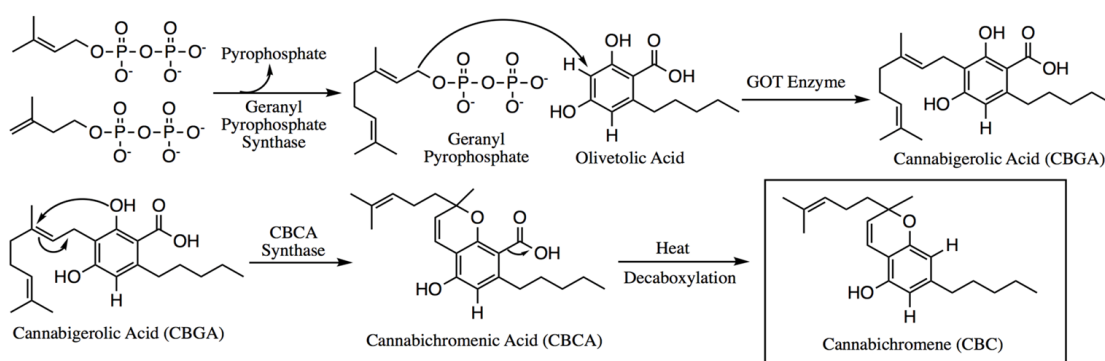


Figura 26 – Biossíntese do CBC a partir dos precursores terpenóides.<sup>124</sup>

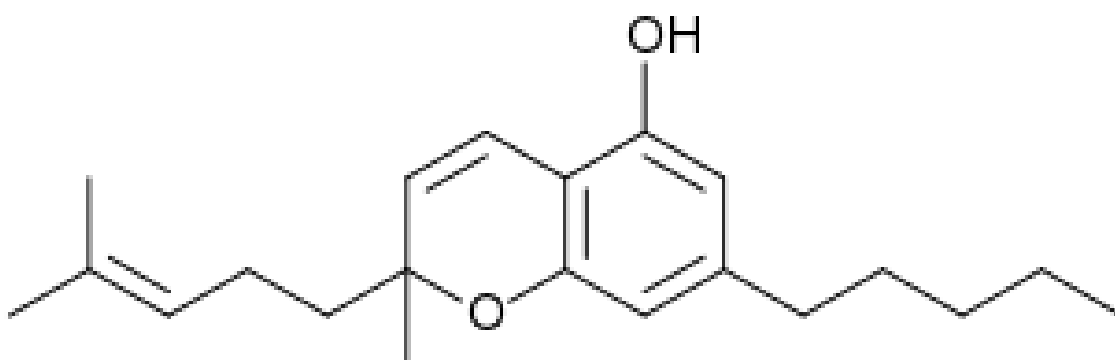


Figura 27 – Estrutura química do CBC. Nome IUPAC: 2 - Methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)-7-pentyl-5-chromenol

### Formula e massa

Formula química	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>
Massa molar	314.47 g·mol <sup>-1</sup>

Na planta cannabis, o CBC ocorre maioritariamente na forma de ácido canabicromeno (CBCA, 2-COOH-CBC, CBC-COOH). Pirofosfato de geranilo e ácido olivetólico combinam-se para produzir ácido canabigerólico (um intermediário chave para múltiplos canabinóides) que é ciclizado pela enzima CBCA sintase para dar CBCA. Com o tempo ou por aquecimento, CBCA é decarboxilado, produzindo CBC. (REFS)

### Canabinol (CBN)

O canabinol (CBN) é um produto da degradação do THC por ação da luz calor ou armazenagem. Parece ter propriedades bactericidas e anti-inflamatórias, sugere-se ainda que seja um estimulador de apetite e analgésico.<sup>125</sup>

Estudos recentes demonstram que o CBN diminui a pressão intraocular, sendo um potencial agente terapêutico para doenças oculares como o glaucoma, tratamento de epilepsia, ansiedade e doença de Alzheimer.<sup>126</sup>

Normalmente existe em pequenas quantidades nas plantas frescas. O conteúdo de CBN aumenta à medida que o THC se degrada por exposição à luz e ao ar. Os efeitos psicoativos são ligeiros. Tem maior afinidade com o recetor CB2 do que o CB1.<sup>127</sup>

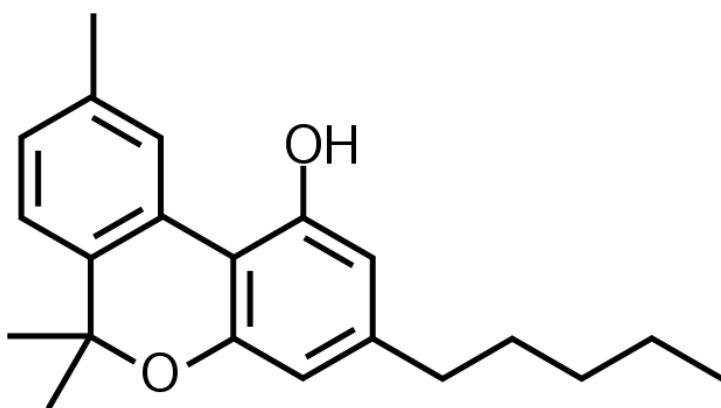


Figura 28 – Estrutura

química do CBN

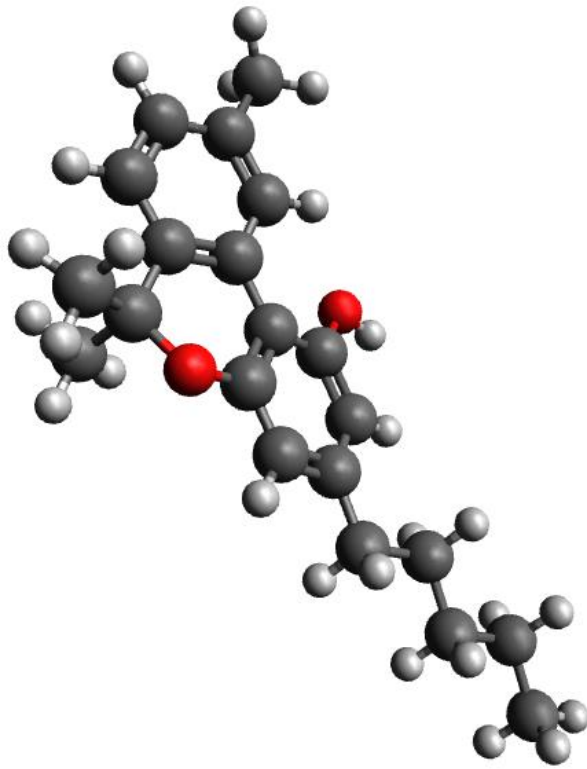


Figura 29- Estrutura química do CBN modelo 3D

Ao contrário de outros canabinóides o, CBN não provem diretamente do CBGA ou CBG, é como referimos o produto de degradação do THC, se for exposto ao ar ou luz durante um período longo, converte-se em ácido canabinólico (CBNA). O CBN é então formado pela decarboxilização do CBNA.<sup>128</sup>

### **Canabidivarina (CBDV)**

A canabidivarina (CBDV), um canabinóide não psicoativo, é o CBD numa forma ligeiramente degradada. A CBDV é normalmente encontrada em concentrações mais elevadas em variedades de canábis com alto teor de CBD e pouco THC. Estudos preliminares já indicam que o CBDV pode oferecer alguns benefícios médicos, demonstrando ser uma promessa para o controle de crises convulsivas e na atenuação de náuseas.<sup>129</sup>

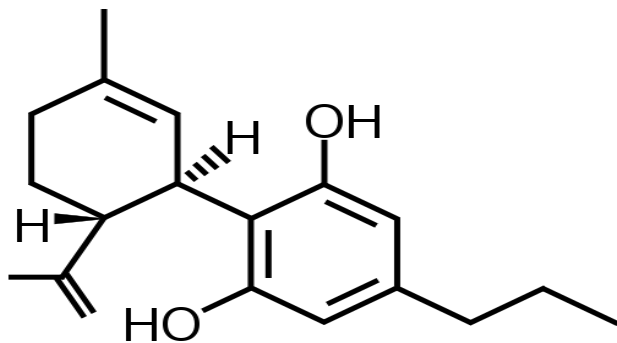


Figura 30 – Estrutura química do CBDV

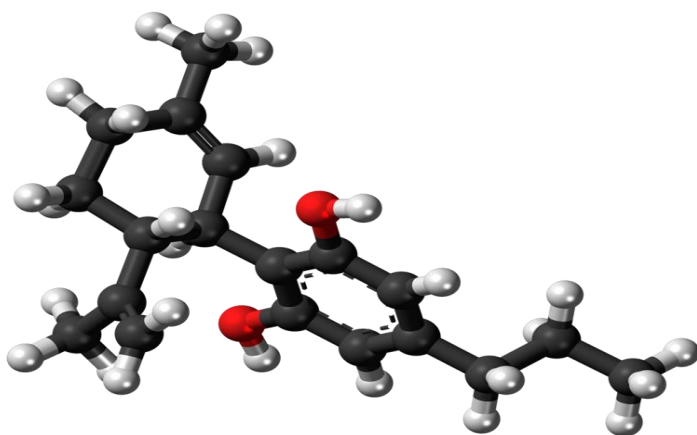


Figura 31 – Estrutura do CBDV modelo 3D.

#### Propriedades

Formula:  $C_{19}H_{26}O_2$  Massa molar: 286.41 g/mol.

É um homólogo do CBD, com uma cadeia lateral encurtada por duas pontes de metileno (grupos  $CH_2$ ). Plantas com níveis relativamente altos de CBDV têm sido descritas em alguns fenótipos.<sup>130</sup> O CBDV exibe propriedades anticonvulsivas e antiepiléticas. A companhia farmacêutica GW, iniciou em 2015 estudos de fase dois para a epilepsia<sup>131</sup> embora sem conseguir atingir os resultados esperados declararam que vão continuar a investigar e expandir as áreas de interesse como: autismo, desordem espectral, síndrome de Rett, X frágil, entre outras.<sup>132</sup>

## Ácido canabidiólico (CBDA)

Encontrado apenas na canábis in natura que não foi descarboxilada (aquecida), o ácido canabidiólico (CBDA) é um composto não psicoativo encontrado nos tricomas da planta, é um ácido dihidroxibenzoico que provem do ácido olivetólico em que o hidrogênio na 3ª posição é substituído por um grupo 3-p-menta-1,8-dien-3-il (limoneno). É um fitocanabinóide membro dos resorcinois, um poliquetideo e um ácido dihidroxibenzoico, derivado do ácido olivetólico e é o ácido conjugado de um cannabidiolato.<sup>133</sup>

O CBDA é o precursor do CBD e obviamente, é mais abundante em variedades com tipo CBD, a razão entre CBDA e CBD em plantas frescas é, 95% para 5%. Descobertas científicas indicam que o CBDA possui propriedades analgésicas, anticancerígenas, anti-inflamatórias, anti náuseas, antioxidantes e antibacterianas. Embora a maior parte dos estudos se concentre nos canabinóides neutros, as evidências pré-clínicas sugerem que o consumo de canabinóides ácidos da planta por via alimentar poderá trazer grandes vantagens para a saúde, mesmo em indivíduos saudáveis.<sup>134</sup>

Propriedades

Formula molecular:  $C_{22}H_{30}O_4$

Massa Molecular: 358.478 g/mol

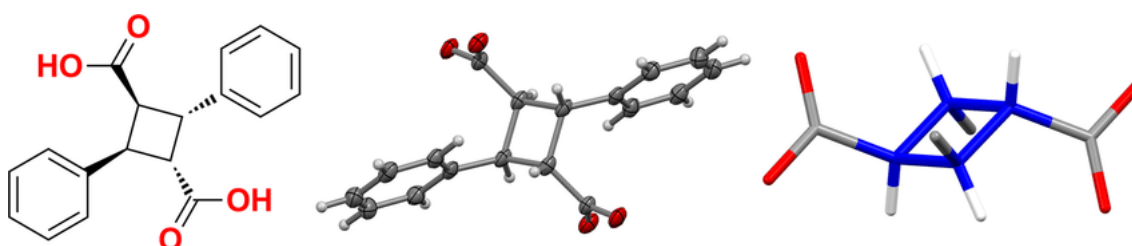


Figura 32 - estrutura do CBDA-1: (esquerda) estrutura química do bloco de construção; (meio) raio-X da estrutura singular cristalina em **Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot (ORTEP)** representando uma densidade eletrônica de estrutura monómera de 50% (direita) estrutura simples cristalina com o anel de ciclo-butano evidenciado a azul (com dois grupos fenil omitidos para clareza)<sup>135</sup>

## Ácido tetrahydrocanabinólico (THCA)

Como já referido, ácido tetrahydrocanabinólico (THCA, 2-COOH-THC; base conjugada tetrahydrocannabinolato) é um precursor do THC e, assim como o CBDA, o THCA é encontrado nas plantas frescas em quantidades muito variáveis, é progressivamente decarboxilado em THC por aquecimento.

O THCA normalmente não é usado diretamente, mas a sua presença na planta é alvo de análises porque é a base das análises químicas da planta canábica quando se procura analisar o teor de THC.<sup>136</sup>

Tem dois isómeros, um em que o grupo carboxilo está na primeira posição entre os grupos hidroxilo e a cadeia de carbono e no outro o grupo carboxilo está na terceira posição a seguir à cadeia de carbono. É um precursor do ácido canabigerólico que sofre oxido-ciclicização por ação da enzima THCA-sintase (THCAS).<sup>137</sup>

É instável, decarboxila em THC durante o armazenamento, enquanto o THC se degrada ele próprio em CBD, tem potencial imuno supressivo e anti-inflamatório.<sup>138</sup>

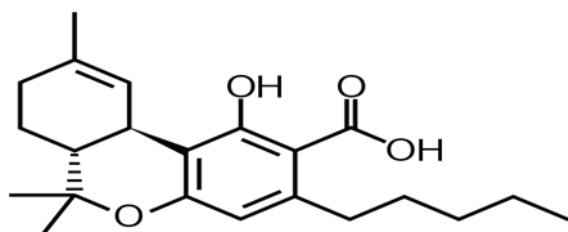


Figura 33 – Estrutura química do THCA.

Propriedades

Formula: C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>.

Massa molar: 358.48 g·mol<sup>-1</sup>

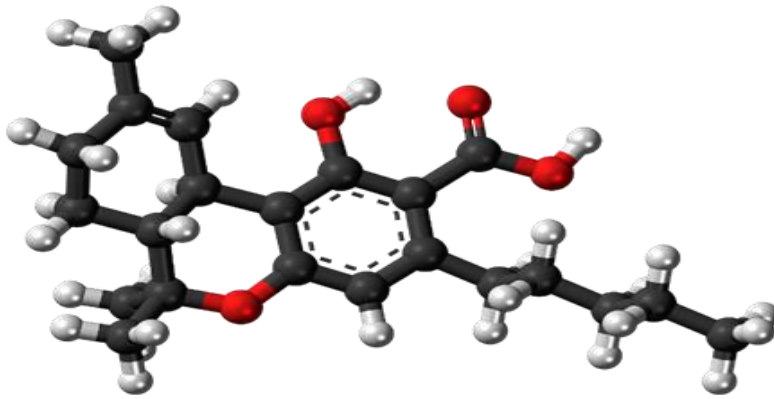


Figura 34 – Estrutura química do canabinóide modelo 3D, Acido tetrahydrocanibinoico (THCA) precursor do composto psicoativo (THC) da planta cannabis.<sup>139</sup>

O composto parece oferecer propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias, anti-náuseas, anticancerígenas, ser ativo na caquexia, anorexia nervosa e também poderá ser efetivo no retardamento da doença de Alzheimer e no alívio da sintomatologia da esclerose múltipla. A pesquisa demonstrou ter uma ação de retardamento da proliferação das células cancerígenas. Acido Tetrahydrocannabinolico (THCA) (base conjugada tetrahydrocannabinolato) (THCA,  $\Delta^9$ -THCA, 2-COOH-THC); é o precursor biosintético do tetrahydrocannabinol. Quando purificado, forma um cristal que é instável na presença de ácidos, calor, oxigênio e/ou luz.<sup>140</sup>

Pirofosfato de geranilo e acido olivetolico reagem, catalisados por uma enzima para produzir acido canabigerolico <sup>141</sup> o qual é ciclizado pela enzima THCA-sintase para produzir THCA. A via de biossíntese do THCA é semelhante ao acido azedo humulone na cevada.<sup>142</sup>

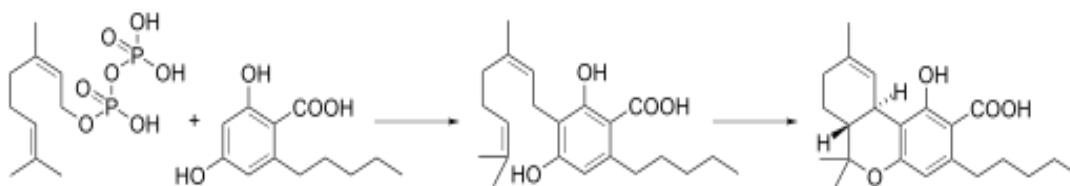


Figura 35 – Biossíntese do THCA<sup>143</sup>

## Agrupamento de canabinóides por subclasse

Uma distinção importante que pode ser feita dentro do grupo dos fitocanabinóides, é entre os denominados canabinóides acídicos e neutros. Nas plantas frescas, não são encontrados praticamente nenhuns canabinóides neutros, teoricamente todos os canabinóides estão presentes na sua forma acídica, os canabinóides acídicos podem ser convertidos nos seus análogos decarboxilados sob a influencia de luz, calor ou armazenamento prolongado, perdendo assim o grupo carboxilo na forma de dióxido de carbono.<sup>144</sup>

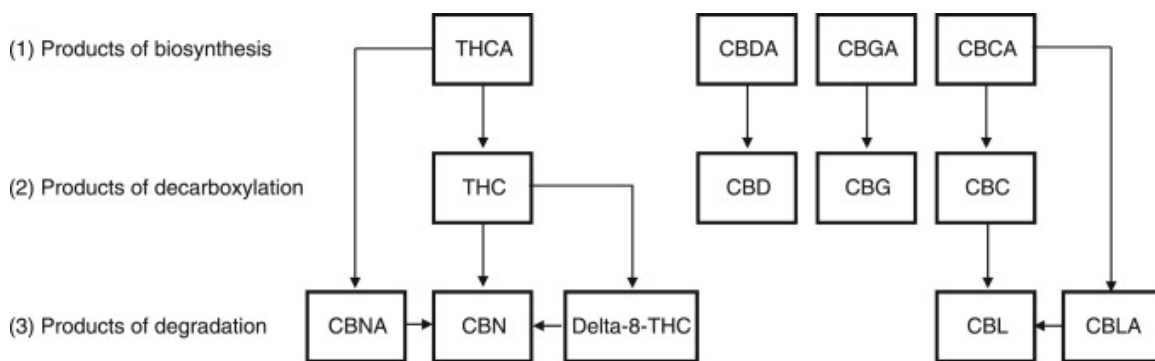


Figura 35. Relações entre os principais fitocanabinóides, distinguem-se 3 grupos diferentes: (1) produzidos na biossíntese da planta. (2) resultantes da decarboxilização natural dos Cbs acídicos e (3) produtos de degradação resultantes de várias influências como luz UV, oxidação ou isomerização. As setas indicam os caminhos de conversão.

Os canabinoides são agrupados nas seguintes subclasses:

- Canabidióis (CBD)
- Tetrahidrocanabinóis (THC)
- Canabicromenos (CBC)
- Canabigeróis (CBG)
- Canabiciclois (CBL)
- Canabielsoinas (CBE)
- Canabinóis (CBN) e Canabinodiolis (CBDL)
- Canabitrióis (CBT)
- Mistura

A seguir, uma lista de todos os canabinóides que foram identificados e documentados por Brenneisen:<sup>145</sup>

#### Canabidióis

- Canabidiol (CBD)
- Ácido canabidiólico (CBDA)
- Cannabidiol monometiléter (CBDM)
- Canabidiorcol (CBD-C1)
- Canabidivarina (CBDV)
- Ácido canabidivarínico (CBDVA)

#### Tetrahydrocanabinóis

- Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)
- Delta-9-tetrahydrocannabinol-C4 (THC-C4)
- Delta-9-ácido tetrahydrocannabinólico A (THCA-A)
- Delta-9-ácido tetrahydrocannabinólico B (THCA-B)
- Delta-9-ácido tetrahydrocannabinólico C (THCA-C4)
- Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC-C1)
- Delta-9-ácido tetrahydrocannabinólico (THCA-C1)
- Delta-9-tetrahydrocannabivarina (THCV)
- Delta-9-ácido tetrahydrocannabivarínico (THCVA)
- Delta-8-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 8-THC)
- Delta-8-ácido tetrahydrocannabinólico ( $\Delta$ 8-THCA)

#### Canabicromenos

- Canabicromeno (CBC)
- Ácido canabicromenico (CBCA)
- Canabicromevarina (CBCV)
- Ácido canabicromenvarínico (CBCVA)

#### Canabigeróis

- Canabigerol (CBG)
- Canabigerol monometiléter (CBGM)
- Ácido canabigerólico (CBGA)
- Ácido canabigerólico monometiléter (CBGAM)

- Canabigerovarina (CBGV)
- Ácido canabigerovarínico (CBGVA)

#### Canabicitlols

- Canabicitlol (CBL)
- Ácido canabicitlólico (CBLA)
- Canabicitlovarina (CBLV)

#### Canabielsoins

- Canabielsoin (CBE)
- Ácido canabielsoico A (CBEA-A)
- Ácido canabielsoil B (CBEA-B)

#### Canabinois e Canabinodios

- Canabinodiol (CBND)
- Canabinodivarina (CBVD)
- Canabinol (CBN)
- Canabinol metiléter (CBNM)
- Canabinol-C2 (CBN-C2)
- Canabinol-C4 (CBN-C4)
- Ácido canabinólico (CBNA)
- Canabiorcool (CBN-C1)
- Canabivarina (CBV)

#### Canabitriois

- Canabitriol (CBT)
- Canabitriolvarina (CBTV)
- 10-Etoxi-9-hidroxi-delta-6a-tetrahidrocanabinol
- 8,9-Di-hidroxi-delta-6a-tetrahidrocanabinol

#### Mistura

- 10-Oxo-delta-6a-tetrahidrocanabinol (OTHC)
- Canabicromanon (CBCF)
- Canabifuran (CBF)
- Canabiglendol

- Cannabiripsol (CBR)
- Canbicitran (CBT)
- Dehidrocanabifuran (DCBF)
- Delta-9-cis-tetrahidrocanabinol (cis-THC)
- Tri-hidroxi-delta-9-tetrahidrocanabinol (triOH-THC)
- 3,4,5,6-Tetrahidro-7-hidroxi-alfa-alfa-trimetil-9-n-propyl-2,6-metano-2H-1-benzoxocin-5-metanol (OH-iso-HHCV)

## Sistema endocanabinóide (SEC) e endocanabinóides

O SEC é um sistema de comunicação bioquímica, engloba os recetores canabinóides (CBs), os endocanabinóides (ECBs) e respetivos enzimas envolvidos na síntese e degradação dos ECBs, seus antagonistas e respetivos transportadores membranares endocanabinóides (EMT). Sabe-se hoje em dia que é um dos sistemas fisiológicos mais importantes, envolvido na manutenção da saúde humana, com endocanabinóides e recetores canabinóides, presentes no cérebro, órgãos, tecidos de ligação, glândulas e células imunitárias, virtualmente espalhado por todo o corpo. Os endocanabinóides funcionam como uma ponte entre a mente e o corpo. A compreensão deste sistema começa a mostrar mecanismos que podem relacionar a atividade cerebral com a saúde física.<sup>146</sup> A sua descoberta derivou de evidências de que o THC se podia ligar fortemente a sítios específicos do cérebro.<sup>147</sup> Esta hipótese foi confirmada em 1990 com o isolamento e clonagem do primeiro recetor canabinóide 1(CB1)<sup>148</sup> e mais tarde do CB2.<sup>149</sup> Isto levou à descoberta do primeiro canabinóide endógeno ou endocanabinóide N-araquidonoil-etanolamina, conhecido como anandamina (AEA) em 1992<sup>150</sup>, este canabinóide explicou apenas parcialmente os efeitos do THC o que levou à descoberta do segundo endocanabinóide: Acido Sn2-araquidónico ou 2-araquidoglicerol (2-AG)<sup>151</sup>. Embora estes sejam de longe os Ecbs mais estudados e bem documentados, existem evidências de outros Ecbs, ou moléculas endógenas que se ligam aos recetores CB, peptídeos e uma série de derivados do ácido araquidónico que geram efeitos semelhantes a estes dois ECbs.<sup>152</sup>

Descobriu-se assim que, existe um sistema do corpo humano que é responsável pela manutenção do balanço homeostático. O sistema endocanabinóide está espalhado pelo Sistema endógeno, Nervoso Central (SNC) e periférico (SNP), consistindo em lípidos neuro

modeladores e respetivos recetores. Está envolvido numa vasta quantidade de processos fisiológicos incluindo: apetite, dor, disposição, memória e na mediação dos efeitos psicoativos dos canabinóides. O ECS também está envolvido no exercício voluntário e pode estar relacionado com a evolução do "runner's high" em seres humanos e relacionado com os fatores de motivação ou recompensa para a atividade motora em outros animais.<sup>153</sup>

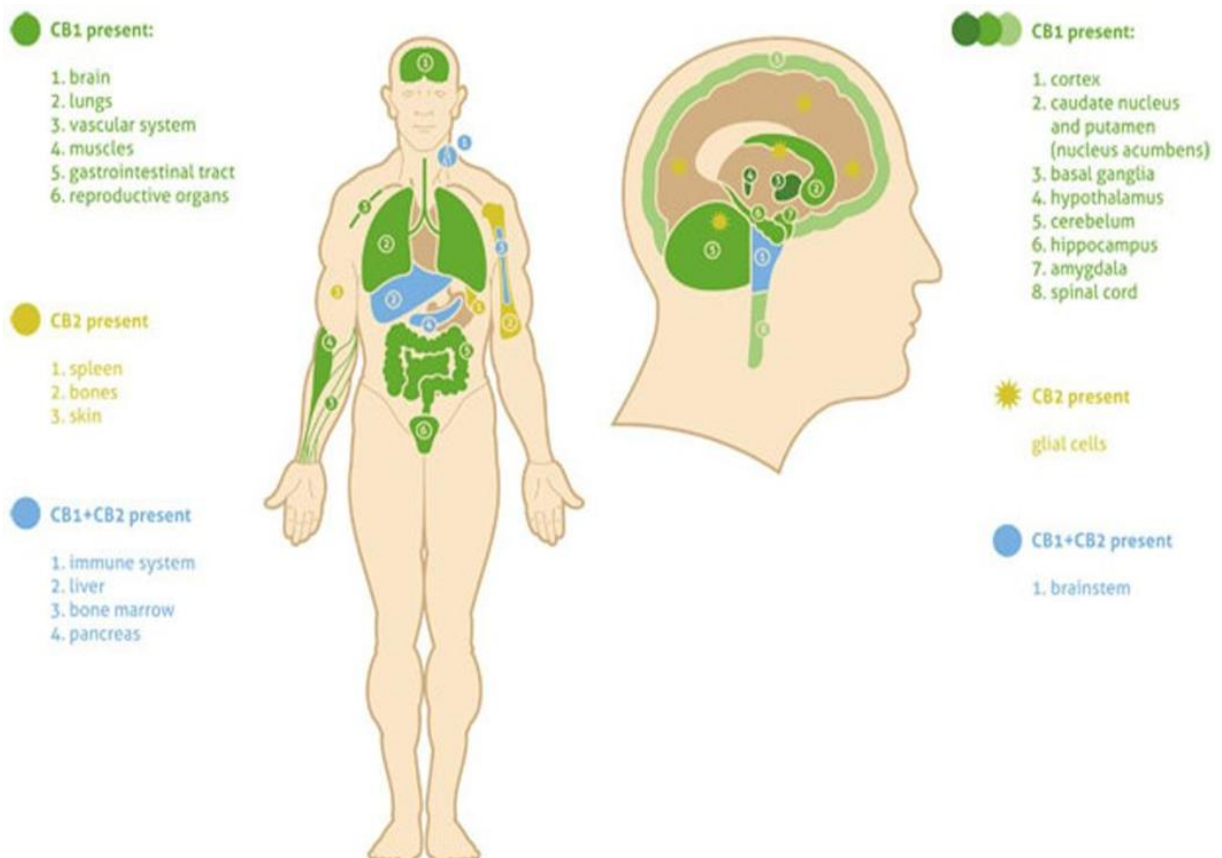


Figura 36 – Ilustração da distribuição do SEC pelo corpo humano.<sup>154</sup>

Tanto o CB1 como CB2 são recetores acoplados à proteína G (GPCRs), como nas membranas plasmáticas, surpreendentemente partilham pouca homologia sequencial, apenas 44% ao nível proteico e 68% nos domínios transmembranares.<sup>155 , 156</sup> Os recetores metabotrópicos diferem dos recetores ionotrópicos (do tipo canal iónico), tanto estrutural quanto funcionalmente. Os metabotrópicos, consistem numa única cadeia polipeptídica que apresenta sete domínios transmembranares. Nesta classe, encontram-se os recetores canabinóides, os muscarínicos do tipo nicotínico, todos os recetores

dopaminérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos (à exceção do recetor 5-HT<sub>3</sub>), alguns glutamatérgicos, o recetor GABA-B, o de histamina e todos os recetores conhecidos de neuropeptídeos. As proteínas recetoras operam através de acoplamento às proteínas-G, que participam na secreção sináptica e pertencem a uma família peculiar. Cada recetor metabotrópico interage com um tipo específico de proteína-G, conferindo-lhe especificidade na resposta celular. Quando ativada, a proteína-G estimula ou inibe proteínas efetoras que, em geral, catalisam a síntese de segundos mensageiros: cAMP, cGMP, diacil glicerol (DAG), inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>) e ácido araquidónico. Os recetores CB podem ativar vários subtipos de proteínas G: G<sub>o</sub> que abre os canais iónicos, ativa canais retificadores da entrada de potássio e pode influenciar a concentração de NO (óxido nítrico) G<sub>i</sub> que inibe a adenilciclase<sup>157</sup>, e G<sub>s</sub> que estimula a adenilciclase, ativando proteínas quinesas ativadoras do mitogénio (MAPKs)<sup>158</sup>, são observados tanto nos organelos celulares internos, especialmente ribossomas (Proteína S18)<sup>159</sup> Dependendo do agonista que se liga que liga ao recetor, várias vias podem ser ativadas. Foi demonstrado que diferentes agonistas induzem conformações diferentes no CB<sub>1</sub> que, por sua vez pode distinguir tipologias diferentes de proteínas G.<sup>160</sup> A ideia de que os recetores canabinóides são metabotrópicos mediando a farmacologia canabinóide, tem sido estudada intensivamente, com a descoberta e caracterização de muitos efeitos dos ECBs tanto ao nível central como periférico, no entanto, numerosas evidências demonstraram que estas ações fisiológicas não podiam ser atribuídas somente a ativação dos recetores CB, porque várias ações canabimiméticas foram encontradas em sistemas biológicos desprovidos destes recetores, como linhas celulares específicas e ratinhos transgénicos. É hoje em dia aceite que para além dos efeitos mediados pelos recetores, estas moléculas podem também atuar por uma via independente do mecanismo dos recetores CB. Os canabinóides podem modular vários canais ligados á voltagem (incluindo Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> e vários tipos de canais de K<sup>+</sup>), recetores ionotrópicos (i.e., GABA, glicina) e proteínas membranares de

transporte de iões, tais como a classe de canais recetores de potencial transiente (TRP). A primeira interação direta independente dos recetores CB foi relatada na função do canal complexo de recetor iónico da serotonina 5-HT<sub>3</sub>. Efeitos semelhantes foram descritos em outros canais iónicos. Foi descoberto que os endocanabinóides ativavam o recetor vaniloide TRPV1 e atualmente sabe-se que os ECBs ativam pelo menos 5 canais TRP diferentes.<sup>161</sup> Poderá ainda existir um novo tipo de recetor CB3, é também descrita a habilidade dos CB1 de formarem complexos heterodimicos com outros GPRCs e existem ainda, evidencias de vários (ainda não caracterizados) recetores nao-CB1 e não CB2.<sup>162</sup>

Outros recetores canabinóides além do CB1 e CB2, incluindo recetores acoplados á proteína G (GPCRs) são; GPR3, GPR6, GPR12, GPR11, GPR18, GPR55 e GPR119. Foi demonstrado que todos estes recetores têm alguma atividade na família de recetores GPRC incluso as famílias de recetores opioides, adenosinas, serotoninas e dopaminas.<sup>163</sup> Também foi notado que o CB1 forma um recetor heterodimero humano em neurónios orexigenos com OX-1, o recetor CB1-OX1 medeia o comportamento alimentar e outros processos fisiológicos que se sabem ocorrer através da sinalização na medula rostral ventrolateral.<sup>164</sup> É possível que outros recetores descritos como o GPR55 ou alguns canais iónicos por exemplo TRPV1 medeiem algumas das ações dos Ecbs.<sup>165</sup>

Os recetores CB1 são encontrados predominante no cérebro, com predominância no hipocampo, cerebrelo, gânglios basais, hipotálamo, amígdala (entre outros), os recetores do tipo 2 são predominantes no sistema imunitário (SI) e sistema nervoso periférico (SNP), estando ainda presentes no intestino, baço, fígado, coração, rins, ossos, vasos sanguíneos, células linfáticas, glândulas endócrinas e órgãos reprodutivos (como descrito na Figura) e Sistema nervoso, assim como em órgãos e tecidos periféricos, são o principal precursor e alvo de ligação do endocanabinóide Anandamida (que será descrito adiante), assim como do fitocanabinóide mimético THC e do canabinóide sintético dronabinol. O outro endocanabinóide principal, 2-

Araquidoglicerol (2-AG) é ativo em ambos os recetores e o seu fitocanabinóide mimético é associado ao CBD. 2-AG e CBD estão envolvidos na regulação do apetite sistema imunitário e na gestão da dor. <sup>166,167</sup>

O código genético para o CB1 (CNR1) situa-se no cromossoma 6 e o do CB2 (CNR2) no cromossoma 1, conforme representado nas figuras abaixo, onde também se ilustram as estruturas dos recetores CB1 e CB2.

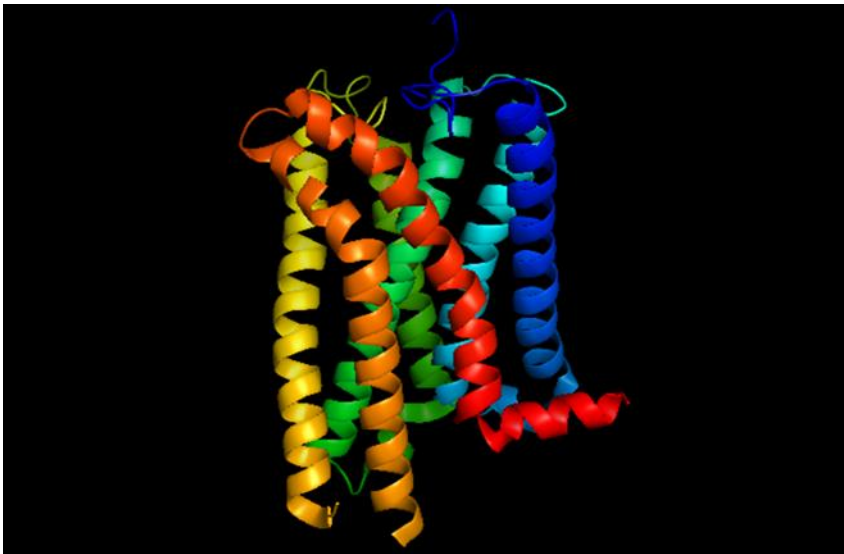


Figura – Estrutura Cristalina (terciária) do Recetor CB1<sup>168</sup>

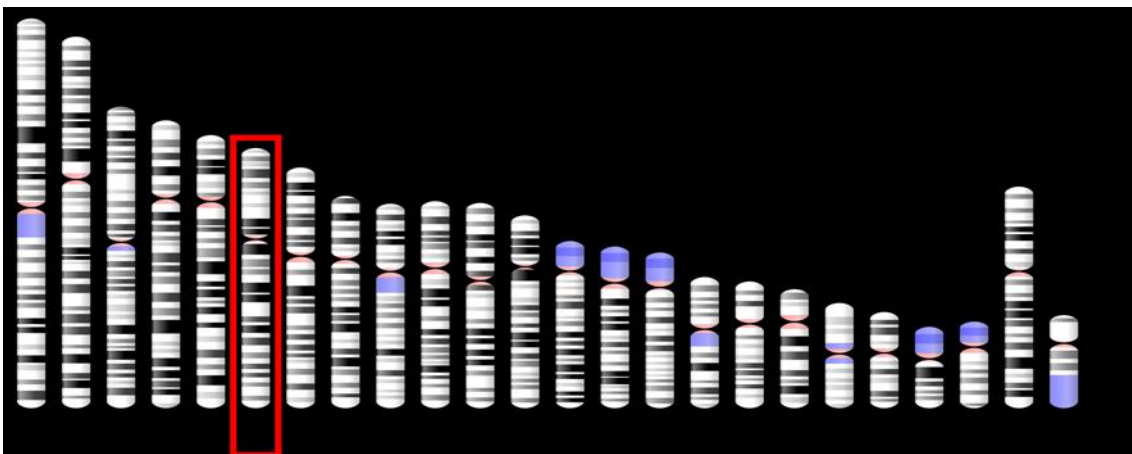


Figura – Ideograma de cromossomas humanos com o cromossoma 6 em destaque que contém o gene CNR1 que enconde o CB1 <sup>169</sup>

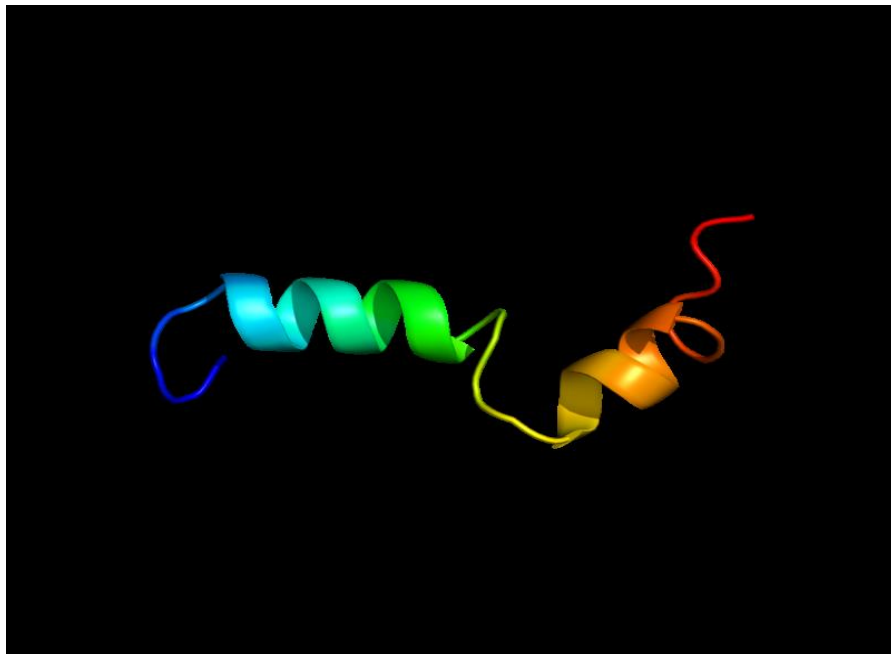


Figura – Estrutura cristalina da proteína CNR2 <sup>170</sup>

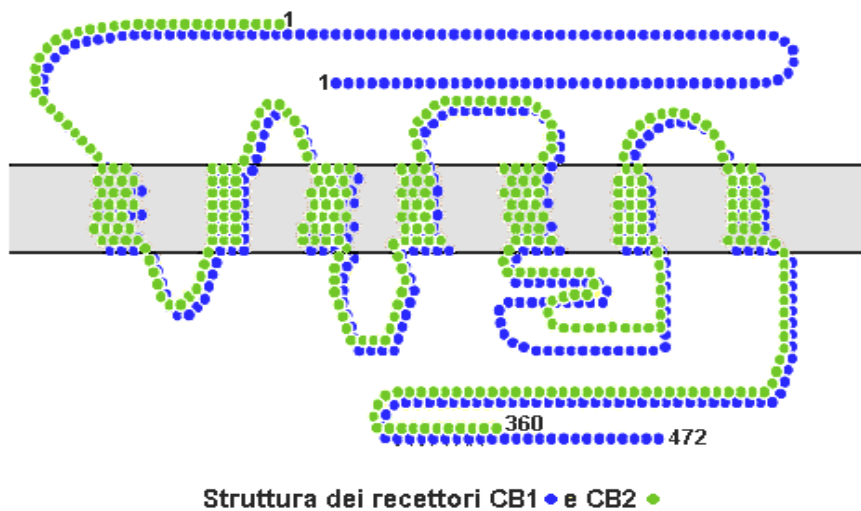


Figura 37 – Estrutura secundária dos recetores CB1 e CB2<sup>171</sup>

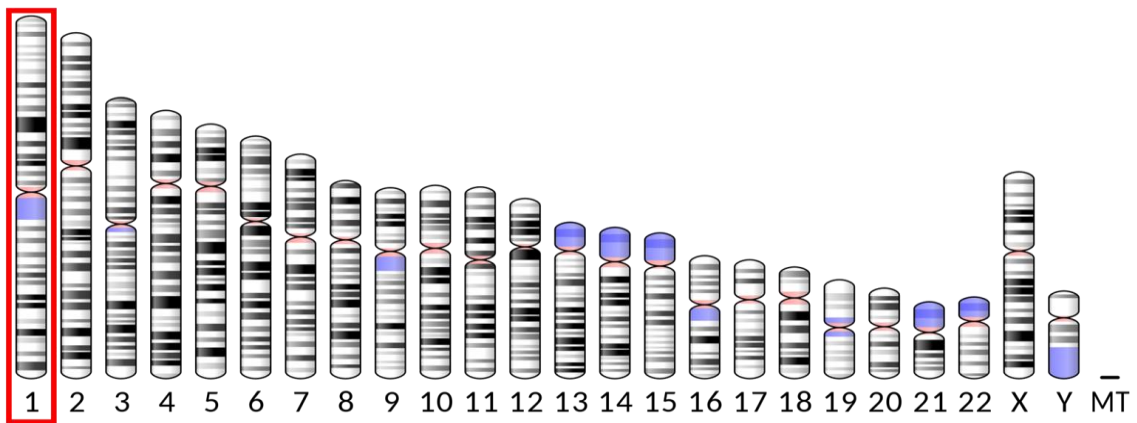


Figura – Localização do gene CNR2 para o CB2<sup>172</sup>

Os recetores canabinóides estão distribuídos de forma heterogenia e estão localizados maioritariamente nas áreas do prosencéfalo associadas com funções cognitivas superiores e nas áreas de prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo associadas com controle de movimentos e funções sensoriais do sistema nervoso autónomo.<sup>173</sup>

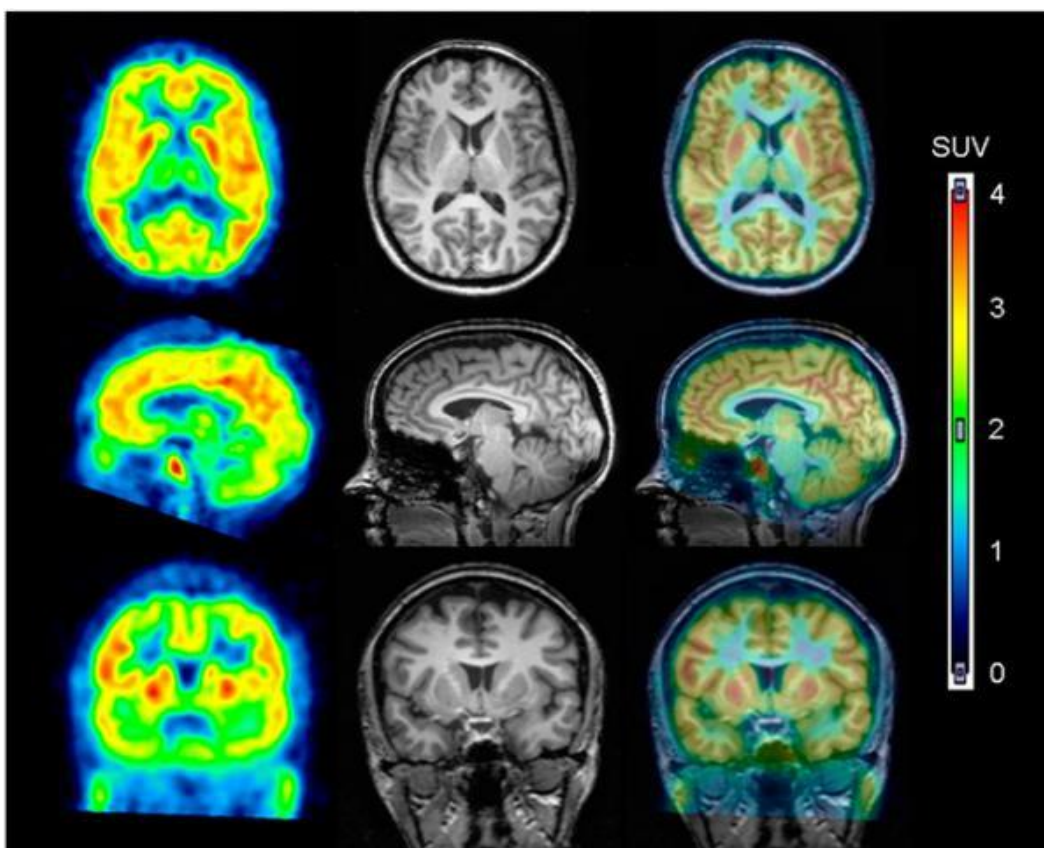


Figura – Distribuição de recetores CB1 no cérebro<sup>174</sup>

Os papéis dos ECBs na regulação das trocas e armazenamento energéticos, têm sido bem estudados e os dados obtidos suportam a

hipótese de que a sinalização endocanabinóide está associada com um aumento no consumo e armazenamento de energia. O exercício físico mobiliza os ECBs o que pode contribuir para o reenchimento de depósitos de energia e também para o efeito analgésico e de boa disposição. As concentrações de 2-AG são desreguladas quando o sono é interrompido. Outras situações em que a circulação de ECBs pode ser alterada incluem inflamação e dor.<sup>175</sup>

As fontes chave e alvos dos ECBs suportados por dados obtidos por medições da concentração de ECBs em soro e plasma humanos são apresentados na figura seguinte:

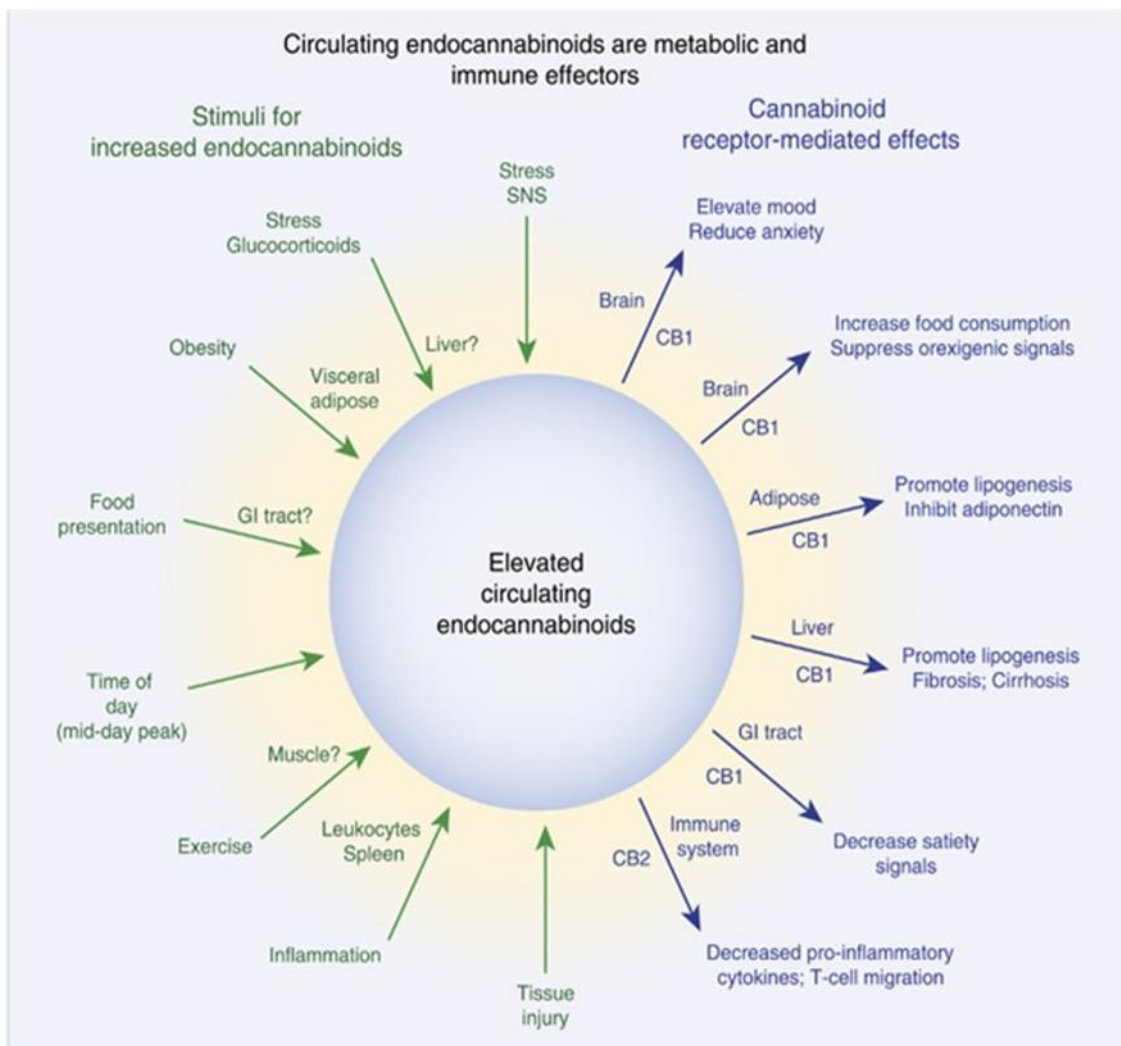


Figura . Representação esquemática, do lado esquerdo, estímulos e fontes potenciais de ECBs que estão presentes em circulação e do lado direito, os alvos potenciais dos endocanabinóides junto com o subtipo de receptor canabinóide envolvido. (referencia igual cecilia hillard 2018)

O tecido cerebral é essencialmente composto por duas regiões: elementos celulares; neurónios, células da glia e espaço entre os elementos, que é conhecido como espaço extracelular.<sup>176</sup> O ECS parece-se com uma espuma aquosa e permanece altamente interligado e complexo na sua configuração, podendo formar espaços vazios e micro-domínios (tipo expansões locais e vazios).<sup>177</sup> A largura do ECS é entre 20 a 60 nm<sup>178</sup>, mas ainda assim ocupa cerca de 20% do volume de tecido<sup>179</sup>, um volume relativo surpreendentemente grande que demonstrou o quão pertinente e importante é estudar e compreender uma área tão crucial e ainda praticamente desconhecida do cérebro humano.

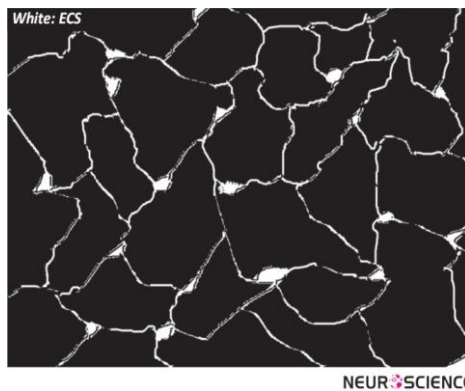


Figura 38 - Esquemática do ECS (a branco), que pode conter expansões locais.<sup>180</sup>

O ECS tem sido estudado no neocórtex, tendo também sido encontrado no corpo caloso, hipocampo, cerebelo, núcleo caudato e espinha dorsal. Na camada molecular cerebelar e em regiões contendo mais arranjos fibrosos a difusão é anisotrópica, sendo diferente nos diferentes eixos.<sup>181</sup>

A proximidade da membrana celular faz com a estrutura e conteúdo do SEC seja importante para homeostase e função celular. O SEC contém um fluido de composição semelhante à dos ventrículos cerebrais, mantendo um equilíbrio iónico para  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  na membrana celular. Este equilíbrio iónico estabiliza o potencial de descanso e permite potenciais de ação neuronal e transmissão sináptica. O SEC também providencia um canal de comunicação entre células através dos quais os sinais químicos viajam.<sup>182</sup> Clinicamente, O SEC é uma via

importante para a passagem de químicos exógenos que entram no cérebro.<sup>183</sup>

Alem de um fluido iônico, o SEC acomoda uma matriz extracelular formada por uma malha de moléculas poliméricas de cadeias longas e proteínas. Como se pode visualizar na figura abaixo. Estas, incluem sulfato de condroitina, sulfato de heparina e tenasina que frequentemente se ramificam desde um ácido hialurônico da espinha.<sup>184</sup>

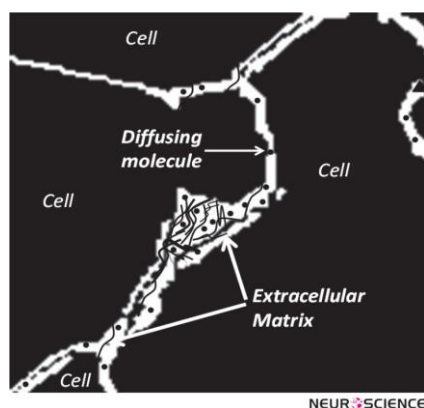


Figura 39 (referencia: mesma da figura acima) – Esquema da matriz extracelular apresentada como uma malha de moléculas de cadeias longas distribuídas pelo SEC.

Os ECBs são moduladores chave da função sináptica pela ativação de receptores CB1 no SNC, estes mensageiros lípidos podem regular várias funções e comportamentos. À medida que a ciência avança os efeitos mediados por ECBs ao nível das sinapses e seus mecanismos de base continuam a expandir. A bioquímica do SEC e dos canabinóides é muito mais complexa do que alguma vez se pensou e esta é provavelmente a razão pela qual as preparações e alimentos à base de canábise sempre foram associados a melhorias de saúde.

A sinalização retrograda é o principal modo através do qual os ECBs medeiam formas de plasticidade de curta e longa duração tanto nas sinapses inibitórias como excitatórias. Contudo, evidências crescentes sugerem que os ECBs também podem sinalizar de forma não-retrograda. Em adição à mediação da plasticidade sináptica, o SEC é ele próprio sujeito a mudanças plásticas. Foram identificados pontos

múltiplos de interação com outros sistemas de sinalização e neuromodulatórios. O quadro que se desenvolve atualmente não só reforça que, os ECBs são modeladores potentes da função sináptica, como também revela que a sinalização de ECBs é mecanicamente mais complexa do que se previa.<sup>185</sup>

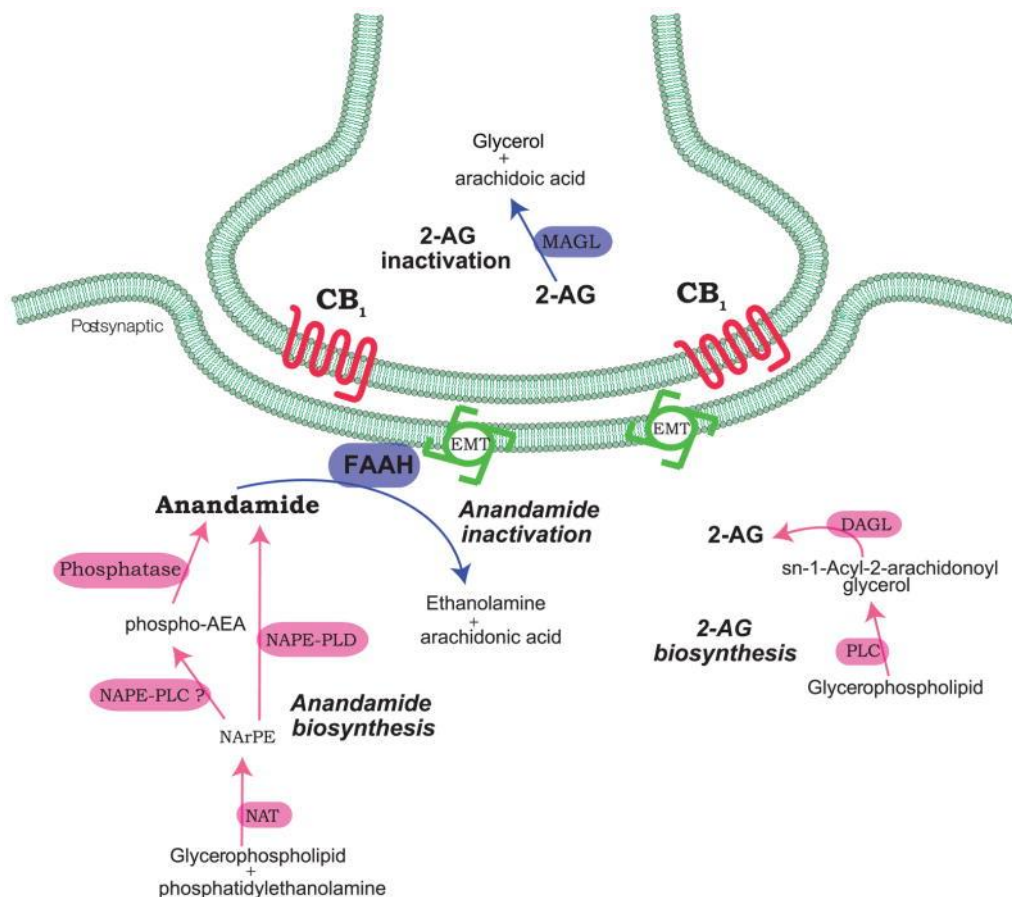


Figura 40 – Representação esquemática do sistema endocanabinóide em neurónios pré e pós-sinápticos. O terminal pré-sináptico está localizado no topo enquanto o neurónio pós-sináptico é representado em baixo. O transportador de membrana endocanabinóide (EMT); lípase monoacilglicerdea (MAGL), DAG Lipase (DAGL) Anandamina AEA, N-ariquidonil fosfatifiletanolamina (NarPE) e N-aciltransferase (NAT).<sup>186</sup>

Tipicamente o CB1 localiza-se na superfície celular e inibe a formação do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) e o influxo de cálcio quando é ativado. Os CB1s constituintes ou induzidos por ligandos no

interior, medeiam as vias de sinalização através de  $\beta$ -arrestina. Os CB1s localizados intracelularmente não se transladam para a membrana plasmática, em vez formam uma subpopulação com propriedades farmacológicas distintas dos seus pares que estão nas membranas plasmáticas. CB1s localizados em lisossomas podem aumentar as concentrações de cálcio intracelular pela libertação das reservas internas e do aumento da permeabilidade dos lisossomas. Os CB1s localizados nas mitocôndrias inibem a respiração celular mitocondrial e a produção de cAMP, regulando assim o metabolismo da energia celular<sup>187</sup>

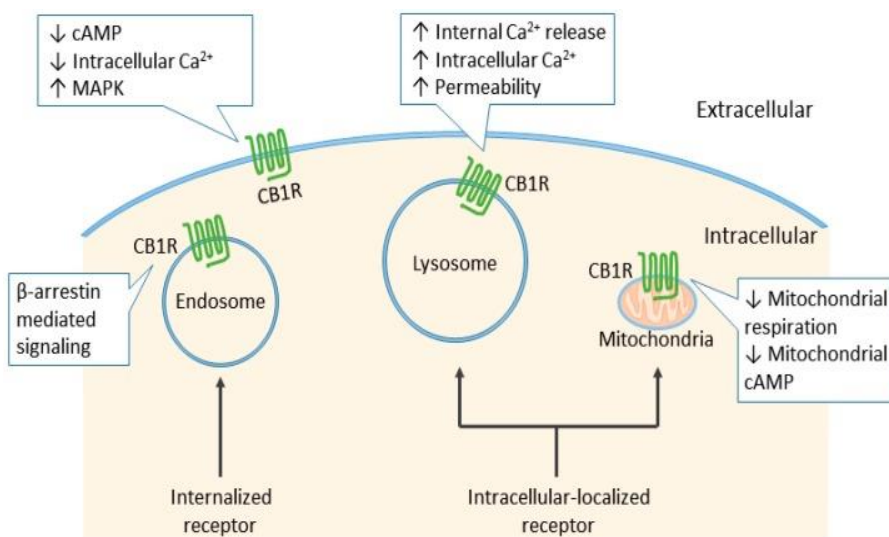


Figura – Localização sub-celular do CB1 e respetivos mecanismos de sinalização celular (referencia mesma do texto acima)

### Transportadores endocanabinóides (ECBTs)

Transportadores endocanabinóides (ECBTs) são as proteínas de transporte de ECBs. A maioria dos neurotransmissores são solúveis em água o que torna necessário proteínas de transporte transmembranar para os transportar através da membrana celular, a AEA e o 2AG são por seu lado lípidos neutros atravessam as membranas lipídicas rapidamente. Por serem lípidos os ECBs são insolúveis em água e foram descritos vários tipos proteínas transportadoras que atuam como

carregadores para solubilizar e transportar os ECBs através do citoplasma aquoso.<sup>188, 189, 190, 191</sup> Esta particularidade também poderá estar na base de algumas das propriedades farmacológicas dos ECBs uma vez que a presença ou ausência destas proteínas pode influenciar o transporte de ECBs. Estudos demonstraram o envolvimento do colesterol na absorção e transporte da AEA, o colesterol estimula tanto a inserção em mono e bicamadas de lípidos sintéticos, como o seu transporte através de bicamadas de membranas, o que sugere que além dos transportadores proteicos putativos de AEA, o colesterol pode ser um componente importante da máquina de transporte da AEA.<sup>192, 193</sup> Foi demonstrado que entre as proteínas do SEC, apenas o CB1 e AMT dependem do conteúdo de colesterol na membrana, uma observação que pode estar na base do papel do CB1 em proteger células nervosas contra as apoptoses induzidas por ECBs. Esta poderá ser a razão pela qual medicamentos para baixar o colesterol estão associados a riscos sérios de depressão, suicídio<sup>194</sup> e comportamentos violentos.<sup>195</sup>

Vários mecanismos e proteínas foram propostos para o transporte de ECBs<sup>196</sup> mas não há ainda conhecimento de um transportador proteico transmembranar.

### **Formação e síntese de endocanabinóides**

Os endocanabinóides exercem várias funções fisiológicas e patofisiológicas em tecidos animais, Anandamina e 2AG, são ambas moléculas lipídeas contendo ácido araquidónico, geradas por glicero-fosfolípidos da membrana, mas com estruturas químicas e vias biosintéticas totalmente diferentes.

A anandamina é formada principalmente junta com outras N-aciletanolaminas (NAEs) numa via de dois passos que é composta dependente de íões de  $Ca^{2+}$  N-aciltransferase e N-acil fosfatidiletanolamina-fosfolipase hidrolisante D (NAPE-PLD).<sup>197</sup>

O 2AG é gerado pela atividade enzimática da membrana associada dilglicerol lípase (DGL) que converte o ácido Sn2-araquidónico

contendo digliceróis em 2AG (ver figura), dois isótopos do DGL (Alfa e beta -  $\beta$ ) foram identificados. O isómero alfa gera 2-AG utilizado durante o desenvolvimento neuronal e para a comunicação sináptica entre neurónios, enquanto que o isótopo beta pode contribuir para ambos o desenvolvimento cerebral e inflamação. A atividade do DGL-alfa é regulada pelo cálcio intracelular, glutationa, localização celular, e via modificação pós-translacional. Uma vez produzido o 2-AG pode atuar via ambos os recetores CB1 e CB2 para exercer efeitos biológicos nas células centrais e periféricas. (procurar referencia)

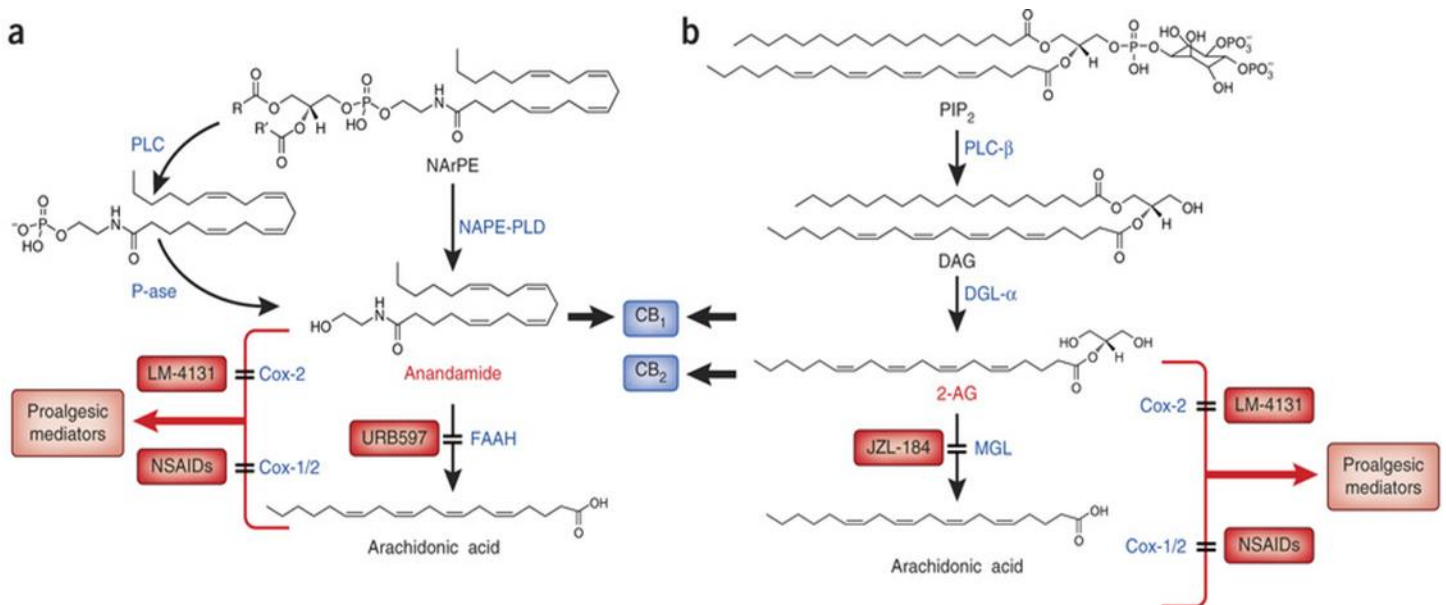


Figura 41 - Formação e desativação de mediadores lípidos endocanabinóides a) Anandamina b) 2-AG

N-acilação de fosfatidietanolamina para gerar N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE) por uma N-acyltransferase dependente de  $Ca^{2+}$ .

Libertação NAE a partir de NAPE por uma fosfodiesterase do tipo fosfolipase D (NAPE-PLD).

Embora todos estas enzimas sintetizadoras de AEA fossem fracamente entendidas até recentemente, a clonagem de cDNA do NAPE-PLD em 2004, permitiu acessos biológico-moleculares às enzimas. NAPE-PLD é um membro da família metalo-beta-lactamase que, especificamente hidrolisa NAPE entre glicerofosfolipidos e parece ser constituívelmente

ativa. Estudos de mutagêneses sugerem que a enzima funciona através de mecanismos semelhantes a outros membros da família.<sup>198</sup>

### **Anandamida (AEA).**

Anandamida foi primariamente identificada como araquidonoil etanolamina. Embora tenha uma estrutura química diferente, têm uma farmacologia semelhante, ativa os recetores CB1 e em menor grau o CB2, onde atua como agonista parcial.<sup>199</sup> Anandamida é encontrada em praticamente todos os tecidos animais e numa vasta gama de plantas, incluindo, por exemplo o cacau.<sup>200</sup>

Foram identificados dois análogos com estrutura e propriedades semelhantes; 7,10,13,16-docosatetraenoylethanolamide e homo- $\gamma$ -linolenoylethanolamine.

Como os outros Ecbs faz parte de uma família de moléculas lipidas sinalizadoras, N-aciletanolaminas que também foram identificadas em sementes de plantas.<sup>201</sup>

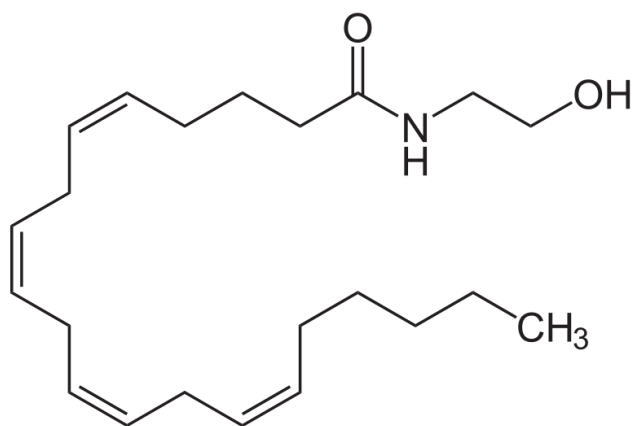


Figura 42 – Estrutura química

da AEA

<b>Nomes</b>	
IUPAC (5Z,8Z,11Z,14Z)-N-(2-hydroxyethyl)icosa-5,8,11,14-tetraenamide	
Outros nomes N-arachidonoylethanolamine arachidonoylethanolamide	
<b>Propriedades</b>	
Formula química	C <sub>22</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>
Massa Molar	347.53 g/mol

Anandamida é gerada pela hidrólise da membrana lipídica N-araquidinoil-fosfatidiletanolamina (NArPE), que é catalisada nos neurónios por uma fosfolipase D que, reconhece seletivamente as espécies de N-acilada de PE (NAPE-PLD). As concentrações de NArPE e AEA são muito baixas nos neurónios em descanso, mas aumentam rapidamente em resposta à atividade neuronal e/ou ocupação dos recetores por neurotransmissores. Nos macrófagos a ativação do TLR4 por endotoxina bacteriana LPS, estimula uma fosfolipase ainda não descrita C (PLC), que converte NArPE em fosfoanandamida. Este intermediário é defosforilado por uma fosfatase (P-ase) para formar Anandamida. Quando produzida de forma endógena, modula a nociceção (percepção de dor resultante do processamento neuronal associado a estímulos de dor) por se ligar ao CB1. Em ambos, neurónios e macrófagos, a Anandamida é convertida em ácido araquidónico e etanolamina pela hidrolase de amida de ácido graxo (FAAH), que é bloqueada seletivamente por inibidores como o O-arylcarbamato derivado URB597. A Anandamida também pode ser transformada por ciclooxigenase-2 (Cox-2) em prostamidas proalgésicas, uma reação que é evitada por inibidores seletivos de substrato como o LM-4131. Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs), param a conversão de ácido araquidónico em prostaglandinas por inibição de ambas as atividades Cox-1 e Cox-2.<sup>202</sup>

## **Ácido Sn2-araquidónico ou 2-araquidoglicerol (2-AG)**

### **(b) 2-Araquidonoil-sn-glicerol (2-AG).**

Ao contrário da AEA o 2-AG está presente no SNC em concentrações relativamente altas, a sua deteção é complicada devido à facilidade com que este se converte em 1-AG, foi identificado em leite humano e bovino.<sup>203</sup>

Nome: 2-Araquidonil-sn-glicerol	
Nome: IUPAC	
1,3-Dihidroxi-2-propanil (5Z,8Z,11Z,14Z)-5,8,11,14-eicosatetraenoato	
Outros nomes	
2-AG, 2-araquidonoilglicerol	
Propriedades	
Formula química	C <sub>23</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>
Massa molar	378.3 g/mol

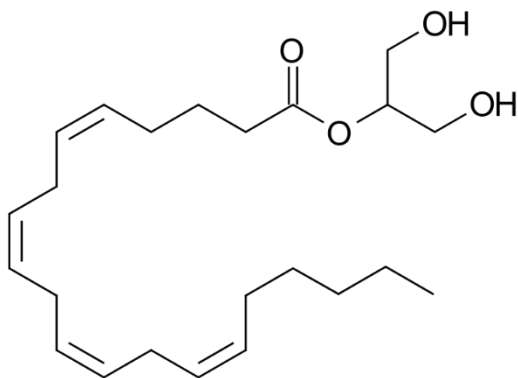


Figura 43 – Estrutura química do 2-AG

Recetores agrupados-Gq e TLR4 estimulam a PLC- $\beta$ , que converte fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP<sub>2</sub>) em 1,2-diacilglicerol (DAG). DAG é hidrolisado pela diacilglicerol lípase- $\alpha$  (DGL- $\alpha$ ) para colher 2-AG, o qual inibe respostas nociceptivas pela ativação dos recetores CB1 e CB2. A Monoacilglicerol lípase (MGL) termina a sinalização 2-AG através da hidrolise deste glicerol éster em ácido araquidónico e glicerol. 2-AG e ácido araquidónico podem ser transformados por Cox-1 e/ou Cox-2 em várias famílias de mediadores lípidos proalgésicos, que incluem PGE<sub>2</sub> glicerol éster (derivado da 2-AG) e PGE<sub>2</sub> (derivado do ácido araquidónico).<sup>21</sup>(referencia está errada- procurar)

### **Araquidonil gliceril éter (éter noladino)**

Em 2001, foi descoberto um terceiro tipo de endocanabinóide, 2-Araquidonil gliceril-éter (éter noladino) que foi isolado de um cérebro suíno<sup>204</sup> Antes desta descoberta tinha sido sintetizado como análogo estável do 2-AG. De facto, existe alguma controvérsia na classificação deste composto como Ecb dado que outras equipas não o conseguiram

encontrar numa serie de experiências com mamíferos <sup>205</sup> . Este composto tem afinidade para o CB1, mas pouca para o CB2, causa sedação, hipotermia, imobilidade intestinal e ligeira nocicepção em ratinhos<sup>206</sup>

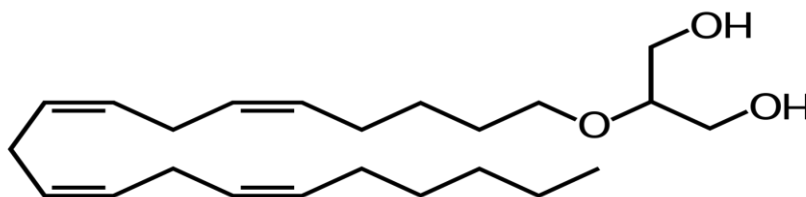


Figura 44 – Estrutura química do Eter Noladino

Nome IUPAC

2-[(5Z,8Z,11Z,14Z)-5,8,11,14-Icosatetraen-1-iloxi]-1,3-propanediol

Propriedades

Formula química	C23H40O3
Massa Molar	364.56 g/mol

### **N-araquidonoil dopamina (NADA)**

É um Ecb que atua como agonista do recetor CB1 e do recetor transiente potencial V1 (TRPV 1), foi pela primeira vez descrito em 2000, como Ecb putativo (agonista CB1)<sup>207</sup> e foi subsequentemente identificado como um endovaniloide (agonista vaniloide TPRV1).<sup>208</sup> Em ratos mostrou induzir uma quantidade de paradigmas fisiológicos associados com os fitocannabinóides: hipotermia, hipo-locomoção, catalepsia e analgesia.<sup>209</sup> Foi descoberto ter uma função reguladora nos SNC e SNP, demonstrou ainda atividade antioxidante e neuro protetora <sup>210</sup> , <sup>211</sup> anti-inflamatória, <sup>212</sup> pode ainda prevenir a desregulação da libertação de TNF,<sup>213</sup> estes estudos levam a crer que o NADA têm funções multifacetadas que incluem a regulação da resposta imunitária.

A via bio sintética de produção deste Ecb ainda não é compreendida, foi proposto ser conjugada a partir de araquidonoil-CoA ou de

fosfolípidos de araquidonoil e dopamina, embora estudos in vitro não suportem esta teoria,<sup>214</sup> no entanto a biossíntese indireta de esteres fosfolípidos com dopaminas pode ser possível porque a dopamina pode induzir a aminólise de ligações glicéricas de ácidos gordos nas cadeias fosfolipidas (araquidonoil, palmitoil, linoleil, etc.).<sup>215</sup>

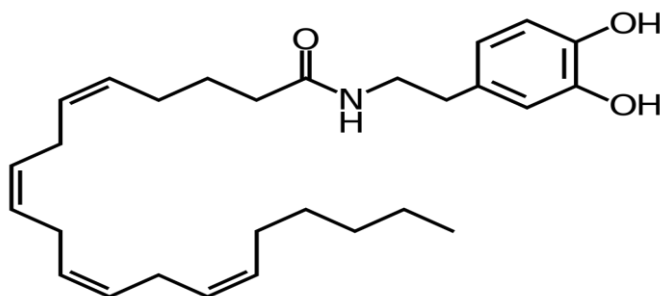


Figura 45 – Estrutura química do NADA

#### NADA

##### Nome IUPAC

(5Z,8Z,11Z,14Z)-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-etil]icosa-5,8,11,14-tetraenamida

#### Propriedades

Formula química	C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> NO
Massa molar	439.63 g/mol

#### **Virodamina, O-araquidonoil-etanolamina (OAE)**

É um eicosanoide não clássico derivado do ácido araquidinoico. O-araquidonoil etanolamina é ácido araquidônico e etanolamina juntos por uma ponte éster, o oposto do encontrado na AEA. Este, é outro Ecb descoberto na década passada, o O-araquidonoil-etanolamina (OAE), foi descoberto em junho de 2002 e embora seja um agonista parcial do CB1 e total do CB2, comporta-se como um antagonista do CB1 in vivo. Foi descoberto estar presente no cérebro de ratos em concentrações semelhantes à AEA, mas nos tecidos periféricos as concentrações eram 2 a 9 vezes superiores <sup>216</sup>

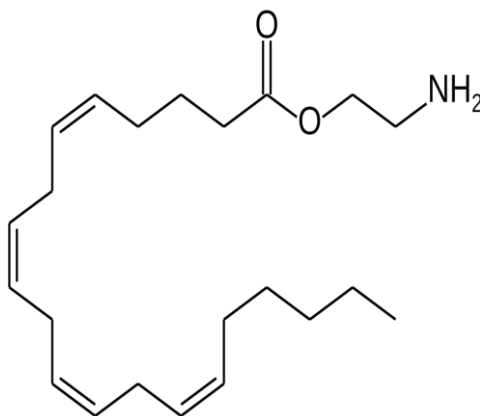


Figura 46 – Estrutura química do OAE

Nome IUPAC

2-Aminoetil (5Z,8Z,11Z,14Z)-icosa-5,8,11,14-tetraenoato

Outros nomes

O-Araquidonoil etanolamina

Propriedades

Formula

$C_{22}H_{37}NO_2$

Química

Massa Molar

347.53468

### Lisofosfatidilinositol (LPI)

Evidências recentes sublinharam o L- $\alpha$ -Lisofosfatidilinositol (LPI) como um ligando endógeno, lisofosfolípido do novo recetor canabinoide GPR55, podendo este tornar-se o sexto Ecb conhecido.<sup>217,218</sup> LPI, e o seu 2-araquidonoil-derivado o 2-araquidonoil-Lisofosfatidilinosito (2-ALPI), têm sido propostos como ligando endógenos do GPR55.<sup>219,220,221</sup>

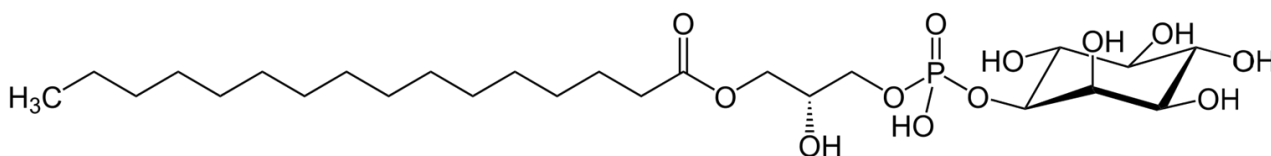


Figura 47 – Estrutura química do LPI

## Nome IUPAC

[(2R)-2-hidroxi-3-[hidroxi-[(2R,3R,5S,6R)-2,3,4,5,6-penta-hidroxi-ciclo-hexil]-oxifosforil]oxipropil] hexadecanoato

## Propriedades

**Formula química**       $C_{25}H_{49}O_{12}P$

**Massa molar**             $572.63 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

## **Funções conhecidas do sistema endocanabinóide**

A função primária da atividade endocanabinóide é manter um ambiente estável independentemente de mudanças no ambiente externo. Esta estabilidade é conhecida como homeostase, a qual é promovida pelos ECBs aos seus níveis mais básicos, através de uma vasta variedade de mecanismos, incluindo a facilitação da comunicação intercelular entre diferentes tipos de células. Por exemplo num local de ferimento, os canabinóides podem ser encontrados diminuindo a libertação de ativadores e sensibilizadores do tecido danificado, estabilizando as células nervosas para impedir superexcitação e acalmando as células imunitárias para prevenir a libertação de substâncias pro-inflamatórias.<sup>222</sup> Como foi referido, os ECBs e o SEC regulam os centros de prazer, memória, pensamento, concentração, movimentos corporais, perceção de tempo, apetite, dor, processamento sensorial e desenvolvimento do cérebro<sup>223</sup>. A atuação dos ECBS nos recetores CB1 e possivelmente CB2, modula e sintoniza a sinalização celular na maioria das regiões do cérebro permitindo-lhe adaptar-se a sinais gerados por múltiplas fontes. Os ECBs modulam a excitação e inibição das transmissões sinápticas, regulando várias funções no cérebro.

As funções múltiplas que o SEC tem no corpo humano são a base das propriedades e dos efeitos farmacológicos dos canabinóides exógenos. No desenvolvimento do cérebro o SEC é fundamental, conduz as células estaminais neuronais á sobrevivência e proliferação, regula as decisões sobre o destino celular, motilidade e diferenciação de células

neuronal e gliais consequentes. (refere Dr BOB)

Desde 1991 que investigadores têm trabalhado na pesquisa das interações dos canabinóides no cérebro<sup>224</sup>. O CB1 é expresso nos axónios do meio da projeção dos neurónios espinais GABAérgico estratriais<sup>225</sup> (Fig.), isto resulta em altas concentrações de recetores CB1 no globus palidus e substancia nigra pars reticulata. Os Canabinóides inibem os potenciais pós-sinápticos mediados por GABA nos corpos celulares estratriados. Possivelmente decrescem a libertação de GABA, o que eventualmente resulta em efeito desinibitório, aumentando o disparo de neurónios estratriais dos próprios axónios colaterais do meio-espinoso<sup>226</sup>. Efeitos pré sinápticos semelhantes foram hipotetizados para ambos GABA e neurotransmissão glutamática na substância nigra pars reticulata<sup>227</sup> e hipocampo<sup>228</sup> (Fig.48)

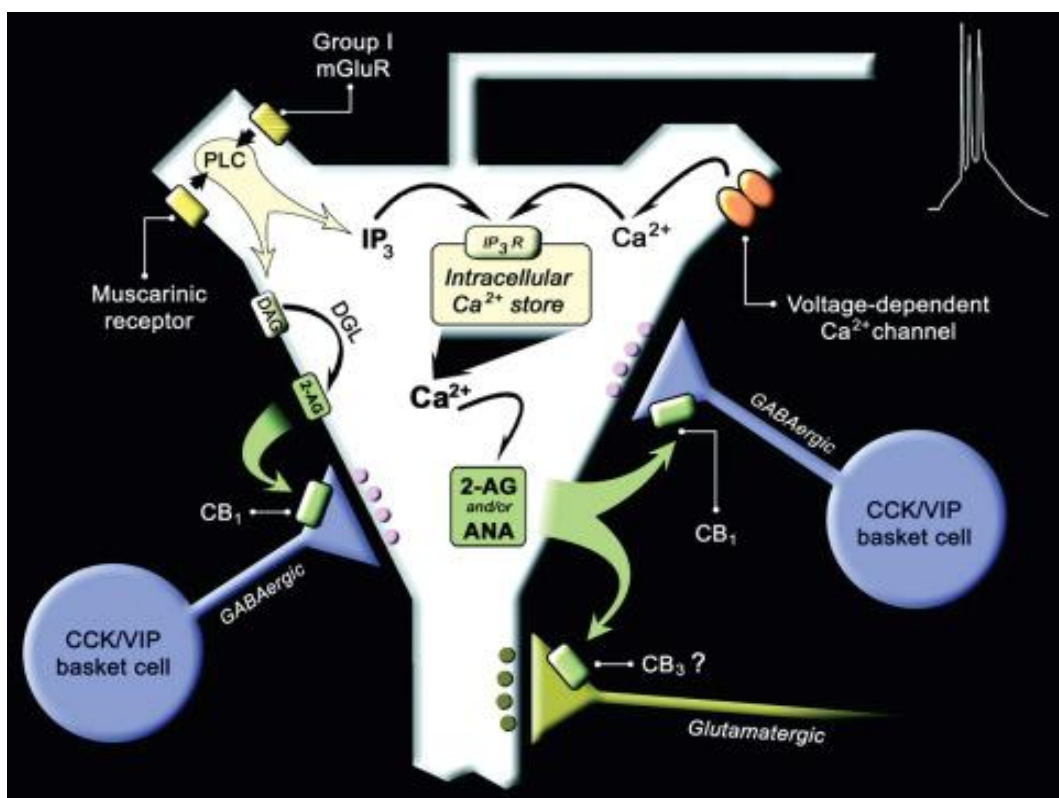


Figura 48 <sup>229</sup> Diagrama esquemático da sinalização sináptica mediada por canabinóides. Os mecanismos fisiológicos que podem despoletar a síntese e libertação de endocanabinóides por neurónios piramidais do

hipocampo, são sublinhados (mecanismos semelhantes que podem operar na maioria das áreas do cérebro onde a sinalização endocanabinoica toma lugar). A quantidade de  $\text{Ca}^{2+}$  transiente necessária para a síntese de ECBs provavelmente envolve a mobilização de íons de  $\text{Ca}^{2+}$  desde as reservas intracelulares com a ativação do sistema 1,4,5-trisfosfato (IP3) (via recetores metabotrópicos) e canais de  $\text{Ca}^{2+}$  dependentes da voltagem (burst firing). Outra raiz independente de íons  $\text{Ca}^{2+}$  intracelulares transientes é esquematizada na esquerda do corpo celular piramidal. A ativação da fosfolipase C (PLC) via grupo I glutamato metabotrópico (mGluR) ou via recetores colinérgico-muscarínicos, vai produzir, em adição ao IP3, 1,2 diacilglicerol (DAG) que provavelmente permanece na membrana do plasma, o que pode ser então convertido em 2-AG pela enzima 1,2 glicerol lipase (DGL) ainda dentro da membrana que, pode assegurar uma difusão rápida pelo espaço intracelular. A libertação de ECBs atua nos CB1 localizados nos terminais axoniais do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), interneurónios que contêm um CCK ou um novo subtipo de recetor canabinoide (CB3?) expressado nos axonios glutamatergicos.. A ativação do CB1 reduz libertação de GABA através do bloqueio dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  via mediação  $\text{G}_i$ , enquanto o novo recetor provavelmente induz a libertação de glutamato por via de um mecanismo semelhante. ANA, anandamida; CCK/VIP, colecistocinina/vasoactive intestinal peptide. [Reproduced from Freund et al., 2003 referencia ?]

.

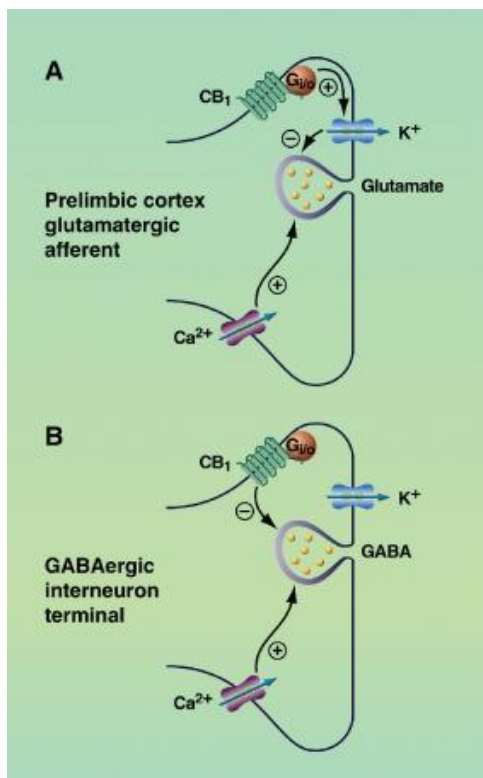


Figura 49 - Um alvo provável para os efeitos analgésicos supra-espinais é a massa cinzenta periaqueductal,<sup>230</sup> nela a estimulação elétrica das partes dorsais e laterais produziu ação analgésica, mediada por canabinóides, acompanhada por uma libertação acentuada de AEA na massa cinzenta, sugerindo que a AEA endógena pode contribuir para a analgesia<sup>231</sup>(Fig. 49). tal como nos gânglios basais, os canabinóides na massa cinzenta periaqueductal mostraram inibir os potenciais pós-sinápticos induzidos eletricamente, inibição e excitação. Isto poderá ocorrer devido á inibição de GABA pré-sináptica.<sup>232</sup>

O CB1 e CB2 demonstram um efeito neuro-protetivo por prevenir ou diminuir a severidade dos danos resultantes de lesões mecânicas, fluxo sanguíneo ou outras<sup>233</sup>.

### **Apetite e náusea**

Existem alguns núcleos na medula que estão envolvidos na regulação e que coordenam os impulsos do tronco cerebral, complexo vagal, órgãos vestibulares e periféricos. Os ECBs e agonistas CB1 inibem as fibras vagais induzindo o apetite, enquanto os antagonistas CB1 diminuem o apetite.<sup>234</sup>

Nas glândulas gustativas os ECBs demonstraram aumentar seletivamente o sentido de gosto por sabores doces, enquanto a leptina provocou decréscimo para esta mesma resposta. Ainda que seja necessária mais investigação nesta área, os resultados até ao presente sugerem que a atividade de ECBs no hipotálamo e núcleo accumbens está relacionada com o apetite e com a procura de alimento.<sup>235</sup>

Existem evidências consideráveis de que o SEC regula a náusea e vomito em humanos e outros animais. Agonistas de CB1 promovem o vomito que é revertido por antagonistas e agonistas inversos que também promovem o vomito.<sup>236</sup>

### **Função motora**

É outro dos sistemas onde os ECBs jogam um papel complexo e que é relevante para o alívio de sintomas e/ou compreender a patologia de base numa vasta gama de doenças neurológicas, caracterizadas por deficiências motoras. Os recetores CB1 são abundantes em regiões do cérebro que regulam a função motora e coordenação, incluindo gânglios basais e cerebelo. Como vimos os recetores CB1s estão subregulados em várias doenças neurológicas. A abundância de, principalmente recetores CB1, mas também CB2 e recetores vaniloides VR1, assim como ECBs nos gânglios basais e cerebelo, que são áreas que controlam o movimento, demonstram uma ação poderosa na atividade motora através da modelação de atividade de vários neurotransmissores clássicos. Mudanças na transmissão de ECBs são relacionadas com várias desordens motoras, evidências que suportam a teoria de que os canabinóides atuam em passos chave da transmissão de Ecbs (recetores, transmissão, hidrólase amida ácido gordo (FAAH)) serão de interesse no alívio da sintomatologia de doenças motoras e/ou providenciam neuroproteção numa variedade de patologias que afetam as estruturas de gânglios basais.<sup>237</sup>

### **Funções cognitivas**

Os ECBs podem promover ou degradar os processos de aprendizagem,

dependendo da tipologia de processo. Os ECBs facilitam os processos de memória e aprendizagem, sendo também responsáveis pelos processos de esquecimento de situações adversas.

Sistemas de sinalização de canabinóides são encontrados praticamente por todos os tecidos periféricos, sendo provável que esta abundância e dispersão, sejam responsáveis pela vasta quantidade de aplicações clínicas potenciais dos canabinóides.<sup>238</sup> Algumas funções cognitivas são descritas ao longo deste trabalho, é indiscutível o papel crucial e o quanto ainda há para conhecer do papel do SEC nestas funções.

### **Trato Gastrointestinal (GI)**

Os recetores CB1 e CB2 são altamente expressados nos nervos entéricos e nas células entéro-endócrinas (CB2) através da mucosa intestinal, nas células imunitárias (CB1 e CB2) e enterócitos (CB1 e CB2). Alguns destes conceitos serão também referidos no capítulo onde o assunto se aprofunda um pouco mais e se relatam alguns estudos que incidiram no tratamento de doenças deste foro.

De uma forma simples podemos dizer que a ativação de recetores CB1 atua principalmente por via entérica, vagal, tronco cerebral e nervos espinais para reduzir a motilidade gastrointestinal, diarreia, dor ou hiperalgesia, relaxamento baixo transiente do esfíncter esofágico (TLESRs), emesis e secreções gástricas ácidas, assim como promove o apetite. A ativação dos recetores CB2 faz-se sobretudo por via de células imunitárias para reduzir a inflamação.<sup>239</sup>

### **Sistema visual**

Existem evidências substanciais que sugerem uma vasta distribuição de eCBs, recetores e arsenais enzimáticos em estruturas chave do sistema visual, incluindo uma forte presença na retina. Embora ainda não exista uma que possa descrever os efeitos específicos dos Cbs na retina, ou no sistema visual como um todo, vários mecanismos em estruturas celulares específicas da retina foram relatados. O SEC parece também ter vários papéis na sobrevivência e apoptose da retina e pode estar ligado a várias patologias oculares.<sup>240</sup>

## **Homeostase**

Um outro papel importante é como já referido a regulação homeostática. Os ECBs respondem ao stress e há evidências de que as suas concentrações em circulação são alteradas em função de stress excessivo, incluindo stress pós-traumático. Os ECBs podem ser biomarcadores para certas doenças há, no entanto, uma vasta quantidade de fatores que alteram as suas concentrações tornando extremamente difícil usa-los isoladamente como bio-marcadores. (cecilia j hillard 2018). A desregulação homeostática, vem sendo associada á desregulação SEC.

## **Função endócrina e controle do balanço de energia**

O SEC tem sido reconhecido como modelador da função endócrina e tecido imunitário, parece ter um papel importante na secreção de hormonas relacionados com a função reprodutiva e de resposta ao stress.<sup>241</sup> O SEC modula a regulação do sistema neuro-endócrino que por sua vez regula as funções dos órgãos e a resposta ao stress, ajudando a manter uma balanço saudável através do sistema neuroendócrino e sistemas fisiológicos corporais associados. É sabido que os canabinóides podem afetar a secreção de hormonas pituitarios, através do SEC o corpo regula o balanço hormonal, por via de um efeito direto nos próprios órgãos. A estimulação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) é crucial na resposta neuro-endócrina ao stress e é dependente da sinalização mediada pelo CB1. A ativação de recetores no hipotálamo resulta numa cascata de sinalizações que por fim, resultam na inibição da função neuro-endócrina como um todo. Sabe-se que o stress afeta a função endócrina e que um sistema endócrino mal regulado pode levar a problemas de saúde sérios. Como parte do eixo HPA, a resposta endócrina é fulcral para esta regulação. Até há uns anos, o efeito estimulador dos canabinóides no eixo HPA era considerado uma exceção, era aceite que o SEC tinha um papel geralmente inibidor das funções neuro-endócrinas. Hoje em dia sabe-se que os canabinóides podem ter um efeito tanto estimulante quanto

inibidor no eixo HPA e que é assim que modelam a sua regulação. Estes efeitos bifasicos, estão a revelar-se de forma crescente à medida que se investiga em maior detalhe as interações entre o SEC e o sistema endócrino.<sup>242</sup>

Foi demonstrado que o SEC controla a homeostase energética através do controle de funções metabólicas, como o armazenamento de energia e transporte de nutrientes. O sistema regula não só os mecanismos centrais e periféricos do consumo de alimentos como também a síntese de lípidos, rotatividade do fígado e tecidos adiposos, assim como o metabolismo da glucose nas células musculares.<sup>243</sup>

### **Função anti-inflamatória**

Um mecanismo relacionado com várias patologias é a ativação de processos inflamatórios que podem induzir ou agravar danos de doenças através do aumento da libertação de mediadores neurotóxicos, tais como TNF- $\alpha$ , interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6, eicosanóides, óxido de azoto (NO) e os radicais livres de oxigénio. Os ECBs são capazes de reduzir a inflamação, possivelmente via efeitos locais nas células da glia, exercidos tanto pela redução da libertação de fatores citotóxicos como pelo aumento de produção de moléculas pró-sobrevivência. As células da glia podem também segregar vários fatores tróficos, como o fator de crescimento transformante  $\beta$ , a citocina anti-inflamatória IL-10, e neurotrofinas, que têm o potencial de resgatar neurónios danificados, e cuja produção pode ser potenciada por canabinóides.<sup>244</sup>

A função anti-inflamatória do SEC está bem estabelecida na literatura e continua em expansão.<sup>245, 246, 247</sup>

### **Função Cardiovascular**

O SEC está bem distribuído pelo sistema cardiovascular, embora os ECBs joguem um papel mínimo na manutenção do sistema em condições normais, apresentam alterações quando existem doenças cardíacas.<sup>248</sup>

Os ECBs são moduladores potentes do tónus vascular, contrariando vasoconstricção induzida por ET-1, ajudando assim a restaurar a irrigação sanguínea para a zona cerebral lesionada.<sup>249</sup>

Quando em choque, os ECBs libertados dentro do sangue medeiam a hipotensão associada através da ativação dos CB1. Na hipertensão há evidências de mudanças na expressão do CB1 e um antagonista deste recetor reduz a pressão sanguínea em pacientes diabéticos e hipertensos obesos. O SEC é também sobre regulado em patologias cardíacas, isto por provavelmente ser cardio-protetivo via CB2 e em menor extensão via CB1. Na vasculatura os ECBs induzem o vasorelaxamento pela ativação de múltiplos sítios-alvo: inibição dos canais de cálcio, ativação dos canais de potássio, produção de NO e libertação de substâncias vasoativas. Mudanças na expressão destas vias alteram o efeito vascular dos ECBs. (o sullivan 2015 primeira referencia acima)

### **Pele e Tecidos moles**

Parece evidente que o SEC está presente em virtualmente todos os tecidos, os recetores CB e as suas proteínas-G acopladas, vias bio sintéticas e enzimas metabolizantes, têm sido implicados em múltiplas funções reguladoras tanto em estados enfermos como em perfeita saúde. Estudos recentes sugerem a existência de um SEC na pele que está implicado em vários processos biológicos (ex. proliferação, crescimento, diferenciação, apoptosis e citoquina, mediação da produção de hormonas em vários tipos de células da pele e seus apêndices, como o folículo peloso e a glândula sebácea.) Aparenta que a principal função do SEC cutâneo é controlar o equilíbrio de proliferação, diferenciação e sobrevivência das células cutâneas, quando este balanço é afetado, podem ocorrer múltiplas patologias como o acne, seborreia, dermatite alérgica, prurido, dor psoríases, folículos pelosos, esclerose sistémica e cancro.<sup>250</sup>

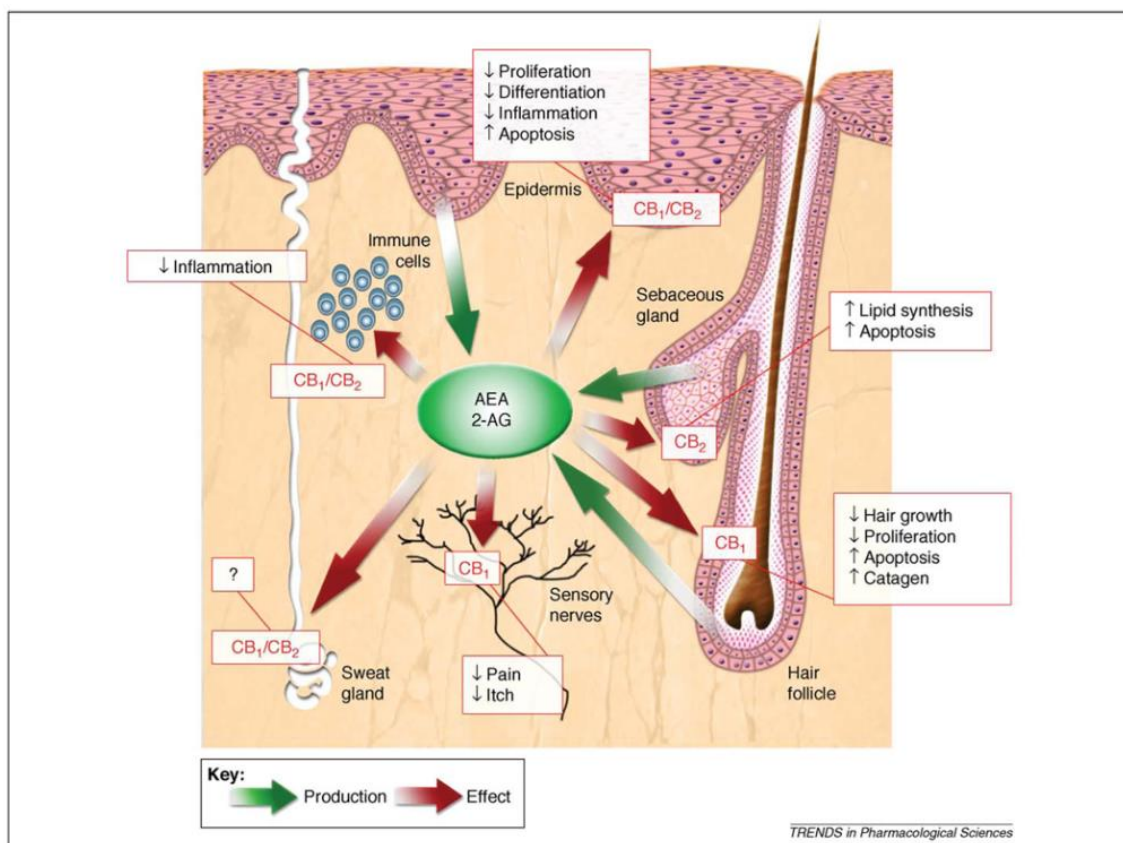


Figura – Esquema de atuação dos ECbs nos tecidos moles: ECbs prototípicos como AEA e 2-AG são produzidos localmente em vários compartimentos celulares da pele (epiderme, glândulas sebáceas e folículos pelosos (setas a verde). Estes ECbs controlam através da ligação aos receptores CB1 e CB2, o equilíbrio das funções cutâneas como sensibilidade, crescimento, sobrevivência, competência ou tolerância imunológica (setas a vermelho).[mesma referencia acima](#))

Por exemplo, ativação dos receptores CB nos queratinócitos epidérmicos através dos ECbs produzidos localmente, resulta na supressão da proliferação celular, diferenciação e libertação de mediadores inflamatórios, bem como na indução de apoptose. Da mesma forma, inibem as respostas inflamatórias de células residentes e células imunitárias infiltradas. Por fim, a ativação com AEA dos receptores CB1 no folículo peloso atenua a proliferação intra-folicular, enquanto estimula apoptose e o desenvolvimento de regressão catagénica. ([mesma referencia acima](#))

## **Sistema Imunitário**

Existem evidências abundantes que demonstram que os receptores CB e os seus ligandos endógenos jogam um papel crucial na regulação do sistema imunitário.<sup>251</sup>

Os Cbs podem influenciar a malha do sistema imunitário, dados sobre o impacto dos canabinóides exógeno na função imunitária servem não só para compreender o o SEC como também identificar alvos terapêuticos para as doenças imunitárias. Os Cbs podem modular as reações na periferia, mas também no cérebro, influenciar o balanço do conjunto de células T e expressão da citocina, jogando um papel no balanço entre neuro-inflamação e neuro-degeneração, as células imunitárias podem sintetizar ECBs e também podem ser influenciadas por análogos canabinóides. Os receptores CB mostram expressões diferentes nas células imunitárias, dependendo do estado de ativação e estímulos. A complexidade deste sistema, ações e possíveis interações ainda não está totalmente elucidada. (mesma referencia acima)

## **Efeitos da Intoxicação aguda por canabinóides**

Os efeitos da intoxicação aguda por canabinóides variam muito de pessoas para pessoa, também em função do ambiente e habituação (ou conhecimento) do efeito psicotrópico.

A forma de administração da cannabis afeta o tempo do início da ação, a intensidade e a duração dos efeitos psicotrópicos, os efeitos nos sistemas de órgãos, o potencial aditivo e os efeitos negativos associados com o seu uso. O consumo de cannabis causa normalmente uma combinação particular de relaxação e euforia. Quando é fumada, o THC difunde-se rapidamente no cérebro com os efeitos a fazerem-se sentir segundos ou poucos minutos após a inalação. Os níveis de THC no sangue atingem um máximo após cerca de 30 minutos e uma duração que pode variar entre uma e várias horas.

Por ingestão oral, os efeitos podem demorar entre meia e duas horas, mas o efeito é mais prolongado mantendo-se normalmente por várias horas. Este retardamento na ação deve-se a absorção do  $\Delta^9$ -THC pelo intestino e consequente transporte para o fígado (primeira passagem hepática) onde é convertido em 11-OH-THC, um metabolito equipotente e mais durável<sup>252</sup>. Os produtos de ingestão estão mais ligados aos episódios de intoxicações agudas devido a este retardamento nos efeitos, que faz com que utilizadores com menos experiência consumam quantidades demasiadas pela falsa percepção de não estarem a sentir o efeito desejado ou mesmo, nenhum efeito.

Durante uma intoxicação aguda a sociabilidade e sensibilidade para certos estímulos pode ser aumentada, a percepção de tempo alterada, o apetite, em especial por doces, salgados e comidas gordurosas aumenta. Normalmente ocorre uma sensação de relaxamento, embora por vezes com doses altas e em indivíduos suscetíveis possam ocorrer episódios de agitação e pânico, isto é verdade porque os efeitos são subjetivos dependendo muito da pessoa, dose e combinações de canabinóides e fatores sócio-ambientais. Quando os níveis de THC são

muito elevados ou quando o utilizador é particularmente suscetível, pode experimentar ataques de pânico, alucinações e pensamentos maníacos ou paranoicos. Todos os sintomas são temporários, normalmente acompanhados de diminuição da memória temporária, boca seca, modificação da perceção espacial, temporal e das aptidões motoras.

Em adição aos níveis de THC no sangue, há dois fatores principais que influenciam a intensidade e a duração da intoxicação aguda: diferenças individuais no nível de absorção do metabolismo e a habituação á sua ação farmacológica. A ocupação prolongada do recetor CB1, pode dar origem a um processo de transigência, tornando os sujeitos consideravelmente mais tolerantes aos efeitos centrais e periféricos do THC e outros agonistas canabinóides. Em experiências com animais expostos repetidamente ao THC os níveis do recetor CB1 diminuíram assim com o acoplamento entre o CB1 e as suas Proteínas-G conversoras.<sup>253</sup> Similarmente, estudos de imagem demonstraram, que o uso cronico de cannabis leva a uma baixa na regulação dos recetores de CB1 nas zonas corticais do cérebro, mas que este efeito pode ser revertido pela abstinência de consumo.<sup>254</sup>

### **Contaminantes e adulterantes mais frequentes da planta e seus subprodutos**

Consideram-se aqui três classes de contaminantes: os de origem natural que têm a ver com a produção, armazenamento e distribuição da planta. Os de origem ou humana propositada que se relacionam com o facto de a planta ser ilegal e por isso não estar sujeita a nenhum tipo de controle de qualidade, mas que é vendida por um valor elevado e a peso, o que faz com que traficantes com menos escrúpulos adicionem, todo o tipo de substancias que possam passar despercebidas ao consumidor final mas aumentem o peso e conseqüente lucro na venda e os contaminantes derivados de resíduos dos solventes, em preparados da planta. Todos têm potencial para serem perigosos para a saúde humana. Foram identificados alguns contaminantes mais frequentes:

Contaminantes naturais: consistem principalmente de produtos de degradação como fungos e bactérias e metais pesados. São normalmente introduzidos durante o processo de cultivo e armazenamento e distribuição. Outros contaminantes são os pesticidas e fertilizantes que representam o maior perigo para a saúde tanto para produtores como consumidores, isto é um problema comum a quase todos os produtos de consumo humano com origem vegetal.

Contaminantes propositados: em termos de substâncias para aumentar o peso, é comum utilizarem-se sprays como lacas, pó de vidro e/ou chumbo outras substâncias usadas para aumentar o volume incluem chás, ervas daninhas e tabaco. Há ainda um outro tipo de compostos que também são comuns e estes são substâncias psicotrópicas que são normalmente adicionadas para disfarçar as propriedades e feitos secundários do produto quando este é de fraca qualidade como por exemplo compostos colinérgicos.<sup>255</sup>

Por fim, a contaminação proveniente dos produtos de extração (solventes como por exemplo o butano) e da forma de consumo (por exemplo cachimbos feitos de materiais perigosos, papel de fumar, cartão e sujidades).

### **Impactos negativos na saúde<sup>3</sup>**

A Academia nacional de ciências, engenharia e medicina dos EUA, "National Academy of Sciences Engineering and Medicine", constituiu um comité de 16 membros de reputação conhecida, para avaliar a informação científica existente sobre a planta canábica que analisaram mais de 10000 artigos, com ajuda de uma equipa de estudo e de consultores. Dada a extensividade do relatório, a quantidade de literatura revista e aparente imparcialidade do comité, as principais conclusões sobre os efeitos negativos potenciais ou efetivos é aqui descrita indo maioritariamente buscar as conclusões desse mesmo relatório. Logo e embora a referência providenciada por esse mesmo relatório se repita aqui frequentemente, ela é baseada na análise de milhares de artigos científicos e na explicação referenciada para essas

conclusões que está descrita no texto original desse documento. No entanto, alguns pontos são comentados fazendo uso de estudos complementares ou ulteriores a este.

Este estudo representa a primeira compilação em grande escala por uma entidade credenciada sobre os efeitos da canábis na saúde humana.

*Esclarecendo o nível de perigosidade da substância em causa, o comité concluiu que não existe (insuficiente para tirar conclusões) qualquer tipo de prova que possa provar ou desaprovar a hipótese de haver alguma relação estatística causal para relacionar o uso de canábis com qualquer tipo de mortalidade, acidentes ocupacionais ou ferimentos graves, assim como não existem registos de mortes devido a overdoses. Também não existe informação suficiente para fazer associação estatística entre fumar canábis e outras respostas adversas nas células imunológicas de indivíduos saudáveis.*

Em fumadores crónicos existe uma quantidade de estudos que demonstram a existência de alguns sintomas respiratórios como, maior frequência de episódios de bronquite crónica. Não foi provado se estes falhas são recuperáveis ou não com a abstinência.

Fumar canábis de forma regular está associado a tosse e produção de expectoração, não obstante, a abstinência de fumar reduz os sintomas respiratórios. Não há estudos conclusivos que provem ou desprovem outras doenças respiratórias como DPOC, asma ou diminuição da função pulmonar.

Existem alguns estudos que fazem uma associação estatística entre o uso de canábis e o desencadear de enfarte miocárdio agudo (EMA), ataque isquémico ou hemorragia subaracnoídea, mas são considerados pelo comité evidências pobres e limitadas, não existem provas que forneçam uma associação estatística entre os efeitos crónicos da canábis e um risco agravado de enfarte miocárdio. Se por um lado a incidência de EMA é maior em consumidores de canábis mais jovens, também é verdade que a maioria consome concomitantemente tabaco

e outras drogas. De facto, um estudo recente com uma coorte de mais de 1 milhão e 300 mil pacientes, veio trazer mais luz neste assunto com resultados extraordinários. Como muitos investigadores descrevem esta possibilidade como algo concreto, este estudo debruçou-se sobre a avaliação de efeitos negativos de curto prazo após a hospitalização hipotetizando que se cannabis causa EMA então os “malefícios da canábis” trariam também maiores complicações no pós EMA.

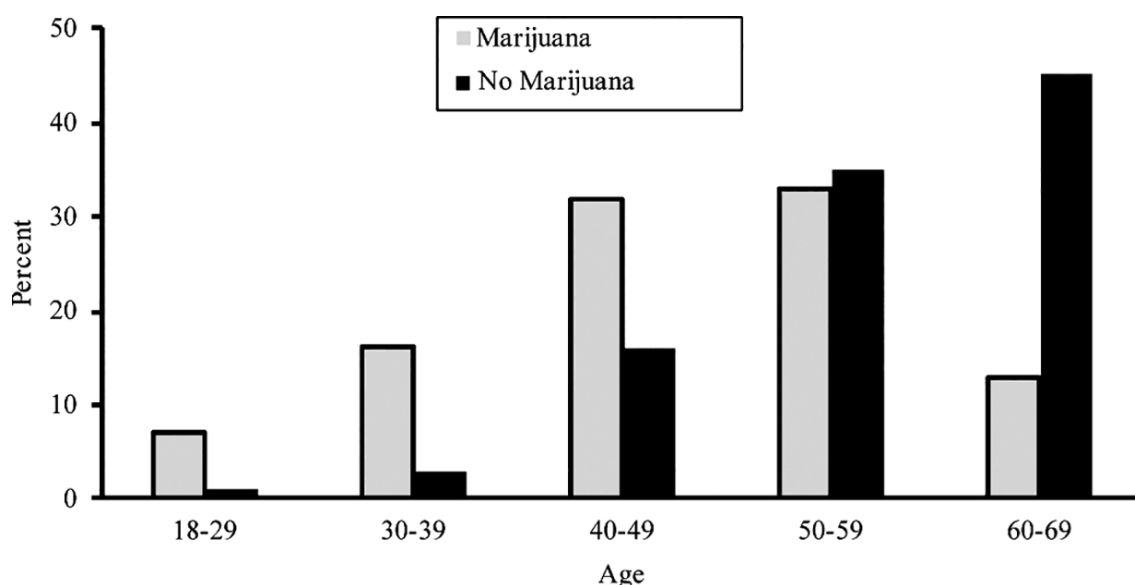


Figura – Incidência de EMA estratificado por idade e uso de canábis (ref abaxio em continuação do texto acima)

Da análise deste gráfico ressalta que a partir da faixa etária 50-59, a associação estatística já não é possível de fazer e a tendência reverte. Então se uma incidência relativamente alta nas populações mais jovens é associada ao consumo de canábis, como é possível que o risco se reverta com o avanço da idade, uma vez que é nestas faixas etárias que ocorre a maior incidência de EMA? Não será esta a população mais vulnerável?

Este estudo analisou e comparou dados de entradas em hospitais (de 8 estados dos EUA) de pacientes com EMA, escrutinando aqueles que reportaram uso de canábis entre 1994-2013. Os dados clínicos e resultados dos pacientes que relataram consumo foram comparados com os que não consumiam. Os resultados foram definidos como os

efeitos adversos que ocorreram durante a hospitalização, baseados em 6 fatores mais tempo de hospitalização. No total, 3,854 de 1,273,897 pacientes relatou uso de canábis. Contrariamente à hipótese avançada os autores descobriam que a coorte que usava canábis teve melhores resultados em todos campos menos um, como pode ser visualizado no gráfico em baixo. Além disso o tempo de hospitalização também foi consideravelmente menor.<sup>256</sup>

Estes dados, ainda que não permitam tirar conclusões fidedignas (como acontece com a maioria dos estudos que fazem associações estatísticas) demonstram que mesmo procurando encontrar malefícios no consumo, os investigadores são frequentemente surpreendidos pelo inverso nos resultados, demonstrando ainda que não se podem fazer afirmações alarmistas baseadas em resultados de um estudo, ignorando todos os tantos que demonstram resultados contrários.

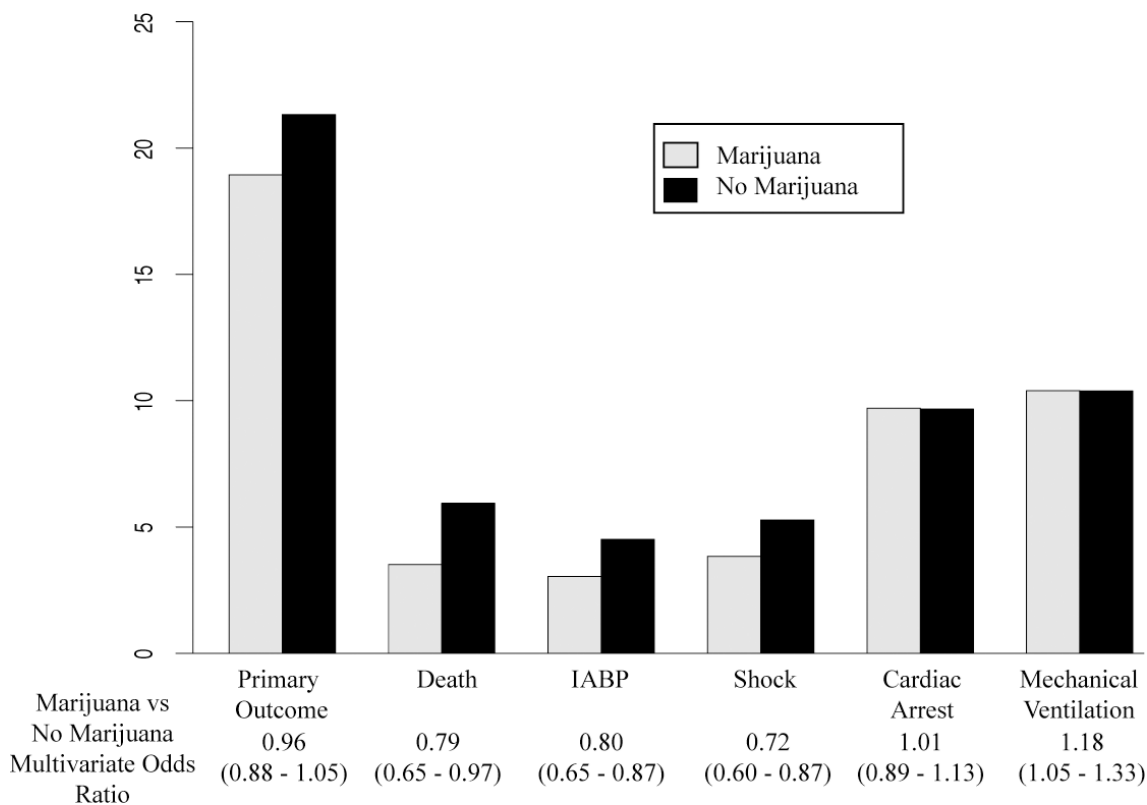


Figura - Taxas de resultados adversos de pacientes registados com EMA, utilizadores de cannabis versus não utilizadores. (mesma referencia acima)

Em relação á possibilidade de o uso de canábis poder representar outros problemas relacionados com a saúde física ou mental,

apresentam-se de seguida conclusões da análise objetiva daquilo que é comumente referido pela comunidade proibicionista como efeitos nocivos do canábis. Constatamos que a maioria destes estudos são de pobre qualidade e sujeitos a Bias pelo que, mesmo quando existem vários estudos clamando os mesmos factos, estes devem ser analisados numa base individual dado que a maioria é sujeita a Bias, muitos deles contêm erros de conceção ou são baseados em opiniões e registos estatísticos e muito poucos nos processos bioquímicos e fisiológicos. Tendo em conta o exposto, apresentam-se as seguintes conclusões:

Há alguma relação entre o aumento de acidentes de automóvel e o consumo de cannabis (NASEM), mas os resultados devem ser interpretados com cautela uma vez que em alguns estados americanos em que a planta foi legalizada para uso médico, o número de acidentes diminuiu. Após a legalização do uso de canabinóides para fins recreativos em vários estados americanos e uma vez que, a argumentação típica a favor da proibição deixou de fazer sentido, é hoje em dia comum ver notícias e “estudos” (ou melhor; compilações de dados) que fazem esta relação extrapolada de seguradoras, controles estradais e estatísticas de acidentes, obviamente que este é um novo argumento do discurso proibicionista. Todavia e como foi referido, estes dados devem ser interpretados com cautela, de facto, uma meta-análise realizada em 2018 revelou que a dimensão do efeito do uso de canábis na condução era estatisticamente insignificante e que a maioria das publicações no assunto era fortemente sujeita a Bias.<sup>257</sup> Devido a esta nova alegação de base no discurso contra a legalização, um outro estudo foi realizado pela Universidade de Oregon em que foram feitas, não só análises estatísticas com grupos de controle (igualados com dados de estados onde a planta não foi legalizada) mas também análises às diferentes linhas de pesquisa que têm dado origem a estes estudos e notícias, os resultados mostraram que o aumento de acidentes não teve a ver com a legalização uma vez que não havia diferença estatística entre estados onde ocorreu a legalização e os

outros, sugerindo que o aumento estatístico descrito teria ocorrido de qualquer modo. Nesse mesmo estudo foi ainda relacionado o aumento de acidentes, não com as leis mas com as vendas de canábis e notou que o aumento de acidentes no estado de Washington em 2015, correspondeu ao menor volume de vendas de canábis, o que obviamente não pode ser relacionado com a legalização.<sup>258</sup> O aumento estatístico de acidentes estradais foi sensacionalizado nos media e amplamente divulgado como um aumento de 5% a 6% nos acidentes após a legalização (baseados em dados de seguradoras) <sup>259,260</sup>, todavia no estudo da Universidade de Oregon, feito com ajuste de variáveis e análises feitas aos vários estudos anteriores foi revelado que, o numero real poderia ser de facto uma diminuição de 10%, embora nem um nem outro possam ser provados por relação causal. Ficou de qualquer modo demonstrado que o aumento no numero de acidentes correspondia à média nacional, não havendo diferenças significativas entre estados com leis proibicionistas e estados com canábis recreativa legalizada.(referencia acima [Early evidence](#)).

Convém ainda notar que o aumento no numero de condutores que foram testados positivamente para canábis, demonstram ser maioritariamente durante os períodos de condução associados a comportamentos sóbrios o que também parece indicar que muitas das pessoas que tinham metabolitos de THC no sangue poderiam ser utilizadores medicinais e/ou poderiam estar de facto sóbrios na altura do acidente, uma vez que o THC permanece de forma residual no metabolismo durante muito mais tempo que os seus efeitos psicotrópicos e como tal, não quer dizer que uma pessoa que acusa positivo, esteja de facto sob os efeitos do THC ou, que metabolitos de THC possam ser associados ao acidente. Os resultados obtidos no estudo de Oregon confirmam os de um estudo anterior realizado no Texas em 2017 onde se conclui que não há diferenças significativas entre estados onde a canábis é legal e os outros.<sup>261</sup> Resultados de estudos de culpabilidade em acidentes estradais realizados em 2002 falharam em demonstrar cientificamente qualquer relação. Em casos

onde a única droga encontrada foi o THC, a razão de culpabilidade não era diferente do grupo sem qualquer tipo de droga.<sup>262</sup> Um outro estudo realizado no Canadá demonstrou que a canábis sozinha e particularmente em doses pequenas, tinha pouca influencia na habilidade para conduzir automóveis.<sup>263</sup> Um estudo realizado no RU no ano 2000 revelou que apesar da alteração psíquica provocada pela canábis, isso não refletia necessariamente um impacto em termos de aumentos de acidentes, uma vez que a consciência do estado alterado levava a uma condução mais cuidadosa.<sup>264</sup> Isto veio confirmar os resultados de um estudo anterior, também no RU que demonstrou que apesar da ligeira alteração da habilidade psicomotora, a deterioração da capacidade de condução não parece ser severa em indivíduos testados em simuladores. Confirmando que a consciência do estado alterado leva a uma condução mais cuidadosa.<sup>265</sup> Outros estudos de análise de culpabilidade, feitos através da análise de entradas de feridos nos hospitais, aos quais foram tiradas amostras de sangue, revelou que enquanto houve um numero considerável de condutores que testaram positivo para THC, a sua taxa de culpabilidade não era diferente daqueles que entram sem nenhum tipo de droga no sangue. O que tem sido coincidente com outros resultados<sup>266,267</sup> alias, um estudo realizado nos EUA em 1992 que analisou acidentes fatais, constatou que dos 7% de condutores em que foram detetados canabinóides, apenas em 4% foi detetado o THC e destes, aqueles que acusaram somente THC, tinham uma culpabilidade ligeiramente menor do que condutores sem qualquer tipo de droga, o que mesmo sem ser estatisticamente significativa, indica que a canábis em si não era a causa dos acidentes.<sup>268</sup> Outros estudos comparativos entre canábis e outras drogas demonstram que embora houvesse alguma alteração na habilidade de condução, esta não era maior que outras drogas, comparando com o álcool por exemplo a canábis, mesmo em doses altas (300 µg/kg) representa 0.08% do risco do álcool,<sup>269</sup> e que além disso havia uma diferença qualitativa fundamental: os condutores por terem a perfeita noção do risco, compensavam as diminuições

sensoriais com conduções mais cautelosas e por isso os efeitos da canábis na condução eram relativamente pequenos.<sup>270, 271</sup>

Há um número moderado de registos que podem fazer uma associação entre episódios de intoxicação aguda associada a episódios de stress respiratório entre as populações juvenis.

Existem evidencias que podem associar estatisticamente o consumo de cannabis por via fumada e um peso menor dos recém-nascidos em mães que consomem cannabis durante a gravidez. Existe um número reduzido de evidencias de que fumar cannabis possa trazer complicações para a mãe durante a gravidez ou para o neonato, pelo que estas, não são suficientes para provar ou desprover que o consumo de cannabis possa trazer complicações de saúde e/ou comportamentais para os descendentes de mães que fumaram canábis frequentemente durante a gravidez.

Um estudo realizado na Jamaica ao longo de 5 anos, com 59 crianças filhas de mães que fumaram canábis durante a gravidez comparando-as com crianças de mães que não consumiam e que foram igualadas em termos de estrato social e idade, não revelou nenhuma diferença considerável no desenvolvimento das crianças quando avaliadas aos dias 1, 3 e 30 após o nascimento, usando "Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scales" e aos 4 e 5 anos de idade usando "McCarthy Scales of Children's Abilities", comparativamente, exceto aos 30 dias em que os bebés filhos de utilizadoras de canábis revelaram melhores performances ao nível de estabilidade autónoma e reflexos.<sup>272</sup>

Há um número moderado de estudos que referem uma associação estatística entre o consumo agudo de cannabis e diminuições na atenção, memória e aprendizagem. No entanto a associação estatística não reflete que estes danos sejam permanentes e os estudos que relacionam a performance académica com o uso de canábis são limitadamente credíveis. De facto segundo um estudo de um aluno de medicina da Universidade da Beira interior, pelo menos 3.2% dos estudantes de medicina consomem canábis e demonstram uma

perceção de risco baixa,<sup>273</sup> uma outra tese refere um nível de consumo de canábis entre jovens universitários de 46% com praticamente 32% destes a fazê-lo de forma regular ([referencia](#)), um outro estudo descritivo-exploratório feito na população universitária de Lisboa revelou que quase 61% já consumiu canábis, sendo que 56% o fez nos últimos 12 meses e 12.4% faz um consumo regular.<sup>274</sup> Deste modo, parece-nos no mínimo estranho associar canábis com abandono escolar ou desempenho académico pobre, uma vez que a prevalência de consumo entre estudantes universitários é maior que a da população em geral, de facto a prevalência de consumo mundial de canábis segundo a OMS é de 2.5% o que é menor do que entre estudantes de medicina da Universidade da Beira Interior e incomparavelmente menor do que a prevalência de consumo na população estudantil de Lisboa, o que poderá levar á conclusão de que a canábis não pode ser associada ao abandono escolar, nem a resultados académicos pobres e que muito provavelmente uma grande parte da sociedade altamente qualificada já consumiu e/ou consome canábis. Sendo que a perceção de risco é menor entre as pessoas mais qualificadas, provavelmente devido a um nível cultural superior, enquanto pessoas menos qualificadas têm tendência a ter uma perceção de riscos maior (isto é, de riscos inexistentes) porque leram uma banda desenhada ou deu nos noticiários, ou leram a opinião de um psiquiatra famoso num jornal ou, simplesmente porque assim diz a lei.

Enquanto existe um numero limitado de estudos que fazem uma associação estatística entre o uso de canábis e o aparecimento de sintomas de esquizofrenia, vários outros demonstraram efeitos positivos nas performances de pessoas que têm estes distúrbios, outros demonstram que não existe nenhuma associação estatística entre a deterioração do quadro clínico entre esquizofrenia e canábis, demonstrando a necessidade de mais investigação antes de se avançar para conclusões. Estas afirmações são autoevidentes ao longo deste trabalho. Dado que a esquizofrenia não é propriamente uma doença

mas uma perturbação, optou-se por aprofundar este tema no capítulo de psicologia social, porque é disso que se trata, isto é, existem crenças que não se baseiam em ciência mas sim numa argumentação dialética de psicologia e conservadorismo cultural. Neste trabalho, não se pode considerar valor científico num argumento que é indefinido, isto é, a causa da esquizofrenia simplesmente não é conhecida e todas as tentativas de associação a uma relação causal são puramente especulativas.

Nas conclusões do relatório da NASEM, referem-se alguns casos em que os resultados dos estudos analisados eram contraditórios, por exemplo, foram encontrados estudos que reportavam melhoras e agravamentos na condição de esquizofrenia. Em relação a sintomatologia, observaram-se limitações nos estudos revistos, incluindo ajustamento das variáveis para o uso de outras drogas e severidade da sintomatologia de base. Foram encontrados problemas com o design dos estudos (observacionais), demasiada credibilidade atribuída a auto relatórios e análises variáveis do uso de canábis (i.e., dose/quantidade/frequência, atual versus tempo de vida). Apesar disto, estes estudos foram tomados em consideração. Já os estudos que não demonstraram associações de carácter negativo com uso de cannabis pareceram mais homogéneos e objetivos. Tendo em conta isto o comité conclui que em geral os dados analisados suportam a conclusão de que o uso de canábis não piora os sintomas das perturbações psicóticas. Em relação ao processo cognitivo, os dados analisados sugerem uma melhora consistente em vários domínios do processo cognitivo nos pacientes com uma história de uso de canábis, quando comparados a pacientes com o mesmo transtorno e que nunca usaram cannabis.

Nos utilizadores regulares foi concluído que existe tendência para maiores ocorrências de sintomas de mania e hipomania em doentes bipolares e um pequeno aumento no risco de desenvolvimento de perturbações depressivas e ansiedade social.

Foi concluído existir um risco maior na incidência de suicídios entre

utilizadores muito gravativos.

Não obstante, um estudo realizado no Canadá em 2018 demonstrou não existir relação entre comportamentos suicidas de pessoas com distúrbios-de-saúde-mental e consumo de canábis.<sup>275</sup> Por outro lado, um estudo publicado na Califórnia que examinou dados de mortalidade ao nível do estado, através da análise de ficheiros individuais entre os anos de 1990 e 2007, revelou que o número de suicídios desceu após a legalização da canábis para fins medicinais nesse estado, os autores afirmaram que isso era consistente com o fato de a canábis poder ajudar certas pessoas a ultrapassar situações de vida difíceis.<sup>276</sup>

Os estudos que clamam a propensão para o desenvolvimento de doença bipolar, qualquer tipo de ansiedade, exceto ansiedade social, aumento dos sintomas da ansiedade ou aumento da severidade dos sintomas dos afetados por stress pós-traumático, são limitados e não são suficientes para tirar conclusões fidedignas. Na verdade, uma meta-análise feita a 112000 indivíduos encontrou uma relação positiva entre ansiedade e o uso de canábis, mas foi postulado que isto era devido a que pessoas com depressão se automedicavam com canábis e não o inverso.<sup>277</sup>

Não existe nenhum tipo de evidencia científica que associe o desenvolvimento de stress pós-traumático ou modificação do curso da sintomatologia da doença depressiva.

O comité conclui por fim que a associação comumente aceite de que a canábis é uma droga cujo o consumo leva a outras drogas (vulgarmente descrito como "escalada das drogas") é baseado num número reduzido de estudos e que estes, assim como os mencionados anteriormente, têm várias limitações que incluem: a sua falta de generalidade devido ao uso de populações de estudo restritas, a inexistência de estudos sobre dose-resposta e a limitada avaliação do consumo e potencial para Bias nas afirmações dos inquiridos. Também este assunto será revisto no capítulo de psicologia social dada a sua natureza não-científica.

Não há evidências que demonstrem uma associação estatística entre fumar canábis e os cânceros do pulmão, esófago, próstata, ânus, cervical, bexiga, gliomas malignos, leucemia, cabeça e pescoço.

As conclusões aqui apresentadas (excetuando os comentários), como referido no início deste capítulo, são baseadas nas conclusões de um estudo pivô no mundo da pesquisa e da política, elaborado no ano passado. Existem barreiras legais que impedem o aprofundar dos estudos existentes e como tal, a existência de conflitos entre os resultados de estudos, as batalhas legislativas e o aumento de defensores da legalização, inflamaram o debate sobre quais os males, se algum, ou benefícios que podem ser atribuídos ao uso da planta canábis e seus derivados. Por isto, o comité apontou um número substancial de conclusões sobre os efeitos da canábis. Baseados nestas conclusões, os membros do comité formularam recomendações para identificar as falhas na pesquisa. Este relatório, que foi utilizado maioritariamente neste capítulo foi publicado em 27 de junho de 2016, revisto por dezenas de técnicos qualificados e utilizou um total de 1978 citações depois da eliminação de duplicados. Foram utilizadas as seguintes bases de dados (motores de busca): Medline (Ovid); Embase (Ovid); Cochrane

### **Epidemiologia e perigosidade do consumo segundo a OMS**

Segundo a OMS, a Cannabis é de longe a "droga ilícita" mais cultivada e consumida em todo o mundo, com cerca de metade do total das apreensões em todo o mundo. Geograficamente é a mais espalhada cobrindo virtualmente todos os países do mundo. Estima-se que cerca de 147 milhões de pessoas (em prevalência anual) consomem cannabis, ou seja, 2,5% da população mundial. Segundo a mesma organização, as conclusões tiradas sobre o impacto dos canabinóides na saúde, nomeadamente o THC (a que se referem erroneamente como canábis) "são conhecidas há muitos anos", sem justificar ou referenciar esta afirmação, mas mais não fosse, contra o facto de que a química e bioquímica dos canabinóides só foi descoberta recentemente além de não existirem provas definitivas de efeitos

adversos na saúde.<sup>3</sup> Isto suscita de imediato dúvidas sobre a sua credibilidade porque é uma afirmação no mínimo curiosa, senão infeliz quando vem de uma organização tão importante. Por outro lado, a canábida ocupa o 4º lugar em termos de consumo de drogas, não o primeiro, vem atrás do álcool, nicotina e cafeína. Eventualmente também será menos consumida do que outras drogas de proveniência farmacêutica, nomeadamente analgésicos, ansiolíticos e antidepressivos. Em qualquer caso e como vimos, os processos de atuação dos canabinóides não eram conhecidos “há muitos anos” e ainda hoje são mal compreendidos, por outro lado as evidências científicas empilham-se e muitos dos estudos provavelmente referidos foram desacreditados, mas a OMS vai mais longe dizendo que estes estudos “foram confirmados recentemente”<sup>278</sup> sem, no entanto, referir qualquer tipo de fonte para esta afirmação. Assim, apesar de se considerar questionável a posição da OMS em relação a esta matéria (e outras), optou-se por incluir aqui os efeitos negativos na saúde segundo a mesma. Ressalta que algumas destas conclusões entram em conflito com as anteriores, seja na aceitação da representatividade dos resultados dos vários estudos, seja na sua interpretação, deste modo adicionou-se um comentário às conclusões por eles tiradas que não refletem consenso na comunidade científica, nem coincidem com a opinião do autor.

Assim, segundo a OMS “o uso de canábida prejudica o desenvolvimento cognitivo, incluindo o processo associativo, a lembrança voluntária de conceitos aprendidos, a aprendizagem também é frequentemente afetada. A canábida afeta a performance psicomotora, numa gama variada de tarefas, como a condução e manuseio de máquinas.” E em relação aos efeitos agudos é só isto que referem. Aqui e embora no site da OMS não haja nenhuma referência a que estudos se referem, é do conhecimento geral que estudos feitos no fim do século passado e início do presente, estão em clara contradição com estudos realizados recentemente, nomeadamente na última década. Por exemplo recentemente foi demonstrado que o THC melhora a memória e

performance cognitiva em modelos animais<sup>279</sup> e no ano de 2017 foi publicado um estudo feito com pacientes utilizadores de canábis medicinal que demonstraram melhoras cognitivas e de saúde em geral, após 3 meses de consumo regular (problemático?), além de reportarem melhoras a todos os níveis, os pacientes diminuíram consideravelmente o uso de outras drogas extremamente perigosas como benzodiazepinas e álcool <sup>280</sup>, um estudo realizado com consumidores considerados pesados (150mg/THC/dia) mostrou que não havia diferenças em termos de inteligência e memória<sup>281</sup>, é óbvio que isto é contraditório com os estudos em que a OMS se baseou e que são aceites por norma (sem sequer serem referenciados) mas que de facto devem, esses sim, ser encarados com cautela.

Em relação aos efeitos crónicos do uso de cannabis, a OMS refere os seguintes problemas:

Problemas de nível cognitivo que incluem organização e integração de informação complexa envolvendo vários mecanismos de atenção e memória, o uso prolongado pode levar a danos maiores não revertíveis (nem definidos). Aqui estão basicamente a dizer, por outras palavras, que estes efeitos “podem” acontecer, mas que normalmente são reversíveis e nem sempre acontecem. Isto é contraditório com observações práticas, dá a impressão de que a forma como se coloca o texto pretende influenciar negativamente o leitor. Usando sempre o termo “pode” ter esta ou aquela consequência. Não obstante, por exemplo, o governo Australiano publicou no seu website que o uso pesado e prolongado de canábis não provoca problemas cognitivos ou de memória. <sup>282</sup> Além disso, apesar da literatura ser coerente no fato de a memória de curta duração poder ser afetada durante a fase de intoxicação aguda, isto não parece afetar a memória de coisas aprendidas, a questão da aquisição de novos conhecimentos é alvo de debate dado existir grande variação nos resultados de testes cognitivos a consumidores, alguns investigadores apontam para uma resposta individual que varia consideravelmente de pessoa para pessoa. O efeito da cannabis parece depender do tempo e local que as pessoas escolhem

para o consumo e com as tarefas que estão a fazer.<sup>283</sup> Por fim, a OMS avança para conclusões referindo o seguinte problema: possibilidade de exacerbação da esquizofrenia em pessoas afetadas (com se referiu, esta afirmação é alvo de grande controvérsia e será aprofundada adiante).

É óbvio que o uso de canábis ou qualquer outro psicotrópico, é perigoso para uma mente em desenvolvimento. Não obstante, os paralelos e associações entre alguns efeitos do THC e o potencial de imitarem (ou desencadearem) os sintomas da esquizofrenia em indivíduos suscetíveis, deve ser analisado com cautela dada a complexidade do assunto que, só pode ser clarificada pelo comportamento imprevisível resultante da interação de sistemas complexos como o SNC e sistema imune, meio ambiente e fatores genéticos, basicamente tratam-se de teorias sociais que carecem de base científica. Em qualquer dos casos, a prevalência é consideravelmente baixa para justificar um alarme, de facto, como veremos no caso estudo Holanda, a legalização da canábis não só não levou a nenhum surto de esquizofrenia, como a Holanda tem níveis de prevalência da doença que são baixos. Uma análise destes argumentos é feita mais á frente onde se aborda este tema de várias perspetivas, uma vez que a ausência de dados científicos que comprovem os argumentos proibicionistas leva necessariamente o argumento para um debate abstrato e filosófico.

Por fim, no seu relatório, a OMS refere lesão epitelial da traqueia e bronquite causadas por uso prolongado sob a forma de fumo. Esta forma de consumo pode ainda provocar inflamações pulmonares e diminuir as defesas contra infeções, isto sempre associado a “uso pesado” que como vimos implica um consumo de contaminantes igualmente pesado e, mais um risco é apresentado: a associação a menor peso dos recém-nascidos de mães que consumiram durante a gravidez sem que, no entanto, isso seja associado a problemas de saúde.

Não fossem só os dados aqui apresentados e milhares de referências anedotais, basta lermos a ficha técnica do fármaco Sativex para termos

a noção clara dos riscos do THC, após a passagem por todos os passos pelos quais passa qualquer medicamento, isto é, RCTs que culminaram na aprovação do fármaco que é prescrito para várias doenças e descrito como de baixa toxicidade e efeitos secundários ligeiros. De facto menos perigoso, do que outros que são vendidos para as mesmas condições e mesmo alguns dos medicamentos vendidos livremente, sem sequer necessidade de receita médica. Convém acrescentar que um estudo realizado pelo Instituto Médico Americano, estimou que todos os anos cerca de 98 000 pessoas morrem devido a erros de medicação nos EUA, mais que acidentes de automóvel, SIDA ou cancro da mama.<sup>284</sup> Obviamente mais do que consumidores de canábis em todo mundo e em milénios. Por derivação lógica, deveríamos proibir estas drogas legais, independentemente do bem que possam fazer a algumas pessoas, uma vez que o flagelo humano que provocam é indiscutível e os custos sociais associados são tremendos?

Em 2015 foi publicada uma análise de risco comparativa de várias drogas usando o método Margem de Exposição (MOE), definido como a razão entre o limite toxicológico (dose de referência) e a ingestão humana. Para derivar a dose de referência, foram usadas medianas das doses letais extrapoladas de estudos animais. Simulações probabilísticas de Monte Carlo foram usadas para calcular o MOE, a dose limite variou desde 2mg/Kg para a heroína até 531mg/kg para o álcool (etanol), sendo que o THC ficou acima do limite possível de ingestão. A exposição individual de quatro substâncias: álcool, nicotina, cocaína e heroína caíram na categoria de "alto risco" com  $MOE < 10$ , o resto dos compostos excluindo o THC, entram na categoria de risco com o  $MOE < 100$ . À escala populacional, só o álcool entrou na categoria de alto risco, enquanto a nicotina ficou na categoria de risco e todos os outros agentes (opiáceos, cocaína, estimulantes do tipo anfetamina, ecstasy e benzodiazepinas) tiveram  $MOEs > 100$ , o THC destacou-se pela baixa toxicidade e risco:  $MOE > 10000$ . A abordagem toxicológica MOE validou as abordagens de classificações de drogas feitas por estudos de epidemiologia e baseados em ciência,

especialmente em relação às posições do álcool e tabaco (alto risco) e canábis (baixo risco).<sup>285</sup>

### **Potencial aditivo**

A maioria, senão todos os canabinóides, não têm propriedades aditivas na opinião de vários autores incluindo o deste trabalho. Existem pessoas viciadas em canábis e pessoas que fazem uso regular e que param o consumo repentinamente sem grandes dificuldades. Esta opinião, é disputada por defensores da proibição que clamam através de associações estatísticas, facilmente argumentáveis que muitos consumidores viram dependentes. De facto, existe na bíblia psiquiátrica (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition (DSM)) um transtorno (DSM-5) relacionado com dependência de canábis e que descreve 7 critérios para existir uma conexão, de onde se têm de verificar apenas 3. Um estudo em larga escala conduzido nos EUA que avaliou o consumo de mais de 8000 pessoas dos 15 aos 65 anos, utilizando este método, determinou que 91% dos consumidores não desenvolveram nem 3 dos 7 critérios e como tal uma percentagem consideravelmente pequena (9%) teria desenvolvido um consumo “problemático”<sup>286</sup> (regular), um numero pequeno mas mesmo assim argumentável em termos de noção de base, isto é, um consumo por ser regular ou, mesmo feito de forma aditiva, não têm necessariamente de ser considerado “problemático” dado que este pode ser feito por necessidade ou em consciência, de facto foi notado que a maioria dos consumidores recreativos regulares de canábis o faz por razões que poderiam ser consideradas clínicas. Mesmo assim e se quisermos aceitar que isto é um fator de risco, podemos então referir que a canábis apresenta o menor risco de dependência entre as drogas mais comuns: com nicotina em primeiro lugar (32%), seguida por heroína (23%), cocaína (17%), álcool (15%) e anfetaminas (11%).<sup>287</sup> Por outro lado um estudo realizado em 2017 no departamento de psicofarmacologia da universidade de Bristol apresentou uma matriz para avaliar a nocividade de varias drogas

incluindo legais. Os resultados são apresentados no quadro abaixo:

Droga	Média	Prazer	Dependência psicológica	Dependência física
Heroína	3.00	3.0	2.6	3.0
Cocaína	2.39	3.0	3.0	1.3
Tabaco	2.21	2.3	2.8	1.8
Barbitúricos	2.01	2.0	2.2	1.8
Álcool	1.93	2.3	1.9	1.6
Benzodiazepinas	1.83	1.7	2.1	1.8
Anfetaminas	1.67	2.0	1.9	1.1
Cannabis	1.51	1.9	1.7	0.8
Ecstasy	1.13	1.5	1.2	0.7

Tabela – Avaliação do risco de dependência de várias drogas segundo o método de Bristol, uma escala de 1 a 3 com 3 pontos para criar uma média<sup>288</sup>

Como é verificável de entre as drogas mais consumidas a canábis e o “ecstasy” (MDA ou MDMA), ocupam os últimos lugares. Podendo por isso serem consideradas drogas de baixo risco, em termos de risco de dependência física (aceitando que esta possa existir), este é metade do risco do álcool e menos de metade do risco de medicamentos comuns.

A vasta gama de atividades homeostáticas dos canabinóides aqui descrita é baseada em ciência aplicada. Tentar adaptar a ciência a dogmas sociais ou a psicologia mitológica social derivada, é errado. Em facto, os investigadores têm estudado as propriedades aditivas da canábis há já vários anos, abaixo descrevem-se alguns resultados de estudos de rigor científico fazendo uma extrapolação para a psicologia comportamental, o que embora intrinsecamente especulativo, é consistente com a literatura.

A falta de ação nos centros de recompensa poderá ser uma indicação da observada ausência de procura de consumo em primatas, em ratinhos foi demonstrado que estes procuravam a substância em doses baixas, mas em altas lhe provocava aversão.<sup>289</sup> Demonstrando a

natureza homeostática dos canabinóides. A procura de droga em experiências com animais é típica para a maioria das drogas de abuso, o que leva a concluir que segundo este estudo a canábis tem um potencial de abuso baixo<sup>290</sup>. Um envolvimento adicional dos Cbs nos comportamentos de recompensa é sugerido pela atividade dos neurónios dopaminérgicos estimulados pelo THC<sup>291</sup>: Este caminho é partilhado por outras substâncias de abuso, contundo a produção de hormonas glucocorticoides que são normalmente produzidos em resposta ao stress, é suprimida pelos canabinóides.<sup>292</sup> Será que são os canabinóides aditivos, aditivos por prazer (tal como algo não químico) ou serão aditivos a baixos níveis de stress?<sup>293</sup>

Enquanto é indiscutível que existem viciados em canábis e que isso se pode tornar um hábito difícil de quebrar, acredita-se que o processo cerebral que leva ao comportamento aditivo nada tem a ver com processos de dependências químicas. Ainda que vários investigadores defendam o contrário. Não há evidências de nenhum processo fisiológico que leve a uma dependência física <sup>294</sup>, muitos dos diagnosticados com dependência de cannabis, são de facto toxicófilos, isto é, pessoas que consomem várias drogas e que têm a necessidade de evadir o estado de consciência "normal" seja com o que for,<sup>295</sup> pelo que não representam a grande maioria dos consumidores. É bem provável que, por exemplo, o número de viciados em jogos (a dinheiro ou digitais) versus o número de jogadores, atinja proporções mais elevadas do que na analogia canábica, experimentando "síndromes de abstinência semelhantes", sem que isso esteja associado a alguma substância exógena.

### **Abstinência de uso prolongado**

Embora seja alvo de debate, foi definido como Síndrome de Abstinência Canábica (SAC) e é um critério estabelecido no DSM e dependência canábica (International Classification of Diseases [ICD]-10). Evidências de estudos animais indicam que a cessação de uso regular

prolongado de canábis precipita uma síndrome específica com sintomas leves ou moderados, principalmente ao nível do humor e comportamento que normalmente não requerem tratamento. O consumo regular de cannabis é relacionado com a subregulação e dessensibilização do recetor CB1. Isto começa a reverter ao segundo dia após a cessação do consumo e os recetores voltam ao seu normal funcionamento após 4 semanas. A natureza naturalista do SAC é muito variável.<sup>296</sup>

Mesmo em viciados muito gravosos com consumos elevadíssimos, a abstinência repentina, ainda que como em qualquer outro vício provoque ansiedade, insónia e variação de humor, não é perigosa. Ela varia mais com o indivíduo e fatores ambientais do que qualquer associação dose-tempo-resposta. É comum aparecerem artigos que tratam dados de centros de atendimentos a toxicodependentes e referem percentagens e fazem afirmações puramente especulativas uma vez que a maioria dos casos de internamento são devido a imposições judiciais ou da família de sobretudo jovens do sexo masculino.

Em casos acompanhados, dois consumidores considerados de consumo pesado e crónico (2 a 3g/dia de canábis, obviamente de potências variadas), interromperam o consumo abruptamente relatando apenas dificuldades a dormir durante várias semanas e irritação que passou ao fim de uma semana, tendo ainda em conta que insónia era uma das razões por eles apontadas para o consumo, as dificuldades em dormir foram menores do que um outro indivíduo que consumia um medicamento (triticum) e que afirmou que simplesmente não conseguia dormir quando interrompeu o tratamento. De referir que problemas de sono poderão estar associados aos outros sintomas referidos acima, como a irritabilidade, uma vez que é sabido que a privação de sono afeta uma série de funções fisiológicas, causando inclusivamente desregulação do SEC.

## **Psicologia social**

Apesar da estigmatização e demonização da milagrosa planta canábida, há uma quantidade considerável de pessoas perfeitamente integradas socialmente que continuam a consumir canábida com frequência, enquanto a grande parte da massa social ainda a vê como uma droga. A forma como as pessoas assimilaram a proibição é simplesmente dogmática. As campanhas anti canábida criaram um mito que é difícil de combater a nível social, a menos que haja uma forte vontade política que como sabemos é demasiadamente condicionada por interesses económicos adversos.

Os muitos indivíduos (incluindo profissionais de saúde) que nunca consumiram, que desconhecem o SEC que tão pouco sabem pronunciar "tetrahydrocannabinol", que não têm nenhum conhecimento técnico sobre o assunto, que nunca se informaram, mas que acreditam num "diabo" chamado canábida "que diz que faz muito mal", ainda formam o grosso da opinião pública e é destes indivíduos a percepção de risco mais elevada. A percepção do risco nas pessoas mais informadas é consideravelmente menor.

Um caso acompanhado de um paciente portador de distúrbio mental considerado crónico que, durante um período de 3 meses deixou de tomar a medicação antipsicótica, ansiolítica e hipno-indutora que tomava substituindo tudo por um derivado de canábida comum conhecido como haxixe, reportou melhoras a nível cognitivo e de humor durante esse período mas, como consumia um produto ilegal e a dada altura não teve acesso a qualquer forma de canábida para continuar o tratamento e em vez consumiu álcool de forma abusiva durante quase duas semanas, o que resultou em novos episódios psicóticos que acabaram por o levar a mais um "tratamento compulsivo". No relatório elaborado pelo psiquiatra que o atendeu, foi referido (pela primeira vez em anos de diagnósticos) esquizofrenia e mencionado o uso de canábida como relação causal, isto apesar de nas

análises ao sangue não terem sido detetado sequer traços do canabinóide THC. O fato de com toda a probabilidade se ter tratado de uma psicose originada pelo consumo agravado de álcool, não foi sequer mencionado e assim aparece mais um dado estatístico que liga canábis com esquizofrenia, sem que nem uma nem outra se tenham verificado, estes dados ficam em registo e depois são transformados em pseudociência. A realidade é que a psicologia social de ignorância leva a uma associação quase automática entre canábis e argumentos proibicionistas porque, há mais de uma geração que se espalham fabulações sobre a planta canábis e não parece haver ninguém a espalhar informação científica sobre a planta.

Mesmo entre consumidores de canábis regulares e agravados e até traficantes, muitos exprimem opiniões negativas sobre o produto que consomem ou vendem e não admitem o consumo, seja por medo das represálias de que serão alvo caso o tipo de pessoas acima descubra o seu "terrível crime" ou, seja porque simplesmente acreditam que estão a fazer algo de errado ou ainda, no caso de traficantes, a presente lei beneficia-os e com ela podem lucrar consideravelmente vendendo produtos de baixa qualidade a alto preço, sem necessidade de licenças ou de pagar impostos, algo que com a legalização seria virtualmente impossível.

Infelizmente para a causa lúcida e racional da liberalização do consumo e produção de canábis, muitos dos "ativistas canabicos" em Portugal, caem no mesmo grupo dos proibicionistas, pois são consumidores e traficantes não assumidos que, conseguem ter protagonismo devido a terem algum dinheiro (que muitas vezes foi gerado com a venda ilegal de cannabis, produtos relacionados e derivados sem nenhum tipo de controle de qualidade). Estes, competem por protagonismo e procuram agarrar-se às oportunidades oferecidas pela lei, sem se preocuparem com a verdade científica, ou bem estar social, criam um estereotipo contraproducente que infelizmente é aproveitado por defensores da proibição em debates públicos, porque os supostos defensores da

liberalização além de não terem argumentos adequados, não querem deixar transparecer que são eles próprios consumidores agravados ou traficantes não assumidos, embora seja óbvio em todas as ações que fomentam, ou então são consumidores que orgulhosamente se consideram “drogados” e que defendem pateticamente o seu direito a serem “drogados”. Além disso estes “ativistas” enquadram-se numa subcultura social que não representa a população em geral, nem a maioria dos consumidores contribuindo assim, para a criação do estereotipo do “ganzado”. Além dos minutos de fama que acabam por obter, o único objetivo destas pessoas parece ser apanhar os caídos do grande negócio que está a emergir, não é um tipo de ativismo válido.

Um pequeno estudo, feito por entrevistas aleatórias a psiquiatras e psicólogos do Porto revelou que a maioria, até agora desconhece o SEC, os processos de ação dos canabinóides, a toxicidade e o efeito terapêutico, ainda baseando as suas opiniões em estudos do século passado, a maioria dos quais já desmitificados de alguma forma.

O grosso da massa social ainda estranha quando se toca o assunto de canábis medicinal e ainda há pessoas que não conseguem distinguir canábis (uma planta) de drogas como a cocaína e a heroína, mesmo entre pessoas que trabalham em centros de apoio e com toxicodependentes.

Dados de um estudo longitudinal Português publicado na revista portuguesa de pedagogia em 2010, em que várias centenas de alunos portugueses do ensino básico foram seguidos, desde a infância até aos últimos anos da adolescência, e avaliados em vários domínios, demonstrou que em geral, o consumo de cannabis é raro, no fim da infância e início da adolescência; vai aumentando regularmente com a idade; apresenta uma estabilidade temporal fraca ou moderada; e aparece associado a outras formas de consumo de drogas lícitas (tabaco e álcool). Todavia, este tipo de conduta não parece comprometer seriamente o desempenho escolar, nem aumentar o risco

de problemas de saúde mental no fim da adolescência. Finalmente, não se encontrou qualquer diferença significativa entre o consumo de início precoce e o consumo de início tardio. O único domínio em que os consumidores de cannabis apresentavam, posteriormente, mais problemas, era o dos comportamentos antissociais e do consumo de outras drogas.<sup>297</sup> Porém, esta associação pode ser interpretada como sugerindo que o consumo de cannabis e os comportamentos agressivos e delinquentes representam diferentes expressões de uma mesma tendência antissocial<sup>298</sup>, pelo que o consumo de canábis não pode ser objetivamente relacionado com estes comportamentos.

Atualmente a maioria da fábrica social consome diariamente cafeína sem que isso seja considerado problemático, pelo contrário muitas empresas estimulam o consumo da droga por acreditarem que isso aumenta a produtividade, apesar de o consumo excessivo de cafeína, como será explicado abaixo, se enquadrar na mesma tipologia da desordem canabica (DSM-5).

Outro caso ainda mais flagrante é o uso de drogas psicotrópicas de prescrição médica, também incluídas no DSM-5, drogas estas que são conhecidas por criarem dependências fortes<sup>299, 300</sup> e não serem efetivas<sup>301,302,303,304</sup> além de serem causa de numerosos problemas sociais e de saúde<sup>305</sup>, incluindo problemas de perturbações mentais como, psicoses, alucinações, despersonalização, ideias suicidas e problemas vários, por exemplo derrames, ataques cardíacos e morte<sup>306</sup> Evidencias de efeitos adversos são muitas<sup>307</sup> incluindo risco aumentado de demência<sup>308,309,310</sup> e de outras disfunções psicomotoras (fadiga, ataxia, quedas e acidentes de transito)<sup>311,312,313,314,315,316</sup> cancro<sup>317,318</sup> pneumonia e outras infeções.<sup>319</sup> Mesmo assim, estas drogas continuam a ser receitadas sem que haja sequer, alguma prova objetiva de doença ou da sua eficiência terapêutica.<sup>320,321</sup> Uma análise feita por um professor do "Institute of Psychiatry, Psychology and Neurosciences do King's College London" afirma que as mortes derivadas deste tipo de drogas ascenderam a 3693, só na Dinamarca

e derivou este resultado para estimar um total de 539 000 mortes nos EUA e União Europeia, afirmando que muitos dados incluindo ensaios clínicos, comprovam que a eficiência terapêutica de drogas psiquiátricas psicotrópicas não produzem resultados melhores do que tratamentos de psicanálise, apoio social e treino para a vida.<sup>322</sup> Uma meta-análise de 2008 revelou que antidepressivos não produziam efeitos melhores que placebo<sup>323</sup> tudo sempre associado a problemas de efeitos secundários que, convém reiterar, estão associados a dependência, problemas graves e mortalidade. Um estudo realizado na Noruega através de autópsias e fichas clínicas de suicidas, revelou que 95.6% das mulheres e 83.2% dos homens tinham tomado “medicação” psiquiátrica nesse ano, a maioria estava ainda a tomar medicação.<sup>324</sup> Um estudo realizado extensivamente no RU que avaliou dezenas de milhares de pessoas durante 7 anos e meio, demonstrou que risco de mortalidade associado a drogas psicotrópicas legais (ansiolíticos e hipnóticos) prescritas é de 4%, isto associado a uma clara relação dose-resposta<sup>325</sup>, um numero demasiadamente elevado para ser ignorado.

Verifica-se que a questão de custo benefício é de primordial importância e que a prescrição deste tipo de drogas só deveria ser feita em casos raros. Porque não se estão a debater problemas sociais assim tão sérios, em vez de se procurarem argumentos para manter a proibição de uma planta, proibição essa feita de forma ignorante e impensada? não seria o caso de se considerarem os problemas inequívocos das drogas produzidas pela industria farmacêutica e eventualmente proibir algumas destas drogas e procurar novas formas terapêuticas, em vez de se estar a procurar malefícios e erros nos fitoquímicos de uma planta tão versátil e útil, para justificar algo injustificável?

As associações estatísticas que se fazem baseiam-se, normalmente, em inquéritos muito pouco credíveis e em dados do sistema de justiça. Por exemplo, em Portugal a lei parece ver o uso de canábis como uma

doença e ainda que não o seja de facto ou, mesmo para quem consuma precisamente por ser doente, obriga os seus cidadãos a um “tratamento compulsivo” caso sejam encontrados repetidamente na posse de canábis ou de qualquer dos seus preparados. Esta situação gera dados, recolhidos primeiro pelo sistema de justiça e depois descritos por profissionais que frequentemente, não estudaram sequer o SEC que, levam a aberrações científicas que muitas vezes acabam sendo publicadas em revistas especializadas, estes dados são depois repetidamente usados e citados em compilações intermináveis de revisões bibliográficas, mas com pouquíssimo valor científico, dado que a definição de base dos estudos que são revistos está simplesmente errada. Se analisarmos os dados estatísticos relativos ao consumo de canábis, constatamos que a maioria das pessoas que usaram canábis na juventude, deixou de consumir á medida que vida progrediu. A maioria, usa canábis como parte do desenvolvimento natural, fazem-no sem nunca se tornarem, violentos, adictos a outras drogas, criminosos, esquizofrénicos, mentalmente retardados, despersonalizados ou desmotivados para a vida. A maioria nunca recorreu a nenhum tipo de ajuda<sup>326</sup> nem considera que tem ou teve algum tipo de problema com o uso da planta. Uma parte dos consumidores recreativos, consome de forma irregular e esporádica sem nunca fazer parte das estatísticas. Poderemos referir, o contacto com as diferentes subculturas, em que se constataram os factos: muita gente perfeitamente adaptada e funcional em sociedade, consome secretamente. Estes, nunca admitiriam o consumo em inquéritos ou centros de saúde e judiciais, seja pelo estigma social a que necessariamente ficam sujeitos, seja pelas consequências de facto que isso pode trazer para alguém que, sem ser um doente ou criminoso, é criminalizado (ou considerado doente) por um hábito inofensivo, senão para ele, seguramente para a comunidade.

Os estudos que foram feitos no século passado e início do presente e reportaram consequências negativas, a médio e a longo prazo, no desenvolvimento psicossocial do indivíduo, focaram-se em procurar

malefícios, ora qualquer cientista sabe que só se pode encontrar o que se procura. Não obstante, as conclusões estão longe de ser consensuais, há autores a defender que as conclusões são devidas a outras variáveis e que precederiam o consumo da própria cannabis. Por exemplo, hiperatividade/problemas de atenção, comportamentos antissociais, problemas de exteriorização ou insucesso escolar, bem como um vasto leque de outros fatores ligados à família, à escola ou à comunidade em geral. (fonseca). Isto significa que muitas das pessoas com problemas de base consomem cannabis de forma medicinal e não que a cannabis seja a causa dos seus problemas, o problema é solução do problema.

Há investigadores que defendem o consumo experimental ou ocasional de drogas no período da adolescência é um fenómeno inteiramente normativo.<sup>327</sup> Assim, a ausência total de consumo de drogas ou, de qualquer outro tipo de comportamento desviante nessa fase da vida, poderá ser considerada como um indicador de um desenvolvimento anormal, que poderá significar problemas de adaptação social ou emocional<sup>328</sup> Estes dados suportam a conclusão de que há uma probabilidade real da diminuição do consumo entre adolescentes com a liberalização, porque se o consumo for normalizado e associado a doentes e pessoas de meia-idade, deixa de ser atrativo para uma grande parte dos adolescentes que, consomem simplesmente para serem diferentes ou para quebrar as regras. Este fenómeno foi, como veremos à frente, confirmado no Colorado em que desde a legalização, o consumo entre adolescentes tem vindo a diminuir sistematicamente.

### **A escalada do Mito**

A teoria da “escalada das drogas” foi criada para servir de argumento proibicionista segundo vários autores incluído o deste trabalho, Esta teoria nunca foi provada e pelo contrario, foi provada errada de varias formas<sup>329,330,331,332</sup>. Apesar disto, mais uma vez baseada em dados não científicos que foram criados pela aplicação da própria lei, isto é não

há consideração sobre derivados de condicionantes sociais, ambientais e eventualmente predisposições genéticas, muitos proibicionistas usam esta teoria como argumento. Certo é que a maioria dos consumidores habituais de canábis não experimentou nem consome regularmente outras drogas.

A teoria referia que a canábis ainda que pudesse ser uma “droga” de baixa toxicidade, servia de porta de entrada para o consumo de outras drogas porque os utilizadores deixavam de sentir efeitos com o uso continuado e tinham necessidade de consumir drogas mais fortes. Hoje em dia, acreditar neste argumento demonstra um grau considerável de ignorância face a este assunto: foi demonstrado que as primeiras drogas de consumo são legais, cafeína<sup>333</sup>, álcool<sup>334</sup> e nicotina<sup>335</sup>, estas drogas precedem de longe o uso de canábis,<sup>336</sup> a relação estatística que levou a centenas de estudos sobre este assunto, serve de refugio quando começam a faltar argumentos científicos, mesmo assim ainda hoje defensores da proibição criam novos estudos e associações estatísticas para tentar provar este argumento, enquanto outros vão demonstrando que a teoria é válida para animais e como tal também o será para humanos contudo, mesmo estes estudos sugerem ser a nicotina e não a canábis a “droga de entrada”,<sup>337,338</sup> ainda que experiências em ambiente de laboratório e com animais pudessem ser extrapoladas dessa forma. Os factos, parecem indicar claramente que a canábis não leva ao consumo de outras drogas<sup>339</sup>

### **Psicose e canábis**

Por ser o principal argumento da proibição, convém esclarecer alguns conceitos e terminologia de base: Os sintomas em conjunto caracterizam uma síndrome. O conceito de doença, bem como o de síndrome, tem origem clínica, estão relacionados com problemas de saúde. Ou seja, síndrome é um conjunto de sintomas já estudados e identificados de maneira individual, uma doença por sua vez deve apresentar um ou mais sintomas e alterações identificáveis no organismo. A síndrome não precisa ter uma causa física para se

desenvolver algumas síndromas podem não ser doenças e ter causas psicológicas. Um transtorno, perturbação ou distúrbio, pode ser entendido como um estado alterado da saúde normal e nem sempre está vinculado à uma doença. Geralmente um transtorno está associado a saúde mental que pode ser entendido como uma má adaptação que afeta os processos mentais. Os termos distúrbio, transtorno ou perturbação são utilizados frequentemente para referir sintomas cujas causas ainda não foram esclarecidas. No caso dos transtornos mentais, é difícil dizer se o desequilíbrio químico causado por um distúrbio é o que causa os sintomas ou é a interação dinâmica entre a pessoa e o seu ambiente. Na maioria dos casos, um transtorno mental tem origem na forma como o indivíduo se associa e interage com o seu ambiente e não com a genética, doenças ou lesões, pode ser o resultado de uma série de circunstâncias relacionadas com o contexto de vida que pode fazer uma pessoa entrar numa dinâmica prejudicial. A causa, não está relacionada com qualquer parte do cérebro danificada, com genética, doenças, lesões ou substâncias exógenas, mas sim com a percepção das coisas, o que pode ser o resultado de diversas circunstâncias e interações relacionadas com o modo e contexto de vida.<sup>340</sup>

É comum encontrar artigos focados em achar malefícios do consumo de canábis, alguns destes focam-se na repetição de referências pobres e em processos que são puramente especulativos uma vez que se referem a processos que ainda estão longe de uma compreensão científica que os comprove. Quando se fala em psicoses induzidas pelo uso de cannabis, é comum referirem-se casos-estudo individuais e fazerem-se associações estatísticas baseadas em populações restritas, dados judiciais, do sistema nacional de saúde e autorrelatos. Este argumento tem estado na base de defesas acérrimas da proibição. No entanto, a validade do argumento apresenta-se tocante se considerarmos uma substância tão disseminada como a cafeína, de facto a primeira droga de consumo a nível mundial, frequentemente consumida por adolescentes e até pré-adolescentes, se apresenta em

produtos de venda livre, sendo inclusivamente (tal como o álcool) publicitada em meios comunicação públicos, apesar de, contrariamente ao THC, serem drogas de abuso com potencial letal. Bebidas energéticas com doses elevadíssimas de cafeína e açúcar são comuns e sem nenhum tipo de controle de dose, ou sequer de advertência para os potenciais danos para a saúde. Uma revisão bibliográfica de 2004 identificou uma série de estudos que relacionam a cafeína com uma série de transtornos psiquiátricos, foi concluído que a cafeína pode causar ansiedade em indivíduos saudáveis e é especialmente nefasta para indivíduos vulneráveis ou com sintomatologia pré-existente. Foi também relacionada com mudanças comportamentais e depressão, em doses tóxicas, pode induzir psicose e também pode piorar as psicoses em doentes esquizofrénicos. Problemas de sono e sintomas de ADHD também podem ser consequências diretas do uso agravado de cafeína.<sup>341</sup> De facto existe nos manuais de psiquiatria uma doença ansiosa de abuso de cafeína (DMS-5)<sup>342</sup>

Ainda mais grave, o açúcar, presente em quantidades impressionantes em praticamente todos os produtos alimentares, uma fonte de problemas de saúde concretos e muito bem documentados que também pode induzir psicoses e doenças mentais.<sup>343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350</sup> Além de ser uma substância com propriedades aditivas que partilha os mecanismos de ação de drogas de abuso ou seja, é viciante<sup>351, 352, 353, 354</sup>. Dada a difusão de açúcar generalizada, acreditamos numa probabilidade de ser o gatilho para doenças mentais bem maior do que o consumo de canábis, seguramente o é para outras doenças como diabetes e obesidade como os exemplos mais flagrantes, sabendo-se também que episódios psicóticos são frequentes nestes doentes. Há produtos à venda que são exclusivamente fontes de açúcar sem qualquer valor nutritivo e são acessíveis a crianças, sem que eles ou os pais sequer tenham conhecimento de que estão a consumir ou lhes estão a dar uma substância potencialmente viciante e perigosa. As mesmas pessoas que se preocupam com os eventuais problemas que os consumidores

de canábis possam ter, não parecem estar preocupados com os problemas de saúde e consequências do consumo exacerbado de açúcar?

Por outro lado, a maioria dos estudos que relacionam um aumento do risco de psicose e esquizofrenia em consumidores de canábis, foram feitos por ajuste estatístico, sem ter em conta as interações fisiológicas potenciais e a chamada “relação dose-resposta” são despropositadamente baseados nos autorrelatos dos doentes e não em dados concretos e credíveis. Uma revisão bibliográfica de 2007, identificou uma razão de probabilidades entre o consumo de canábis e o aparecimento de sintomas psicóticos de 1.2 a 1.6,<sup>355</sup> o que mesmo aceitando estes resultados como validos, coloca o risco a um nível muito baixo, incomparavelmente mais baixo que o relacionado com o consumo de álcool. De facto um estudo realizado na Holanda para avaliar a incidência de psicoses em alcoólicos demonstrou uma razão de probabilidades de 10 (0.4 contra 4%),<sup>356</sup> ou seja, tendo em conta estes resultados a probabilidade de aparecimento de psicoses em viciados de álcool é provavelmente 8.3 vezes maior que a de viciados em canábis e esse perigo, que no caso do álcool é indiscutível, não põe em causa a disseminação do álcool pela sociedade apesar da multiplicidade de usos problemáticos e da mortalidade e problemas sociais consequentes que esta droga de abuso representa. Não é necessário ser dependente de álcool para colher problemas sociais e de saúde. Para contextualizar ainda mais este argumento, estudos realizados na Austrália em 2003 e no RU em 2007, sugeriram não existir nenhum aumento estatístico nos casos de psicose relacionados com os aumentos do consumo de canábis nestes dois países a partir de 1980 e 1990, respetivamente.<sup>357,358</sup>

### **Esquizofrenia**

Apesar de ser um distúrbio frequente e muito utilizado na argumentação contra a legalização da canábis, não existe um exame diagnóstico definitivo para esquizofrenia. O psiquiatra estabelece o

diagnóstico com base numa avaliação abrangente do histórico da pessoa e da sua sintomatologia. A esquizofrenia será diagnosticada quando os seguintes critérios estão presentes: Dois ou mais sintomas característicos (delírios, alucinações, fala desorganizada, comportamento desorganizado, sintomas negativos) e estes persistem por, no mínimo, seis meses. Para definir o início do transtorno, os psiquiatras também se baseiam em informações fornecidas pela família, pelos colegas, amigos ou pelos professores. Doenças neurológicas ou hormonais subjacentes podem ter as características de uma psicose. Exemplos desses tipos de doenças são tumores cerebrais, epilepsia do lobo temporal, doenças da tireoide, doenças autoimunes, doença de Huntington, doenças hepáticas e efeitos colaterais de medicamentos. Embora as pessoas com esquizofrenia apresentem anormalidades cerebrais estas, não são específicas o suficiente para ajudar a diagnosticar a esquizofrenia.<sup>359</sup> Resulta óbvio que a esquizofrenia é um distúrbio e que os distúrbios são diferentes de doenças, precisamente porque não há a relação causal conhecida como numa doença, a esquizofrenia é determinada pelo psiquiatra em função de relatos que podem ou não ser verdadeiros e na sua opinião pessoal que pode ou não estar correta, por isso a relação entre canábis e esquizofrenia é fundamentalmente um argumento filosófico, algo não provado e logo cientificamente inválido.

Mesmo assim, estudos significativos (estruturais e DTI) que relacionam canábis e esquizofrenia são poucos e limitados por muitos fatores, por exemplo relacionados com o uso de outras drogas e álcool. Os estudos que existem, além de limitados, são em muitos casos contraditórios, por exemplo estudos que relacionam o aparecimento de esquizofrenia na adolescência são altamente controversos e por isso conclusões firmes são impossíveis de tirar, ao mesmo tempo, estudos demonstraram que os fatores cognitivos não são afetados adversamente após o uso de cannabis.<sup>360</sup>

Ainda que o THC tenha sido associado a psicoses e esquizofrenia, sem provas conclusivas, houve por outro lado, alguns ensaios clínicos em

que os pacientes com sintomas psicóticos que foram tratados com CBD, relatos de pacientes com esquizofrenia produziram resultados conflituosos; um caso estudo em pacientes com doença de Parkinson e psicose, relatou resultados positivos; e um pequeno ensaio clínico randomizado descreveu melhoras clínicas em pacientes com esquizofrenia tratados com CBD.<sup>361</sup> É bem descrito na literatura o potencial antipsicótico do CBD e papel na mitigação dos efeitos do THC e isto deve servir como base para a criação de um medicamento antipsicótico atípico, menos perigoso do que os existentes para o tratamento da esquizofrenia.<sup>362</sup> Não se pode afirmar que a cannabis seja rastilho de doenças psiquiátricas uma vez que os mecanismos neuronais que poderiam comprovar as associações estatísticas não são descritos e as opiniões são baseadas maioritariamente em artigos de meados do século passado que não só continuam sem estar provadas<sup>363,364</sup> como são alvo de intensa controvérsia. A cannabis não pode ser relacionada de forma objetiva com problemas de saúde, sociais nem com comportamentos violentos.

Não obstante, dada a complexidade do SEC e fitocannabinóides, é provável que uma pequena percentagem de pessoas possa ter problemas com consumos descontrolados ou debilidades psicológicas e consequentemente sociais. Esta percentagem existe independentemente de a planta ser legal ou não, sendo que a ilegalidade prejudica e criminaliza todos os consumidores independentemente dos problemas reais, potenciais ou imaginários do consumo excessivo, que são normalmente usados como argumento para defender a manutenção de uma lei criada sem que houvesse de facto uma razão válida. Além disto, se cannabis de facto provoca problemas em pessoas suscetíveis, a sua ilegalidade não impede que estes consumam, mas prejudica o eventual acompanhamento médico de que estas pessoas necessitariam, desviando os recursos para “tratamentos” compulsivos e injustificados de pessoas que não necessitam.

As conclusões que se podem retirar dos estudos revistos que clamam

“efeitos terríveis da canábis” variam em função do tipo de estudos e factos neles expostos, isto tem a ver com por exemplo, testes de controle aleatórios versus estudos epidemiológicos, com as diferentes formas de exposição ao canábis, com as características da composição química da própria planta, com as populações estudadas e com as quantidades de produto que cada sujeito consome em termos de dose diária (mg/Kg THC), assim como fatores genéticos, sociais e ambientais. A maioria dos estudos também não tem em conta o fator de contaminação da substância consumida que, por vezes, pode ser de facto o elemento mais tóxico do produto.

### **Medicamentos baseados em canabinóides**

Como vimos na análise histórica, a Cannabis sativa tem uma longa história de uso como planta medicinal que data de há vários milénios. Esteve disponível como medicamento licenciado (ver exemplo na figura abaixo) nos Estados Unidos durante cerca de um século e era um dos 3 medicamentos mais prescritos em meados do século XIX e início do século XX. O interesse médico era crescente e existiam pelo menos 2000 formulações clínicas antes de 1937, eram produzidas por mais de 280 fabricantes<sup>365</sup>, isto passou-se antes da "American Medical Association" os ter removido da 12ª edição da "U.S. Pharmacopeia".<sup>366</sup> Apesar de se ouvir frequentemente que "não há estudos suficientes sobre a segurança dos canabinóides", a realidade é que, como vimos, existem de facto dezenas de milhares de estudos feitos ao longo dos milénios até à proibição e mais umas dezenas de milhares feitos nas 3 últimas décadas, é impressionante como todos estes estudos e relatos milenares demonstram uma coerência pouco frequente e muito significativa.

Como foi referido, a canábida foi usada como planta medicinal em praticamente todas as civilizações, mesmo quando os seus efeitos psicotrópicos não eram sequer referidos. Quando foi proibida no início do século passado e embora fosse provavelmente o medicamento mais consumido no planeta, não se conheciam os processos fisiológicos ou sequer o princípio ativo, os efeitos secundários das preparações baseadas em canábida raramente vêm sequer descritos, as propriedades medicinais foram sempre louvadas, como vimos, a proibição foi uma decisão política, baseada em propaganda (filmes, pósteres e bandas desenhadas) que, à luz do conhecimento científico atual, é inequivocamente falsa, ou seja sem nenhum tipo de base científica.



Figura 39 – Preparações e extratos de cannabis em venda nos EUA pré-1937.<sup>21</sup>

Apesar de ter sido decidido que era uma substância perigosa e sem valor clínico, “curiosamente” em 1985, as companhias farmacêuticas receberam autorização para começar a elaborar preparações sintéticas de THC e apareceram os medicamentos; dronabinol e nabilone, para uso terapêutico e assim, os canabinóides foram reintroduzidos no “armamentarium of willing healthcare providers”.<sup>3</sup>

### **Medicamentos licenciados e em uso no presente**

Nabiximols é o nome genérico de um extrato da planta bruta, foi inicialmente licenciado na Europa e América do Norte. Atualmente é comercializado num produto conhecido como “Sativex”®, destina-se ao tratamento da dor e espasticidade associadas á esclerose múltipla, Os seus princípios ativos são os componente s canabinóides THC e CBD. O produto é formulado como um spray bucal que é administrado pela pulverização na boca. Cada spray de Sativex® proporciona em cada dose (pulverização de 100 microlitros)

2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD. <sup>367</sup>



Figura 40 – Medicamento Sativex para venda em Espanha<sup>368</sup>

Sativex contém cerca de 50% v / v de etanol (álcool), isto é até 40 mg por dose. A quantidade de álcool contida na dose máxima diária para a maioria das pessoas (12 sprays) é quase o mesmo que o encontrado em duas colheres de chá (10 ml) de cerveja e uma colher de chá (5 ml) de vinho (GW Pharmaceuticals).

Em Portugal, o medicamento foi aprovado em 2012 e é receitado para a Esclerose Múltipla (MS) segundo a regulamentação do infarmed: "Presença de espasticidade moderada a grave há pelo menos 12 meses, definida como uma pontuação do MS spasticity 0-10 NRS de pelo menos 4; - Tratamento com dois medicamentos (em simultâneo) anti espasticidade, incluindo baclofeno e/ou tizanidina oral, estáveis há pelo menos 3 meses, sem alívio adequado dos sintomas; - Ser respondedor ao nabiximoles, definido como apresentando uma redução da espasticidade de 20% avaliada pela pontuação MS spasticity NRS 0-10 ao fim de 4 semanas de tratamento, baseada num registo diário ao longo de 6 dias consecutivos."<sup>369</sup>

Recentemente o Infarmed, aprovou autorizações a companhias estrangeiras para produzirem plantas de canábis em Portugal.<sup>370</sup> Uma

dessas empresas já começou a produzir<sup>371</sup> e enquanto outras farmacêuticas se preparam para se instalar no mercado<sup>372</sup>, o auto-cultivo é proibido ao cidadão comum, algo que como veremos adiante é claramente inconstitucional, injusto e imoral.

Dronabinol, é o nome genérico de um tipo de THC sintético, é comercializado sob a marca Marinol® e tem como indicações clínicas o tratamento dos efeitos secundários da quimioterapia (como náusea e vômitos) e para estimular o apetite. Um análogo sintético do THC, nabilone (Cesamet®), é prescrito para as mesmas indicações.



Figura 41- Medicamento Dronabinol genérico

Syndros®, é uma formulação líquida do dronabinol, para pacientes que não respondem às terapias antieméticas tradicionais.

Epidiolex®, é uma forma concentrada de CBD (>98 %), também desenvolvida pela GW Pharmaceuticals, como medicação para tratar as síndromes de Dravet and Lennox-Gastaut.

A somar-se ao nabilone, foram desenvolvidos muitos outros agonistas canabinóides sintéticos que têm sido descritos e vastamente testados em animais<sup>2</sup>. Desde 2008 mais de 140 tipos diferentes de canabinóides sintéticos foram descritos que podem estar associados a um potencial de toxicidade muito mais alto que os fitocannabinóides dada a sua alta afinidade e eficácia em ocupar os recetores CB1<sup>373</sup>, foram descritos

vários problemas relativos ao uso de canabinóides sintéticos<sup>374</sup>

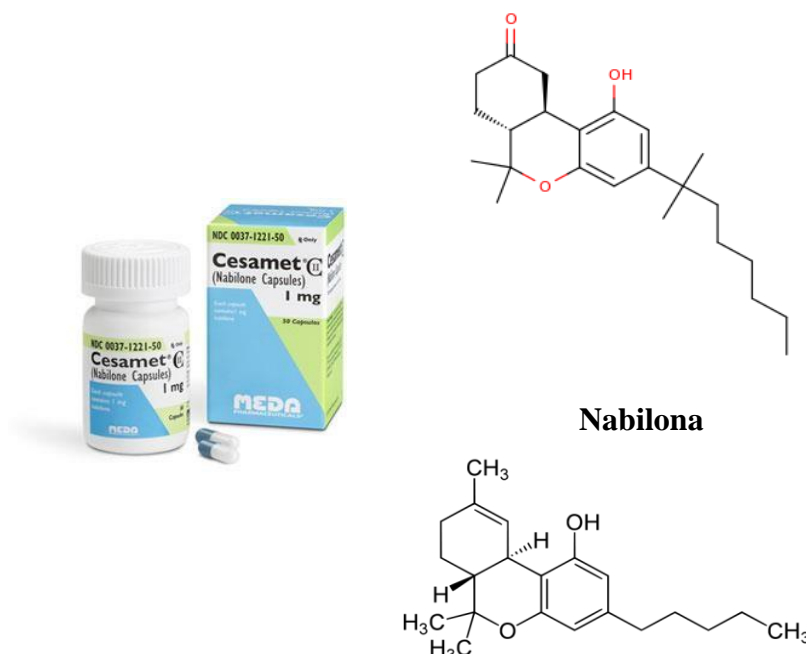


Figura 42 – Medicamento Cesamet com base no canabinóide sintético Nabilona prescrito como antiemético, analgésico e para dor neuropática.

A ideia de que o THC pode ser eficiente (e pouco tóxico) se for sintético e caro mas, não se for obtido a baixo custo, na forma vegetal, do vaso da varanda ou do jardim e cozinhado em casa, é não científica, injusta e inconstitucional.

### **Medicamentos não licenciados e atualmente proibidos**

Um engenheiro canadiano relativamente desconhecido a nível mundial e sem credenciais clínicas, Rick Simpson, desenvolveu e tornou popular um óleo extraído da planta conhecido como “Phoenix tears” ou RSO (Rick Simpson’s Oil) que segundo milhares de testemunhos pessoais já curou várias tipologias de cancros, epilepsia e outras doenças em milhares de pessoas <sup>375</sup>. Apesar de não ser oficialmente um medicamento aprovado em nenhum país, é um dos principais meios de medicina alternativa que pacientes normalmente desesperados e em estado terminal procuram experimentar<sup>376</sup>. O óleo contém proporções variáveis de THC e CBD dada a impossibilidade de usar o mesmo tipo de planta e também porque, estes são normalmente extraídos por um processo artesanal e pelos próprios doentes ou seus amigos, usando

utensílios de cozinha e álcool (etílico ou isopropílico) de pureza variável como solvente e plantas de quimiotipos bem diferentes. Milhares de pessoas fazem atualmente terapias com óleo de canábis, nos países onde é legal compram o medicamento nos dispensários e farmácias, nos outros produzem o óleo ilegalmente em casa ou, vão comprar a outros países ou ainda, emigram para países onde possam aceder ao tratamento. Muitos estão a abandonar os tratamentos convencionais para tentarem a sua sorte com este método<sup>377</sup>.

A eficácia do óleo bruto de canábis com alto teor de THC e com a mistura de todos os outros canabinóides e terpenos da planta, aparenta ser superior a qualquer preparação farmacêutica natural ou sintética para uma variedade de patologias, como descrito pelos próprios pacientes, muitas vezes confirmado por exames médicos e estudos científicos, esta afirmação tem por base estudos de laboratório e evidências anedotais relevantes<sup>378</sup>, e também descritos ao longo deste trabalho.

A aceitação pela sociedade Canadiana da eficiência dos canabinóides e legalização dos usos clínico e recreativo, também se deve em parte aos milhares de evidências anedotais do uso do “medicamento” Phoenix tears, criado por Rick Simpson. Uma procura no motor de busca Google de “Rick Simpson Oil” revela mais de 14 milhões de resultados e o documentário “Run from the Cure” foi traduzido em várias línguas e visto por dezenas de milhões de pessoas em todo o mundo.

No Colorado, diferentes fenótipos com percentagens de canabinóides muito variáveis, são receitados para as diferentes doenças, espécies específicas e as próprias preferências pessoais dos pacientes acabam por determinar o tipo de medicamento (planta seca ou extrato) e forma de administração mais adequados. Por vezes os dispensários crescem plantas específicas para as necessidades dos seus pacientes.

### **Efeitos terapêuticos e eficiência dos canabinóides.**

A modelação do SEC pode ter potencial terapêutico em praticamente todas as doenças que afetam a humanidade, incluindo obesidade/doenças metabólicas, diabetes e complicações relacionadas,

dor, neuro-degeneração, inflamação, doenças cardiovasculares, de fígado, gastrointestinais e de pele, além de distúrbios psiquiátricos, caquexia, cancro, náusea e vômitos, entre muitas outras.<sup>379</sup> A desregulação do Sistema endocanabinóide tem sido referida recentemente como implicada numa vasta quantidade de doenças humanas e a sua modelação farmacológica é uma tremenda promessa para o tratamento de uma vasta gama de estados patológicos.<sup>380</sup> Esta desregulação tem sido descrita como Deficiência Clínica de Endocanabinóides<sup>381</sup>

De focalizar que os pacientes que recebem canábis ao abrigo do programa federal referido no primeiro capítulo, usaram (e usam) canábis por períodos entre 11 e 27 anos, com eficácia clínica demonstrada no tratamento de glaucoma, dor crónica, espasmos, náusea e espasticidade associada a esclerose múltipla.<sup>382</sup> Não há registos de que algum destes pacientes sofreu ou sofra qualquer efeito secundário sério.

Quando são administrados em conjunto todos os fitocanabinóides da canábis, especialmente THC, CBD e terpenos, o efeito entourage das combinações de canabinóides pode ser mais efetivo que sozinho<sup>383</sup>.

Os canabinóides exógenos estão bem estabelecidos como analgésicos em modelos de inflamação persistente, dor neuropática e cancerígena, foi demonstrado que os canabinóides são eficazes numa variedade de estados dolorosos<sup>384,385</sup>, como relaxante muscular, estimulam o apetite e reduzem a pressão intraocular. Existem relatos anedóticos suficientes do uso de canabinóides para uma variedade de condições clínicas que incluem: glaucoma, esclerose múltipla, diarreia em pacientes com SIDA e neoplasmas malignos.<sup>386</sup>

Neste capítulo usam-se uma série de referências maioritariamente do campo da medicina/farmácia, mas também evidências anedóticas dado que, embora não estejam sujeitas aos procedimentos científicos padrão, são por demais evidentes e negá-las tocara o absurdo. Existem numerosos artigos científicos que têm erros de formulação de base e que como tal, não deveriam ser considerados e mesmo assim

continuam a ser usados para defender argumentos pouco lúcidos. É de facto um erro serio não considerar os testemunhos espontâneos de milhares de pessoas que voluntariamente os colocaram na internet e ao invés, argumentar considerando como válidos os resultados de estudos com erros de base na escolha das populações alvo e no desconsiderar das formas de consumo, relação dose-resposta, efeitos sinérgicos, assim como outros fatores, sociais e ambientais por exemplo e potenciais contaminantes.

É de validar os autorrelatos de pessoas que afirmam tratar-se com canábis ou, de outro modo não se poderiam sequer considerar a maioria dos artigos que associam psicoses a canábis, uma vez que também estes se baseiam exclusivamente em autorrelatos dos pacientes, famílias e pessoas relacionadas. A lógica é muito simples: se recusamos aceitar como provado os autorrelatos de doentes e consumidores que não têm perturbações mentais, não poderemos de forma alguma aceitar como provadas, conclusões de estudos baseados em autorrelatos de pessoas com perturbações mentais muitas das quais, com uma perceção bastante distorcida da realidade. Além disto, é no mínimo razoável afirmar que, se tantas pessoas reportam benefícios é porque de facto os sentem.

Admite-se no presente que 64% dos utilizadores de canábis, o fazem como medicamento. Legal ou ilegalmente, centenas de milhares de pessoas usam canabinóides diariamente para o alívio das suas condições clínicas.<sup>387</sup> É dentro da razão reconhecer que certas pessoas obtêm alívio e melhoras nos sintomas de várias patologias quando usam cannabis como reconhecido por sondagens, relatórios de casos de estudo, centenas de milhares de evidencias anedotais e ensaios de laboratório. Foram publicados milhares de estudos recentes e são publicados mais e mais à medida que estas palavras estão a ser escritas, tantas que de facto evidenciam que comparativamente, nenhuma outra substância foi alvo de tantos estudos convergentes em relação à sua inocuidade e eficácia terapêutica.

Além dos registos históricos e relatos individuais, estão a emergir um

pouco por toda a parte, ensaios clínicos com vários tipos de canabinóides, em várias combinações e formas de aplicação para o tratamento de uma quantidade verdadeiramente impressionante de doenças.

Neste documento e porque não se pretende fazer uma análise minuciosa de todas as possibilidades e resultados, mas apenas provar de forma fundamentada e suficientemente documentada as conclusões por aqui tiradas como objetivo da tese, faz-se uma análise geral das principais terapias comprovadas clinicamente e dos estudos consistentes que não foram desacreditados, para alguns tipos de doenças para os quais a canábis é prescrita nos países onde é legal. Incluem-se resultados de vários estudos que demonstram o potencial terapêutico dos canabinóides noutras patologias. Incluíram-se também neste capítulo alguns resultados de estudos com canabinóides sintéticos, não para demonstrar a eficácia clínica dos mesmos, mas comprovar os mecanismos de ação. Contudo, é importante reiterar que os canabinóides sintéticos não parecem ser mais eficientes em termos medicinais, pelo contrário. Existem estudos que sugerem que a combinação dos diferentes canabinóides da planta tem um efeito sinérgico no tratamento de várias doenças, embora esta visão não seja necessariamente partilhada por quem poderá perder lucros elevados com a legalização de um produto natural, de fácil produção e que não pode ser patenteado.

Por outro lado, parece importante compreender que como o custo de produção e extração do canabinóide diretamente da planta é suficientemente baixo, não se justifica de forma alguma o investimento na pesquisa e produção de canabinóides sintéticos. A indústria farmacêutica deveria estar neste momento a procurar reciclar-se para encontrar novas formas atípicas de tratamentos, através da modelação do SEC, para se manter competitiva em algumas patologias, porque é evidente que a descoberta do SEC e conseqüente melhor compreensão dos sistemas homeostático e balanço entre cérebro e funções fisiológicas, trarão de facto novas formas de tratamento baseadas em

fitocannabinóides e na modelação do SEC.

Os usos terapêuticos mais frequentes para preparações baseadas em fitocannabinóides são: dor crónica, cancro, náusea e vómitos provocados pela quimioterapia, ataques/epilepsia, espasticidade relacionada com a esclerose múltipla, síndrome do intestino irritável, síndrome de Tourette (ST), esclerose amiotrófica lateral (EAL), doença de Huntington (SH), doença de Parkinson (DP), distonia, doença de Alzheimer (DA), demência, glaucoma, lesões espinais e cerebrais, dependências, ansiedade, depressão, desordens do sono, stress pós-traumático (PTSD), anorexia e esquizofrenia, HIV/SIDA, esclerose múltipla e glaucoma<sup>3</sup>

Os canabinóides são geralmente bem tolerados, todos os efeitos secundários são dependentes da dose e desaparecem ao fim de umas horas ou, no máximo 3 dias<sup>388</sup>. Não deixa de ser curioso referir a capacidade de alguns elementos da comunidade médico-farmacêutica de fazerem interpretações dramáticas, subjetivas e pouco lúcidas das conclusões dos estudos clínicos realizados. O medicamento Sativex (referido anteriormente), foi sujeito a todos os testes clínicos necessários para autorizar um medicamento, ora, este medicamento nada mais é do que uma mistura de THC e CBD puros num excipiente, ou seja, a temível droga (THC) conhecida como "canábis". Por outro lado, desde 1985 que medicamentos baseados em canabinóides sintéticos foram aprovados para patologias cuja eficiência ficou demonstrada. O que poderia ter levado à investigação de canabinóides sintéticos antes mesmo de se conhecer o SEC? Assemelha-se óbvio que as propriedades terapêuticas dos fitocannabinóides são a razão, já são conhecidas há milénios, sendo que nas últimas décadas os avanços científicos vêm confirmar os louvores históricos.

Os dados aqui apresentados, não são do conhecimento da ordem dos farmacêuticos que clama através de um documento publicado recentemente, por um grupo de trabalho específico que, não existem "dados robustos" sobre o potencial terapêutico dos canabinóides, enquanto, ao mesmo tempo se afirma que as sugestões (possíveis mas

não provadas) de uns poucos artigos, com forte potencial de Bias e muito discutíveis que, relacionam o uso de canábis com problemas de saúde secundários de forma não objetiva, “estão provados”, aconselhando que a canábis não deve ser usada com fins terapêuticos, isto apesar de não conseguirem listar mais perigosidade ou efeitos secundários do que drogas farmacêuticas comuns.<sup>389</sup>

Muitas das drogas produzidas pela indústria e atualmente em comércio legal, têm percentagens de eficiência inferiores e efeitos secundários efetivos e potenciais incomparavelmente mais frequentes e mais graves (por exemplo, muitos analgésicos, psicofármacos e anti convulsantes) muitas destas drogas são prescritas para condições clínicas em que os canabinóides demonstram eficiência superior, mais não fosse, contra a vontade expressa dos próprios pacientes que, quando dada a opção preferem consumir canábis, um direito que deveria ser consagrado universalmente. Em realidade e como veremos á frente no caso estudo Colorado, nos EUA, há milhares de pessoas a mudarem de estado apenas para poderem aceder a tratamentos baseados na planta e seus extratos numa miríade de formas, o mais mediático desses casos, é o de uma menina com o síndrome de dravet que não respondia a nenhuma terapia convencional e que viu o número de ataques reduzido de mais de 300 por semana para menos de 3 por ano, logo após a primeira toma de um óleo de alta pureza extraído de uma planta do tipo CDB<sup>390</sup>. São dezenas de milhares os casos de pessoas que reportam voluntariamente o alívio da sua sintomatologia quando usam canábis, no RU, existe uma associação de doentes que defende o direito ao uso legal da planta, dado que assumem que a usam de forma ilegal,<sup>391</sup> organizações internacionais começam lentamente a pronunciar-se. São dezenas as organizações de relevo em todo o mundo que defendem o direito à utilização de canábis,<sup>392,393</sup> por exemplo, só uma destas associações tem mais de 100 000 associados que clamam usar canábis para tratar 156 condições clínicas.<sup>394</sup> Se centenas de milhares de pessoas afirmam sentir-se melhor quando usam canábis, é no mínimo razoável dizer que a canábis os faz sentir

melhor e que proibir o seu bem estar vai claramente contra a carta dos direitos humanos da ONU. Enquanto se criam extensos debates sobre perigos eventuais e imaginários de uma planta, só nos EUA, morreram num ano 74000 pessoas devido a doses-fatais de drogas legais.<sup>395</sup> Há portanto, uma necessidade de compreender os determinantes distintos das doses-fatais provocadas por medicamentos obtidos com receita médica em todo o mundo, em vez de procurar razões para manter uma planta e em especial um componente bioquímico dessa planta, ilegal.

Existe uma quantidade moderada de provas de uma associação entre fumar canábis e melhorias na dinâmica das vias respiratórias e maior capacidade vital forçada em fumadores ocasionais.<sup>396</sup> Existem ainda evidencias moderadas que associam a canábis a uma esperança de vida maior em termos de mortalidade e deficiência após lesão cerebral traumática ou hemorragia intra-craniana.<sup>3</sup>

Ao atuar no CB1, o THC protege células diferenciadas que queimam radicais livres produzidos pelos hidratos de carbono e assim, estas podem produzir ATP eficientemente para obter energia. Os canabinóides também ajudam a proteger as células quando estas produzem muitos radicais livres, ao induzir autofagia celular que ocorre quando as células queimam lípidos como sua fonte de energia principal. Por causa da sua capacidade homeostática global, os canabinóides podem funcionar como adaptogenes. Por isso têm uma capacidade terapêutica única, claramente demonstrada por milhões de pessoas por todo o mundo que usam canábis para curar ou tratar a sintomatologia de virtualmente todas as doenças.<sup>397</sup>

## **Doenças neurológicas**

Enquanto os medicamentos baseados em cannabis demonstraram ser seguros, eficazes e suficientemente consistentes para serem aprovados para o tratamento da espasticidade relacionada com esclerose múltipla, e nas síndromes Dravet e Lennox-Gastaut, há ainda muitos desafios pela frente. Uma revisão de evidencias publicada em 2018,

analisou a incorporação de fitocanabinóides neutros (THC e CBD), os seus precursores ácidos (THCA e CBDA) e outros terpenoides típicos da canábis no tratamento de 5 síndromes, atualmente rotulados de recalcitrantes às terapias convencionais e onde por isso é necessário intervir, estes foram: epilepsia intratável, tumores cerebrais, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e lesão cerebral traumática. Atualmente a ciência e as investigações clínicas suportam a hipótese de que os mecanismos dos ECBs, seja mediando diretamente a atividade nos recetores CB1 e CB2 (THC, caripileno), ativação recetor-gama (PPAR $\gamma$ ; THCA) proliferador de peroxissoma, 5-HT1A (CBD, CBDA) ou mesmo com terapias nutricionais utilizando pré-bióticos e probióticos. As propriedades poli-farmacêuticas da canábis oferecem vantagens únicas sobre o modelo farmacológico atual de alvos-únicos. Isto significa que os fitocanabinóides e terpenoides podem revolucionar o tratamento das doenças neurológicas para uma nova realidade de terapias intervencionistas e mesmo preventivas.<sup>398</sup>

Os agonistas exógenos do CB1, são neuro protetores nas doenças inflamatórias dos SNC. Estes resultados têm sido confirmados e foi publicado um estudo ([procurar referências](#)) em que se provou que os agonistas do CB1 conseguiram uma inibição significativa do dano no fotorreceptor, sem qualquer inibição aparente da infiltração inflamatória. Assim, concluíram que os agonistas CB1 mediam a neuroproteção no processo de insultos inflamatórios. Concluíram ainda que os canabinóides regulam e inibem a excitotoxicidade do glutamato. ([procurar referências](#))

A atividade do CB2 liga a "reciclagem" subcelular de radicais livres nos componentes danificados das células normais. Contudo, é também assim que as células estaminais normalmente vivem, por isso não envelhecem com a ação dos radicais livres. As células estaminais reduzem-se usando um sistema de transporte de eletrões que gera os radicais livres. As células estaminais diferenciam-se quando o THC ativa os recetores CB1. A produção de energia eficiente através do sistema de transporte de eletrões diferencia-as em neurónios. Além

disto, um processo constante de “poda” de ligações entre neurónios, onde se criam e quebram ligações em função de uso e necessidade, é também positivamente regulada pela atividade no CB1.<sup>399</sup>

Embora a pesquisa ainda não seja absolutamente incisiva, há muitos indicadores, além de milhares de evidências anedóticas, de que os fitocannabinóides e terpenos da canábica podem ajudar pelo menos na sintomatologia de doenças do foro neurológico e que é absolutamente necessário proceder a investigações sérias e imparciais.

### **Demência**

Um estudo elaborado por uma equipa de investigadores Israelitas e Alemães no instituto de psiquiatria molecular da Universidade de Bonn, em animais, obteve resultados de tratamentos que completamente regrediram a perda de performance dos animais velhos, concluíram que os resultados poderiam dar origem a novos tratamentos para uma quantidade de desordens cognitivas nomeadamente a demência.<sup>400</sup>

O tratamento com THC induziu mudanças moleculares e epigenéticas que já não correspondiam aos animais velhos não tratados, mas em vez, similares às observáveis em animais jovens. Os investigadores esperam agora começar testes clínicos em humanos para confirmar estes resultados.<sup>401</sup>

### **Doença de Alzheimer (DA)**

É uma desordem neurológica de origem desconhecida que é caracterizada pela perda progressiva de memória e comportamentos aprendidos. Doentes de Alzheimer também podem suportar depressão, agitação, apatia e diminuição do apetite. Não existem tratamentos efetivos para esta doença. A DA é o tipo de demência mais comum e caracterizado por um número de fatores debilitantes, incluindo declínio cognitivo, desordens do sono, e mudanças comportamentais.

Também para a DA existe um grande interesse em avaliar o uso de cannabinóides para o tratamento da doença, especialmente na parte sedativa e de indução do sono. No tratamento da doença ou no

retardamento da sua progressão. A data deste texto (2019), estudos clínicos estão a ser realizados no “Kings College London”, no sentido de comprovar a eficiência clínica dos fitocannabinóides na terapia da sintomatologia desta doença.<sup>402</sup>

As características patológicas da doença são atualmente conhecidas e incluem placas neuríticas (enriquecidas em peptídeo  $\beta$ -amiloide, A $\beta$ ) e em tranças fibrilares enriquecidas em proteínas tau hiperfosforiladas, perda neuronal, disfunção sináptica e glicose. Admite-se, atualmente, que o processamento aberrante da proteína precursora da  $\beta$ -amiloide conduz à formação de depósitos de A $\beta$  os quais, em conjugação com outros fatores, induz stress em neurónios vizinhos, resultando na hiperfosforilação da tau e levando à formação de tranças neurofibrilares. Ainda mais, este processo inicia uma resposta inflamatória na qual astrócitos e microglia desempenham um papel crítico, como o descrito para outras doenças neurodegenerativas. As terapias disponíveis para a DA são apenas sintomáticas, no domínio da cognição, e inclui dois grupos de fármaco: os inibidores das acetilcolinesterases e os bloqueadores dos recetores do N-metil-Daspartato, NMDA. (leandro) Com muito fracos resultados.

Os canabinóides estão propostos como candidatos, tanto para o alívio de sintomas, como para prevenir e abrandar a degeneração. As evidências que relacionam canabinóides com a DA são todas convergentes e foram obtidas em vários estudos, que levaram ao início dos RCTs acima mencionados, alguns destes são analisados e referenciados abaixo.

Um estudo para avaliar o papel dos recetores CB1 numa linha celular de um modelo *in vitro* de DA, mostrou que a AEA é capaz de prevenir a neurotoxicidade induzida por A $\beta$  através de um mecanismo mediado pelo CB1. Após exposição a diferentes peptídeos fibrinogénicos, a AEA demonstrou prevenir os efeitos tóxicos no modelo *in vitro*, em concentrações nanomolares. O efeito protetor foi revertido por um antagonista específico do CB1, o AM251, podendo ser mediado por via

da proteína cinase mitogénica ativada, uma vez que um inibidor seletivo desta via de sinalização também preveniu os efeitos protetores da AEA.<sup>403</sup>

Vários estudos recentes sugerem que incidindo sobre o SEC poderá ser uma via potencial de terapia para a DA, Um estudo elaborado recentemente suporta essa hipótese demonstrando que os extratos botânicos de  $\Delta$ 9-THC ou CBD, assim como a combinação de ambos os canabinóides naturais, preservaram a memória em ratinhos transgênicos A $\beta$ PP/PS1, quando lhes foi administrado cronicamente THC+CBD numa fase sintomática primária. Uma redução significativa dos níveis de peptídeos solúveis A $\beta$ 42 foi observada. Isto sugere um efeito induzido pelos canabinóides na redução dos efeitos malignos da forma mais tóxica do peptídeo A $\beta$ . Entre os mecanismos relacionados com estes efeitos cognitivos positivos, as propriedades anti-inflamatórias dos canabinóides, podem também jogar um papel decisivo. Foi observado que a redução de astroglioses e microgliosis e moléculas inflamatórias relacionadas, em ratinhos A $\beta$ PP/PS1 tratados com CBD+THC, foi mais acentuada com a mistura do que os canabinóides administrados individualmente. Outros efeitos induzidos pelos canabinóides foram descobertos por um estudo de expressão do gene na amplitude do genoma. Então foram identificados, a proteína redox tioredoxina 2 e a proteína sinalizante Wnt16 como substratos significantes para os efeitos induzidos pela mistura THC+CBD no modelo de AD apresentado neste estudo, que concluiu que o efeito da mistura CBD+THC representa uma forte promessa no tratamento desta doença.<sup>404</sup>

Escrevendo no Jornal de Neurociência, investigadores da Universidade de Madrid relataram que a administração do Cb sintético, WIN 55, 212-2 previne a ativação da microglia induzida por  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ), o declínio cognitivo e a perda de marcadores neuronais, e que o HU210, o WIN55,212-2 e o JWH-133 impediram a ativação mediada por  $\beta$ A das células da microglia em cultura.<sup>405</sup>

Um estudo recente investigou as propriedades terapêuticas do THC no abrandamento e regressão da DA, variante N2a precursor proteico  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ PP). As células foram incubadas com THC e avaliados os níveis de A $\beta$  entre outros testes, os autores relataram a descoberta de uma ação direta do THC no peptídeo A $\beta$ , inibindo assim a agregação. Além disso, descobriram também que o THC foi eficiente a diminuir os níveis totais de GSK-3 $\beta$  e os de GSK-3 $\beta$  fosforilado, numa relação dose-dependente. Nas concentrações do tratamento, não foi observada toxicidade nem sobre-regulação significativa do CB1. Adicionalmente, doses baixas de THC podem melhorar a função mitocondrial. Todos estes resultados parecem convergir num forte potencial terapêutico de primeira linha do THC através de vias e funções múltiplas.<sup>406</sup>

As propriedades neuro protetoras putativas e anti-inflamatórias dos Cbs, criam novas abordagens para a DA. A par das referências científicas, existem muitos relatos anedotais disponíveis na Internet que, ainda que possam ser qualificados de exageros e/ou sem ciência de base, são autoevidentes e mostram que pacientes e famílias valorizam a canábis. Estudos pré-clínicos mostram o potencial dos canabinóides para moderarem a progressão da doença enquanto dados clínicos permitem concluir que os Cbs providenciam alívio sintomatológico. Assim, pode-se concluir que os canabinóides provaram eficiência na prevenção neurodegenerativa e redução sintomatológica que ocorre na doença,<sup>407, 408, 409, 410, 411</sup>

### **Doença de Parkinson (DP)**

A DP provoca lentidão de movimentos, rigidez e tremores causados pela degeneração progressiva dos neurónios dopaminérgicos da substância nigra pars compacta que leva a uma desnervação dopaminérgica severa do estriado. Os processos patogénicos principais que causam a perda progressiva dos neurónios são; o stress oxidativo, disfunção mitocondrial e estímulos inflamatórios. As terapias existentes têm-se demonstrado pouco úteis. Os Cbs têm sido propostos como potenciais agentes terapêuticos na DP. Vários estudos

recentes são relevantes em pacientes com DP que consomem canábis fumada e reportaram melhoras em todos os sintomas.<sup>412, 413, 414</sup>

Quatro RCTs foram efetuados para a condição isolada e um teste aberto, todos encontraram melhoras nos doentes de Parkinson que fumam canábis.

Estudos pré-clínicos realizados com THC revelaram que este composto pode também ter ação nesta neuropatologia (Lastres-Becker et al., 2005). A administração de THC reverteu a incapacidade de transmissão dopaminérgica nos gânglios basais de ratos com hemiparkinsonismo causado pela aplicação unilateral de 6-hidroxi-dopamina. Esses efeitos não ocorreram nas estruturas colaterais, indicando que os efeitos do THC foram produzidos pela redução da morte celular dopaminérgica no lado lesionado em vez da produção de efeitos reguladores nos neurónios sobreviventes. Os mesmos efeitos foram desencadeados pelo CBD, sugerindo que os mecanismos de ação poderão ser independentes do recetor CB1 e devidos a propriedades antioxidantes dos fitocannabinóides. Esta anotação é concordante com outros resultados com que podemos concluir que o THC tem efeitos neuroprotetivos e antioxidantes.<sup>415</sup>

A ação dos cannabinóides na DP pode ser dependente do seu potencial antioxidante e também dos efeitos anti-inflamatórios mediados por células da glia<sup>416</sup>. Com base no papel dos cannabinóides atribuído aos recetores CB2 sobre os efeitos mediados pela glia, é possível que este recetor possa estar envolvido em alguns dos efeitos observados na DP.

### **Síndrome de Tourette**

É uma desordem neurológica caracterizada por movimentos esporádicos ou vocalizações chamadas em gíria de "tics". Não existe cura para esta enfermidade, mas estudos recentes e evidências anedotais sugerem que os cannabinóides podem ser um tratamento efetivo para muitos pacientes, sobretudo os que não respondem a terapias tradicionais.<sup>417</sup> Evidências anedotais também são frequentes e encontram-se às dezenas na Internet com os pacientes a fazerem

demonstrações do antes e depois da toma de Cbs.

## **Epilepsia**

Este termo refere-se a um espectro de doenças neurológicas. Cerca de 1/3 dos doentes com esta condição continuam a ter ataques mesmo depois de medicados, não respondendo aos vários tratamentos convencionais existentes no mercado<sup>418</sup>. Ambos o THC e CBD podem prevenir ataques como demonstrado por registos históricos, milhares de testemunhos pessoais e estudos clínicos.<sup>419, 420</sup>

Estudos em animais demonstraram eficácia como anticonvulsivo em múltiplas espécies e modelos. Evidências anedotais sugerem eficácia no tratamento de crianças com epilepsias resistentes à terapia (TRE), incluindo Síndromes de Dravet (DS) e de Lennox-Gastaut (LGS). Vários resultados indicam que o CBD pode ser um tratamento promissor para TRE, é geralmente bem tolerado em doses até 25mg/kg/dia. Mais um estudo de 2017 demonstrou que a medicação á base de canabinóides se mostra promissora em relação ao tratamento de crianças com Epilepsia resistente.<sup>421</sup>

Num estudo aberto, elaborado entre 2014 e 2015, 214 pacientes (idades entre 1-30 anos) com epilepsias de nascença muito graves e resistentes a tratamentos convencionais foram tratados com canabidiol, em 11 centros de epilepsia espalhados pelos EUA. Foram administradas doses de até 25mg/kg, foi concluído que o canabidiol pode ser um tratamento efetivo na redução da frequência dos ataques (57%), esta diminuição foi de mais de 50% para 33% dos doentes, a mediana de redução na frequência dos ataques foi de 37%. Em relação á tipologia da epilepsia os resultados foram: Dravet 23%, Doose 0%, and Lennox-Gastaut (LGS) 88.9%.<sup>422</sup>

O processo de atuação do CDB não é ainda conhecido, mas especula-se que possa estar ligado a efeitos de equilíbrio do transportador nucleósido do recetor órfão GPR55 acoplado á proteína G, ao canal do recetor potencial transiente do tipo-1, ao recetor 5-HT e aos recetores glicínios  $\alpha 3$  e  $\alpha 1$ . O CBD tem propriedades neuro-protetivas e anti-inflamatórias e parece ser bem tolerado em humanos. Mais uma vez

evidências anedóticas e relatos de pacientes, sugerem que uma combinação de fitocanabinóides baseados em plantas específicas é mais eficiente que o CBD sozinho.<sup>423</sup>

Um estudo centrado em pacientes (117 crianças) elaborado com objetivos de avaliar a eficiência, dose e tolerabilidade, demonstrou coerência entre os grupos etiológicos em estudo e demonstrou que todos os inquiridos reportaram benefícios com 14% destes, a afirmarem estar totalmente livres de ataques. Importante mencionar que 30% referiram aumento do apetite, 53% melhoras na qualidade do sono, 71% melhoras na atenção e 63% referiram melhoras na disposição. Se por um lado, este estudo não pode ser tomado como prova clínica do potencial do CBD no tratamento da epilepsia, por ser vulnerável a Bias e á confiança nas respostas dadas,<sup>424</sup> não deixa de lançar importantes conclusões para aquela que é a percepção dos doentes e suas famílias. É por outro, curioso observar os permanentes avisos para “cautela na interpretação destes resultados”, feita por parte de alguns clínicos que baseiam sua opinião em estudos elaborados por autorrelatos, mas com ainda menos significância do que este.

No ano passado (2018), foi publicado um estudo que reflete uma meta-análise de artigos existentes, relacionados com a eficiência do CBD na terapia de epilepsias refratárias. Se, por um lado, é indiscutível que o CBD tem uma ação efetiva no alívio da sintomatologia destas doenças (71%), por outro, tem existido alguma resistência por parte de farmacêuticas e conseqüentemente de governos, em aceitar preparações naturais baseadas em extratos da planta, sendo que estes preferem perseguir políticas de criação de análogos sintéticos, ou CBD purificado. Este estudo concluiu que o extrato de CBD apresenta um perfil terapêutico melhor do que o CBD purificado porque o primeiro contém uma série de outros fitocanabinóides que provavelmente, provocam um efeito entourage.<sup>425</sup>

### **Autismo**

Existem evidências de que o SEC também pode modelar os sintomas do autismo via interação com células do sistema imunitário, mudanças

nas concentrações de AEA, metabolismo e recetores CB2 foram observados nas células sanguíneas mononucleares periféricas<sup>426</sup> e células macrofagas derivadas de monócitos sanguíneos<sup>427</sup> de pacientes com autismo, sugerindo que o SEC poderá ter um papel nas disfunções imunológicas associadas com a doença.

Os dados convergem na indicação de que o autismo é caracterizado por um desequilíbrio na excitação/inibição de circuitos neurológicos seletivos que parecem estar principalmente relacionados com defeitos na sinalização GABAérgica nas diferentes estruturas cerebrais.<sup>428,429</sup> A sinalização do SEC na comunicação retrograda nos recetores CB1 é um regulador chave na plasticidade sináptica em ambos os níveis excitação/inibição.<sup>430</sup> Também para o autismo existem muitas referências anedóticas que, em conjunto com os avanços científicos, demonstram o potencial terapêutico dos fitocannabinóides também para o autismo.

### **Doença de Huntington (DH)**

É uma patologia neurodegenerativa hereditária caracterizada por disfunções motoras e cognitivas, manifesta-se na meia-idade e progride de forma mortífera. A neuropatologia mais acentuada nestes pacientes é a degeneração preferencial e progressiva do estriado, pela morte seletiva de neurónios estriados, a qual é acompanhada por um quadro de deterioração motora que evolui de uma fase hipercinética para uma acinética. Foi sugerido que a origem da DH é genética, mas os mecanismos que levam à progressão da doença, não são ainda conhecidos. Não existe ainda um tratamento eficaz para a doença.

Foi demonstrado que ratos com atrofia do estriado, via injeção de toxinas mitocondriais, exibiam mudanças radicais na ativação da proteína G pelo acionar dos CB1, vários dias antes da degeneração marcada do estriado, do aparecimento de sintomas motores severos e na ausência de modificações significativas dos locais de ligação e níveis de mRNA para este recetor.<sup>431</sup> Essas alterações na sinalização do CB1 poderão tornar os neurónios mais vulneráveis ao processo degenerativo associado com a DH, enquanto o incentivo desses recetores pode atrasar a progressão da degenerescência, sendo

proposto que, a perda da expressão CB1 pode desencadear um desequilíbrio na homeostase do glutamato e iniciar excitotoxicidade [van de Stelt et al. \(2002\)](#). Levantando a hipótese de os mecanismos de ação dos Cbs se fazerem por inibição da produção de glutamato via regulação da entrada de iões de  $Ca^{2+}$  e/ou produzindo efeitos anti-inflamatórios.

Ficou também demonstrado que o THC protegeu os neurónios contra a toxicidade *in vivo* do ácido 3-nitropropiónico, uma toxina mitocondrial que replica a deficiência do complexo II, característica dos doentes com DH ([Lastres – Becker et al., 2004](#)).

### **Esclerose Múltipla**

É uma doença do SNC, que tem sido reconhecida como degenerativa, inflamatória e autoimune, despoletada por processos inflamatórios. Não existe cura conhecida e é uma das principais causas de incapacidade não traumática em adultos, globalmente afeta entre 2 a 3 milhões de pessoas com particular incidência nos países do Norte e países por estes colonizados. Tem como consequência uma perda neuronal associada ao desenvolvimento de dor, espasticidade, incontinência e declínio cognitivo. Os seus sintomas resultam da desmielinização e a perda de axónios. Em julho de 2017 a Sociedade Britânica de Esclerose múltipla tornou-se a primeira grande instituição de caridade social no RU a pedir a legalização da canábis medicinal. O pedido veio após a revisão de um estudo clínico que avaliou 4000 doentes e suas atitudes em relação à planta e da revisão dos seus conselheiros médicos<sup>432</sup>.

Até ao momento não existe um tratamento satisfatório. Usando um modelo experimental de esclerose múltipla, foi demonstrado que o SEC é neuroprotetivo em modelos animais, ratinhos com deficiência no recetor CB1 toleraram inflamação e insultos excito-tóxicos fracamente e desenvolveram uma neurodegeneração substancial seguindo o ataque imunitário. Além disto, agonistas exógenos do CB1 podem providenciar neuroprotecção significativa das consequências da doença

inflamatória do SNC, num modelo experimental de uveítis alérgica. Por fim, concluiu-se que os canabinóides também atrasam o processo neurodegenerativo que no final poderá levar a deficiência crónica na esclerose múltipla e muito provavelmente noutras doenças.<sup>433</sup>

Um estudo realizado no Colorado concluiu que 20-60% dos afetados por esta doença usam regularmente canábis para alívio dos sintomas e que 50 a 90% consideraria usar se existisse mais informação<sup>434</sup>. Um inquérito levado a cabo pela Sociedade Nacional (EUA) de Esclerose múltipla revelou que 66% dos afetados, usam canábis para alívio dos sintomas<sup>435</sup>. Existem vários outros estudos que demonstram a eficácia dos canabinóides THC e CBD no tratamento da sintomatologia desta doença, tantos que podemos considerar como absolutamente incontestável o seu efeito no alívio da sintomatologia, de facto a Academia de Neurologia Americana relata que existem fortes evidências<sup>436</sup>, além disso estes, incluem os estudos clínicos efetuados para aprovação do medicamento Sativex que é maioritariamente prescrito para esta condição.

### **Espasticidade associada com esclerose múltipla ou lesão espinal.**

Espasticidade é definida como uma desordem do controle sensorial e motor, estudos recentes demonstram que um número crescente de pacientes tem procurado alternativas aos tratamentos convencionais procurando preparados de canábis para tratar os sintomas associados à MS.<sup>437</sup>

Existe uma quantidade substancial de evidências que demonstra que a toma oral de canabinóides é um tratamento efetivo para o tratamento dos sintomas induzidos por esta patologia. Alguns estudos demonstram que os canabinóides também podem ser efetivos no tratamento da espasticidade em pacientes com paralisias devido a lesão espinal.<sup>438/439</sup>

### **Esclerose Lateral Aminotrófica**

A Esclerose lateral aminotrófica (ELA) é uma doença

neurodegenerativa comum com múltiplas variantes, é caracterizada pela degeneração de neurónios motores da espinha, tronco cerebral e córtex motor. Apesar de os mecanismos patogénicos ainda não serem totalmente conhecidos, há evidências de que vários mecanismos neurotóxicos incluindo excitotoxicidade, inflamação e stress oxidativo possam contribuir. A única terapia existente é o agente anti-glutamatergico Riluzole que tem efeitos terapêuticos muito limitados.<sup>440</sup>

Foi demonstrado que o THC é eficaz em atrasar a incapacidade motora e a prolongar a sobrevivência quando administrado antes, ou logo depois do início dos sinais num modelo de ratinhos transgénicos. Além disso, o THC foi ainda eficaz na redução do dano oxidativo e da excitotoxicidade em culturas de medula espinhal<sup>441</sup>, bem como uma diminuição da progressão da doença em ratos pós-sintomáticos tratados com o canabinóide sintético WIN55,212-2442 e com CBN 443. Face á convergência dos vários estudos, o potencial terapêutico dos vários canabinóides no tratamento desta maleta é de facto enorme.

### **Encefalopatia hepática**

A encefalopatia hepática é uma doença neuropsiquiátrica, sendo uma das principais causas da falência hepática aguda e crónica. A sua patógenese permanece ainda mal-entendida porque envolve múltiplos mecanismos, incluindo a produção alterada de neurotransmissores, disfunção dos astrócitos e anormalidades da perfusão cerebral. Alguns estudos revelaram níveis cerebrais de recetores CB2 e do ECB 2-AG aumentados num modelo de falência hepática fulminante induzida por tioacetamida<sup>444,445</sup> a disfunção neuronal revelou melhorias tanto pela administração de THC (agonista não seletivo CB1/CB2) (Dagon et al., 2005) e pelos agonistas do

CB2, HU308 e 2AG, assim como pelo antagonista rimonabant (Avraham et al., 2005). Estes resultados identificam o CB2 como um novo alvo na neuroprotecção da encefalopatia.

## **Distonia**

È uma desordem neurológica do movimento, caracterizada por tensão anormal e involuntária nos músculos, com contrações musculares dolorosas. Há um número reduzido de estudos que indicam potencial anti distónico dos Cbs para esta doença.<sup>446</sup>

Num caso um paciente de 42 anos declarou que a sua pontuação subjetiva de dor caiu de 9 para zero (numa escala de 10) e não necessitou de medicação analgésica adicional, após a inalação do extrato de canábis.<sup>447</sup> Num outro caso foi reportado uma melhora significativa num paciente de 25 anos com distonia generalizada devida a doença de Wilson.<sup>448</sup> Um outro estudo da escola medica de Hanôver na Alemanha, feito com controle de placebo, a um pianista de 38 anos, demonstrou uma clara melhoria no controle motor após a administração única de 5mg de THC, de facto o pianista foi capaz de tocar peças com elevado grau de complexidade duas horas após a toma.<sup>449</sup>

Estudos RCTs foram feitos para os canabinóides sintéticos, nabolina (cesamet) e dronabiol, no primeiro caso não houve redução significativa de sintomas<sup>450</sup>, mas no segundo, o dronabiol foi associado a uma melhoria sintomatológica.<sup>451</sup>

Independentemente destes resultados parece claro que a mistura dos vários canabinóides presente na canábis tem um efeito mais eficiente do que os canabinóides sintéticos. Uma rápida revisão de artigos recentes demonstra o potencial terapêutico dos Cbs. Um estudo de revisão bibliográfica feito

em 2015 confirma este potencial.<sup>452</sup>

### **Tratamento da dor**

A dor pode ser considerada como aguda ou crônica, ou por localização de origem. A dor causada pela presença de um estímulo doloroso em nociceptores denomina-se dor nociceptiva ou pode ser de nervos (neuropática). Os canabinóides atuam por via dos receptores CB mas também podem afetar as atividades de muitos outros receptores, canais iônicos e enzimas. Estudos pré-clínicos em animais usando tanto abordagens genéticas como farmacológicas, aumentaram o conhecimento dos mecanismos pelos quais os canabinóides induzem a analgesia e providenciaram novas estratégias para o tratamento da dor em humanos. Os mecanismos do efeito analgésico dos canabinóides incluem; a inibição de neurotransmissores e neuropeptídeos desde as terminações nervosas pré-sinápticas; modulação da excitação dos neurónios pós-sinápticos e ativação de inibidores de dor descendentes e redução da inflamação neuronal. Os efeitos analgésicos, bem documentados dos canabinóides, podem envolver efeitos supra-espinais, espinais e até efeitos periféricos em neurónios sensoriais.<sup>453</sup>

Os efeitos secundários são considerados moderados a ligeiros e normalmente bem tolerados.<sup>454</sup> Apesar de em termos científicos padrão existirem ainda muitas limitações para uma aceitação generalizada destas evidências e consequentemente da utilização de tratamentos baseados em fitocannabinóides, as evidências amontoam-se. De fato o medicamento Sativex foi aprovado no Canadá para a dor em duas circunstâncias específicas: dor neuropática na esclerose múltipla e dor cancerígena.<sup>455</sup>

Os resultados da revisão de 15 estudos clínicos recentes revelaram resultados comparáveis com os analgésicos normalmente prescritos para esta condição. Com reduções de 50 e de 30% na intensidade da dor.<sup>456</sup>

## **Dor Neuropática**

A dor neuropática está associada a uma gama variada de doenças como diabetes, HIV/AIDS, dor pós-traumática, cancro, excesso de uso de álcool, artrite reumatoide etc... esta pode ser uma condição bastante debilitante.

Os analgésicos e outros medicamentos existentes no mercado oferecem um tratamento incompleto sobretudo no alívio da dor. As evidências são bastante promissoras em relação ao consumo de THC seja através do fumo da planta em bruto, ou por vaporização. Estas afirmações são referenciadas de forma autoevidente ao longo deste documento.

Um estudo clínico realizado com canábis fumada em doentes com dor neuropática, demonstrou uma eficácia de 52% na redução da dor, ao mesmo tempo que melhorou a qualidade e indução do sono.<sup>457</sup>

Neuropatia sensorial associada ao HIV (3.5% THC): Em 2010 um estudo foi feito com cannabis fumada <sup>458</sup> que, depois fez o acompanhamento de uma coorte maior, avaliando a eficácia de canabinóides vaporizados para uma gama considerável de neuropatias. Obteve uma diminuição da dor de 30% quando comparado com dois anti convulsantes comuns usados frequentemente em tratamentos neuropáticos. O autor concluiu que os efeitos secundários não deveriam ter grande impacto na vida diária dos doentes.<sup>459</sup> Um outro estudo para avaliar a eficiência da cannabis fumada (1-8% THC) na neuropatia SIDA/HIV, obteve resultados semelhantes aos acima descritos. Classificando os efeitos secundários como leves.<sup>460</sup>

Num outro estudo também com cannabis (2.5-9.4% THC) fumada, testaram 3 doses de canabinóide fumado no tratamento da dor neuropática (2.5%, 6%, 9.4% THC) e explorou-se a farmacocinética, segurança, tolerância, eficácia e facilidade de uso do medidor térmico para inalação de canábis no grupo coorte. Uma redução significativa (45%) na intensidade da dor foi notada 20 minutos após a inalação. Tonturas com duração de 15 a 30 minutos foi o único efeito

adverso encontrado.<sup>461</sup>

## **Dor crônica**

Esta é a condição clínica para a qual a canábis é mais comumente prescrita. Apesar das permanentes cautelas clínicas, por exemplo, foi reportado que 94% dos doentes registados no Colorado com cartões de canábis medicinal indicaram dor severa como mal<sup>462</sup>. Embora outras fontes não refiram um número tão alto, tratamento da dor em geral, é a principal utilização para a cannabis medicinal nos países onde é legal<sup>463</sup>. Muitos pacientes estão a trocar os analgésicos narcóticos tradicionais por canabinóides, por exemplo um estudo recente mostrou que no estado do Michigan, a análise dos dados de dispensários de canábis medicinal, sugeriu uma redução de 64% no consumo de medicamentos opiáceos para a dor<sup>464</sup>. Similarmente análises recentes de prescrições, sugerem que há uma redução significativa na prescrição de analgésicos convencionais.<sup>465</sup> Pode-se concluir que, a quantidade de evidências é considerável para dizer que a canábis é um tratamento efetivo para a dor crônica em adultos, com variadas vantagens em relação aos tratamentos convencionais.

## **Doenças infecciosas e inflamatórias**

### **Meningite**

A terapia antibiótica na meningite não oferece uma cura total para a doença, uma vez que os mediadores libertados durante a bacteriólise são igualmente nocivos e podem desencadear danos secundários. Na procura de uma terapia adjuvante (a terapia principal tem como objetivo ser bactericida) para meningite experimental no rato, **Bass et al. (1996)** trataram ratos infetados com *Streptococcus pneumoniae* com HU-211, para além do antibiótico ceftriaxone. Descobriram então que ratos tratados com a combinação de ceftriaxone e HU-211 desenvolviam menos edema cerebral e disfunção da barreira

hemato-encefálica, quando comparados com aqueles tratados apenas com ceftriaxone. Estes resultados são encorajadores uma vez que, apesar de avanços recentes nas ciências médicas, infecções virais e bacterianas do SNC ainda resultam em alta morbidade e mortalidade.

### **Artrite Reumatoide (AR)**

É uma doença inflamatória dos ligamentos caracterizada por dor, endurecimento, inchaço e uma perda eventual da função motora. É reconhecido que os canabinóides têm propriedades antiartríticas e antirreumáticas e o SEC foi proposto como modelador da AR.<sup>466, 467</sup>

O uso de canábis para reduzir os sintomas da AR é frequentemente auto-descrito por pacientes. Em 2005, num questionário anónimo efetuado na Austrália, 25% dos inquiridos disseram usar canábis no tratamento da AR.<sup>468</sup> Um outro questionário efetuado no RU mostrou que 20% dos inquiridos afirmam usar canábis para tratamento da AR.<sup>469</sup> Uma revisão dos utilizadores clínicos de canábis nos EUA revelou que 27% usa canábis para tratar a AR.<sup>470</sup>

Em janeiro de 2006 uma equipa de investigadores do "British Royal National Hospital for Rheumatic Disease" referiu num estudo controlado que os fitocannabinóides em extratos naturais são eficazes no tratamento da AR, em virtualmente todos os sintomas<sup>471</sup>

Estes e outros estudos demonstram que os fitocannabinóides presentes na planta canábis poderão representar uma nova terapêutica baseada na ativação dos recetores CB2.<sup>472, 473</sup>

### **Staphilococcus aureus Meticilino-resistente (MRSA)**

Muitas infecções bacterianas possuem multirresistência a antibióticos, a MRSA é uma bactéria multirresistente á maioria dos antibióticos incluindo a penicilina.

É sabido que os canabinóides possuem propriedades antibacterianas e antifúngicas.<sup>474, 475</sup>

Em dois estudos separados em Itália e na Inglaterra, avaliaram as propriedades anti-germicas de 5 fitocannabinóides em vários tipos de bactérias multirresistentes, incluindo MSRA, foi relatado que os canabinóides testados mostraram uma potente atividade antibacteriana e que eram excepcionais em impedir a reprodução de bactérias MSRA. Outros estudos mostraram que outros constituintes não canabinóides da planta, como os terpenos, também possuem atividade contra MSRA.<sup>476, 477, 478, 479</sup>

## **Doenças músculo-esqueléticas**

### **Fibromialgia**

É uma síndrome de dor crônica de etiologia desconhecida, caracterizada por dor difundida pelo sistema músculo-esquelético, fadiga e pontos frágeis no pescoço, espinha, ombros e coxas.

Os pacientes desta doença descrevem frequentemente o uso de canábis para aliviar os sintomas<sup>480, 481, 482, 483</sup> e médicos, nos países onde é legal, frequentemente recomendam o uso de canábis para tratamento de distúrbios músculo-esqueléticos.<sup>484</sup>

Um estudo analisou 9 pacientes durante um período de 3 meses para avaliar o efeito analgésico, doses de 2.5 a 15mg de THC foram administradas diariamente. Dos pacientes que completaram o estudo, todos relataram uma redução na dor registrada e induzida eletronicamente.<sup>485</sup> Outro estudo com o canabinóide sintético nabilinona foi convergente.<sup>486</sup> Um outro estudo realizado em Espanha referiu que os pacientes usam canábis não só para alívio sintomatológico da dor mas para praticamente todos os sintomas da doença.<sup>487</sup>

## **Osteoporosis**

Osteoporose configura-se como uma doença comum de ordem esquelético-degenerativa com deterioração do tecido ósseo que pode resultar em fraturas graves.

Estudos pré-clínicos demonstram que os Cbs desaceleram o desenvolvimento de osteoporose, estimulando a construção óssea e reduzindo a perda de massa, em modelos animais.<sup>488</sup> No seguimento foi demonstrado que a ativação do CB2 reduz a perda óssea experimentalmente induzida e estimula o fortalecimento ósseo.<sup>489</sup>

Atualmente hipotetisa-se que um dos principais papéis do SEC é manter o equilíbrio da remodelação óssea, assim protegendo o esqueleto da perda óssea relacionada com a idade.<sup>490</sup>

## **Perturbações psiquiátricas**

### **Transtorno de Stress Pos-traumático (PTSD)**

É uma doença em que o paciente experimenta um estado de mente ativo no lembrar de experiências traumáticas. Os sintomas podem ser graves e interferir com a vida normal e funcionamento social do doente. É uma resposta psiquiátrica a um evento traumático. Os sintomas da PTSD podem incluir ansiedade severa, pesadelos, flashbacks e pensamentos incontroláveis sobre o evento. A sintomatologia pode permanecer por muito tempo após o evento que a desencadeou e pode não responder às terapias convencionais.

Não existem muitos estudos sobre o tópico, apenas recentemente o governo americano através da agência DEA, autorizou e financiou o primeiro estudo em larga escala.<sup>491</sup> Existem, no entanto, relatos individuais e evidências anedotais que para certos sujeitos a canábis é um tratamento eficiente para esta doença. Não obstante, até ao presente a investigação tem-se focado em encontrar efeitos negativos em vez de examinar o potencial de tratamento.

Acredita-se que o SEC tem um papel crítico na etiologia da PTSD em humanos<sup>492</sup> Os investigadores teorizam se a canábis pode ajudar a eliminar a força do impacto emocional de memórias traumáticas através de mecanismos sinérgicos que podem tornar mais fácil o descanso e/ou o sono, ajudando os portadores de PTSD a sentirem menos ansiedade e a ficarem menos envolvidos em flashbacks. As evidências de que os Cbs podem ter um papel na extinção do medo e efeitos antidepressivos.<sup>493</sup> Estudos realizados em animais e humanos demonstram que os canabinóides podem facilitar a extinção de memórias de medo em ambos animais e humanos.<sup>494, 495</sup>

Um pequeno estudo clínico de 2014 efetuado em Israel descreveu melhoras significativas na sintomatologia da PTSD com uso de THC:<sup>496</sup> Dois estudos separados usando nabilona, tiveram resultados similares.<sup>497, 498</sup> Uma revisão de 2014 relata reduções na severidade dos sintomas de 75%.<sup>499</sup> Embora existam estudos contraditórios que referem nenhuma ação<sup>500, 501</sup> ou ainda agravamento sintomático<sup>502</sup>, uma revisão de literatura de 2017 da Agência Canadiana para drogas e tecnologias na saúde, conclui que existem evidências, ainda que de baixa qualidade, de que os Cbs por ingestão ou inalação são eficazes na redução dos sintomas de PTSD<sup>503</sup>, deixando ao critério dos médicos a prescrição ou não de canábis.<sup>504</sup>

O debate sobre a eficácia ou não dos Cbs para o tratamento de PTSD continua alvo de controvérsia, mas RCTs estão em desenvolvimento nos EUA e no Canadá.

### **Transtorno do deficit de Atenção e de Hiper-atividade ADD/ADHD**

Uma das irregularidades características desta doença é a carência de dopamina no cérebro. Medicamentos como o Adderall e Ritalin estimulam a produção de dopamina, promovendo assim a concentração. Contudo, este efeito é acompanhado de uma série de efeitos secundários indesejáveis e síndromes de abstinência.

Uma das figuras principais da investigação canábica, o Dr. David

Bearman, estudou a relação entre o SEC e ADHA e descobriu um potencial terapêutico dado que os Cbs interagem com os sistemas de processamentos dopaminérgicos no cérebro. Assim, após o tratamento bem-sucedido de 30 pacientes na sua clínica, concluiu que os Cbs podem tratar a ADD e ADHA da mesma maneira que o Ritalin (metilfenilato) mas por processos diferentes. No primeiro caso os Cbs aumentam a disponibilidade da dopamina, enquanto o Ritalin atua ligando-se à dopamina e interferindo com o processo de degradação metabólica.<sup>505</sup>

Um estudo de 2014 para avaliar as motivações de base para o uso de canábis em 2811 pessoas, revelou que uma grande parte se enquadrava no quadro clínico deste distúrbio quando não usava canábis.<sup>506</sup> Mais um dado que aponta para que muitos dos consumidores regulares, usam canábis para se sentirem melhor e terem melhor performance social, sem que isso possa ser considerado “consumo problemático”.

### **Depressão**

Esta é mais uma doença onde a controvérsia está instalada sobretudo devido à escassez de estudos de qualidade e rigor científicos. A maioria das investigações estão concentradas num eventual malefício do uso recreativo e normalmente têm um forte potencial de Bias. Uma equipe de investigadores da Universidade de Washington publicou um estudo em que descreveram uma redução dos sintomas, com vários tipos de doses de canábis fumada, com os Cbs THC e CBD em combinações variáveis. No entanto, o mesmo estudo referiu um aumento da depressão a longo prazo.<sup>507</sup> Estes resultados não foram concordantes com os outros estudos em não foi relacionado o uso de canábis com o despoletar ou aumento de depressão.<sup>508, 509</sup>

Embora estejamos ainda no início da confirmação dos benefícios de canábis para a ansiedade que, normalmente é tratada com benzodiazepinas, o CBD mostrou eficácia terapêutica numa variedade de modelos animais, reduzindo as medidas comportamentais e

fisiológicas (por exemplo, frequência cardíaca) do stresse e da ansiedade.<sup>510,511</sup> Além disso, o canabidiol mostrou eficácia em pequenos ensaios clínicos e laboratoriais humanos. O CBD reduziu a ansiedade em pacientes com ansiedade social.<sup>512</sup> Os efeitos de redução de ansiedade do canabidiol parecem ser mediados por alterações na sinalização do recetor 1A de serotonina, embora o mecanismo preciso ainda necessite ser elucidado e mais pesquisas sejam necessárias.<sup>513</sup>

Cientistas da Universidade de Buffalo conduziram uma série de estudos em modelos animais e descobriram que o stress crónico pode suprimir a produção de Ecbcs e que isto pode levar um comportamento depressivo.<sup>514</sup>

Não obstante as incertezas científicas, muitos utilizadores referem a depressão como razão de base para o consumo de canábis. Além disso, como vimos para outras doenças, é frequente estudos não relacionados referirem melhoras em doentes que consomem canábis e que estão deprimidos como efeito secundário das suas patologias.

### **Anorexia e perda de peso**

Anorexia e perda de peso são efeitos secundários de muitas doenças patológicas, especialmente cancro e SIDA (embora hoje em dia já existam tratamentos retrovirais), por si são transtornos que atingem muitos adolescentes. Estudos recentes mostram que os CB1 atenuam a perda de peso enquanto estimulam o apetite.<sup>515,516</sup> Estas, são hoje em dia patologias para as quais medicamentos baseados em canabinóides são comumente prescritos, nos países onde é legal.

### **Oncologia e cancro**

Cancro é um termo que é usado para descrever uma larga gama de doenças que são caracterizadas por divisão anormal e desregulada de células e é uma das principais causas de mortalidade. Existem provas suficientes para concluir que os canabinóides e o sistema endocanabinóide jogam um papel principal na regulação destes

processos celulares.<sup>517</sup> Um dos investigadores mais ativos e famosos em todo o mundo, o Dr. Robert Melamede, compilou uma lista de 605 artigos científicos em que se demonstram, processos e resultados da ação dos canabinóides nas doenças oncológicas.<sup>518</sup> Existem provas conclusivas que demonstram que a toma oral de canabinóides tem efeito antiemético, efetivo no tratamento de náusea e vômitos induzidos pela quimioterapia. Estes efeitos são bem documentados na literatura.

O CB1 está bem estabelecido nos mecanismos de alívio da dor e náuseas, estimulação do apetite e humor, ao servir de estação de ancoragem para o grupo de canabinóides de moléculas sinalizantes. Pode agora servir como um novo modelo na prevenção e tratamento do cancro.

Um artigo publicado na revista medica "Cancer Research" em 2008 conclui que os canabinóides oferecem aplicações potenciais como medicamento anti-tumoral, baseado na habilidade de alguns membros desta classe de limitar inflamações, proliferação e sobrevivência celular. Em particular, a pesquisa emergente sugere que agonistas de recetores canabinóides expressados por células tumorais, oferecem uma nova estratégia no tratamento do cancro.<sup>519</sup>

A "American Cancer Society" publicou no seu site em 2015 (revisto em 2017) que recentemente os cientistas relatam estudos laboratoriais onde demonstram que o THC e outros canabinóides, como o CBD, abrandam o crescimento e/ou causam a morte de células tumorais de vários tipos. Estudos em animais sugeriram resultados semelhantes e estudos pré-clínicos em humanos apontam na mesma direção. Assim, demonstraram que os canabinóides são seguros no tratamento do cancro.<sup>520</sup>

A própria "Cancer Research UK, admite no seu website, embora acompanhando de uma serie de considerações e ceticismo paradoxais, que existe um amontoar de evidencias que indicam que os canabinóides podem ter um efeito terapêutico num número de tumores, apresentando nomeadamente, resultados positivos de um

estudo clínico de fase II com o medicamento da farmacêutica inglesa GW Sativex, (curiosamente aprovado e feito com fitocannabinóides como vimos antes)<sup>521</sup> esta hipótese é apoiada por vários outros estudos.<sup>522</sup>

Além disso, estudos experimentais mostraram que a ativação de recetores CB por canabinóides é anti-tumorgénica na maioria dos casos, ou seja, inibe a proliferação de células tumorais, induz a apoptose in vitro e bloqueia a angiogénese e a invasão tumoral / metástase in vivo.<sup>523,524,525</sup>

O mecanismo de indução de apoptose tem sido estudado intensivamente na última década, o modelo proposto para este processo é ilustrado na figura seguinte:

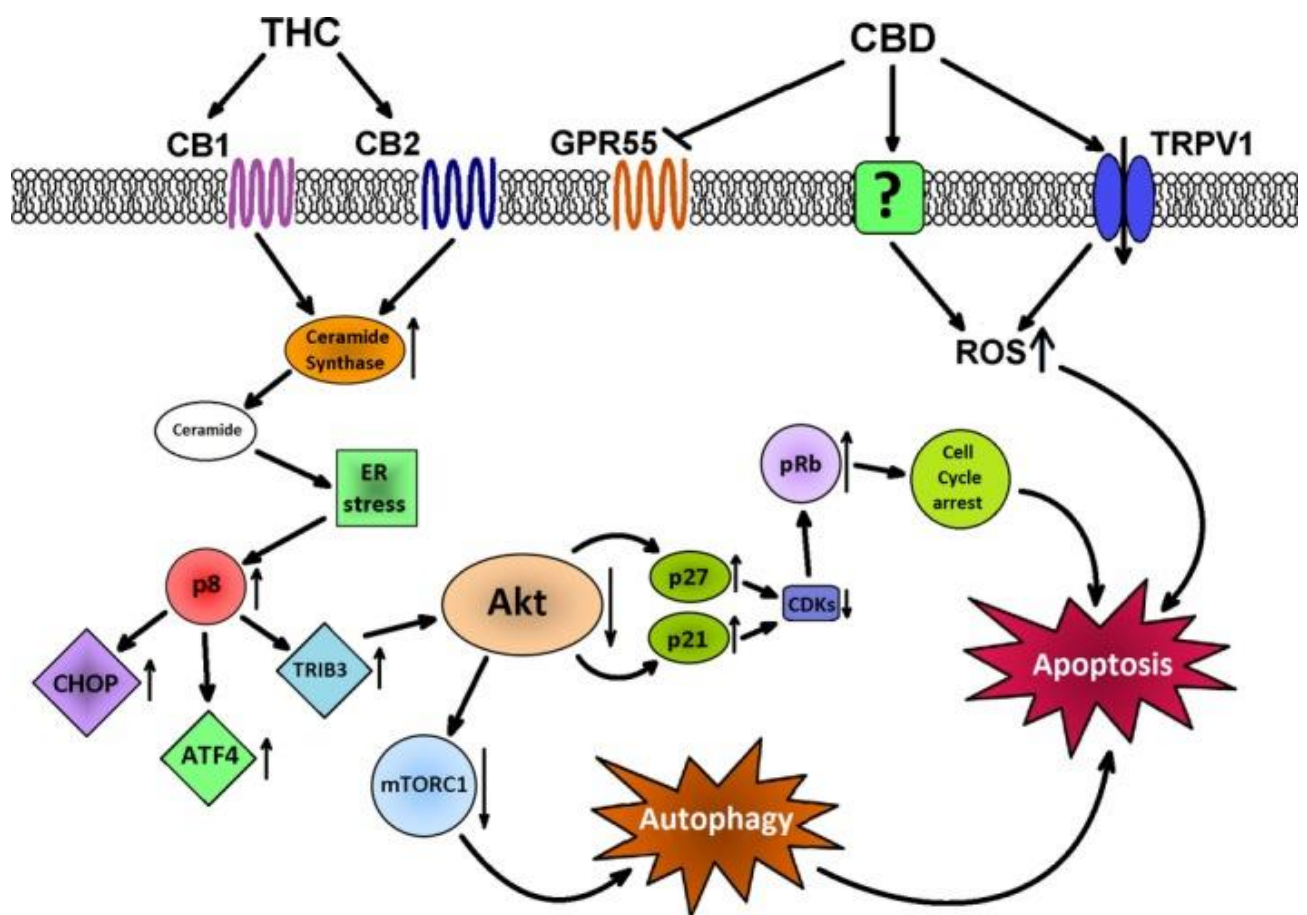


Figura – Esquema dos mecanismos conhecidos de indução da apoptose por canabinóides. CBD – canabidiol; THC –  $\Delta^9$  tetrahydrocannabinol; CB1 – recetor canabinode 1 – CB2 recetor canabinóide 2; TRPV1 – canal de potencial recetor membro 1 da subfamília V; GPR55 recetor órfão 55 acoplado à proteína G; ROS – espécies reativas de oxigenio; ER –

retículo endoplasmático; P8 – proteína p8(proteína nuclear 1, NUPR1); CHOP, CCAAT proteína intensificadora da ligação / proteína homóloga. ATF4 fator transcritor de ativação 4; TRIB3 – pseudo-quinases triplas; Akt – proteína quinase; mTORC1 alvo c1 da rapamicina em mamíferos. p21 quinase inibitoria 1 dependente da ciclina; p27 quinase inibitoria 1B dependente da ciclina; CDK – quinase dependente de ciclina; pRb proteína retinoblastoma.<sup>526</sup>

Como foi referido na introdução histórica, o primeiro artigo encontrado em que se faz uma associação dose-resposta cientificamente válida e inequívoca em termos de resultados entre o THC e a remissão do cancro foi obtida num estudo realizado em 1974, o adenocarcinoma do Pulmão (Lewis) foi retardado pela administração oral de  $\Delta$ 9-THC e  $\Delta$ 8-THC, animais tratados com estes compostos por 10 dias consecutivos, com início na data da implementação do tumor, demonstraram uma relação dependente da dose no retardamento do crescimento do tumor. Ratinhos tratados durante 20 dias consecutivos com  $\Delta$ 8-THC e CBN, reduziram o tamanho dos tumores primários. O  $\Delta$ 9-THC,  $\Delta$ 8-THC, e CBN aumentaram a média do tempo de sobrevivência (36% a uma dose de 100 mg/kg, 25% a 200 mg/kg, e 27% a 50 mg/kg, respetivamente. No mesmo estudo também se experimentou o efeito neste tipo de tumor em células de medula óssea incubadas in vitro e os resultados mostraram uma relação dose-dependente (10–4–10–7) inibição (80–20%, respetivamente) da absorção de timidina tritada e <sup>14</sup>C-uridina. O mesmo estudo referiu ainda inibição de dois tipos de leucemia. Refere-se por fim que o canabinóide CBD só se demonstrou ativo em altas concentrações. Uma conclusão importante foi que em 1/3 dos animais os tumores foram totalmente erradicados<sup>527</sup> Não obstante, hoje em dia muita pesquisa incide sobretudo sobre o CBD devido ao estigma relacionado com os efeitos psicotrópicos do THC. Uma vez que vários canabinóides parecem ter ação anti-cancerígena, é de considerar que o consumo de preparações produzidas a partir da planta em bruto seja mais eficiente que os canabinóides isolados.

## **Náusea e vômitos induzidos pela quimioterapia**

A náusea e vômitos induzidos pela quimioterapia, eram efeitos secundários para os quais não existiam medicamentos efetivos. Isto levou a que os benefícios dos canabinóides se tornassem públicos e para evitar uma discussão pública, aberta e racional sobre o assunto, as empresas farmacêuticas foram autorizadas a investigar a produção de canabinóides sintéticos uma vez que era simplesmente indiscutível o efeito benéfico dos canabinóides. Isto resultou na produção e aprovação do nabilone e dronabinol que como vimos são medicamentos que passaram por todos os estudos necessários para comprovar a sua eficácia. Contudo e apesar da aprovação de medicamentos baseados em canabinóides sintéticos, muitos pacientes continuam a preferir inalar. As razões que estes apontam são: a possibilidade de regular a dose de uma forma mais eficiente, a toma de comprimidos é desagradável quando se está a experimentar efeitos eméticos, o alívio é obtido de forma mais rápida e por fim, que a combinação dos fitocannabinóides da planta como um todo tem um efeito (entourage) mais efetivo que os canabinóides sintéticos.<sup>528</sup>

## **Glioma**

Foi demonstrado na universidade de Madrid que os canabinóides inibiam o crescimento de tumores em culturas celulares e modelos animais através da indução de apoptoses nas células tumorais e pela diminuição da angiogenesis do tumor. Foi também relatado que os canabinóides reduzem a proliferação das células tumorais, embora os alvos moleculares fossem ilusivos, a equipa investigou uma serie de modelos para tentar explicar o mecanismo de ação.<sup>529</sup>

Um desses estudos, de 2016, da Universidade de Madrid investigou os mecanismos responsáveis pela autofagia das células cancerígenas induzida pelo THC. Foi demonstrado que o THC aumenta a razão entre os níveis de dihidroceramida:ceramida no retículo endoplasmático das células de glioma e que esta alteração é

direcionada para autofagossomas e autolissomas que promovem a permeabilização da membrana lipossomal e conseqüentemente a ativação da morte celular apoptótica.<sup>530</sup>

Um estudo de 2017 feito com culturas celulares de 3 linhas diferentes de glioblastoma, concluiu que os canabinóides podem ter valor terapêutico no tratamento desta doença.<sup>531</sup>

### **Carcinoma hepatocelular (HCC)**

O Carcinoma hepatocelular (HCC) é a terceira causa de mortalidade relacionada com o cancro, a nível mundial. Quando os tumores estão em estado avançado, há poucas opções clínicas. Os canabinóides apresentam-se como uma nova família de potenciais agentes anticancerígenos. Um estudo demonstrou que o THC e o JWH-015 (um agonista canabinóide seletivo do recetor canabinóide 2 (CB2)), reduziram a viabilidade de células HCC humanas HepG2 (linha celular de carcinoma hepatocelular humano) e HuH-7 (células de carcinoma hepatocelular), efeito conseguido devido á estimulação do recetor CB2. Estudos in vivo revelaram que o  $\Delta(9)$ -THC e JWH-015 reduziram o crescimento de xenograftos subcutâneos, os autores concluíram que a descoberta pode contribuir para o design de novas estratégias de tratamento dado que os canabinóides inibiram o crescimento do tumor e ascites num modelo ortotrópico de xenograftos de HCC.<sup>532</sup>

### **Doenças Gastrointestinais e Cancro Colorretal (CRC)**

É uma das principais causas de preocupação para a saúde pública e tem sido alvo de imensos estudos. Ensaio pré-clínicos recentes, mostraram que o recetor canabinóide de superfície celular CB1, joga um papel na supressão do tumor no cancro colorretal humano como reporta a edição de 1 de Agosto de 2008 do journal Cancer Research, descobriam que a expressão do CB1 se perde na maioria dos cancros colorectais e que quando isso acontece, uma proteína promotora do cancro fica livre para inibir a morte celular. Também ficou demonstrado que a expressão do CB1 pode ser restaurada por um medicamento existente denominado decitabine. Foi descoberto que os ratinhos

propícios a desenvolver tumores intestinais que tinham recetores CB1 funcionais, desenvolveram menos tumores e com menores dimensões quando tratados com um medicamento que emita um ligando do recetor canabinóide (ligandos são moléculas que funcionam por se ligarem a recetores específicos. Agonistas são moléculas sintéticas que mimizam a ação da molécula natural). O “ligar de volta” o recetor CB1 com um agonista canabinóide, poderá providenciar uma nova atitude no tratamento e prevenção do cancro colorretal. O desligar do recetor pela metilação da sinalização endocanabinóide, é importante para o normal funcionamento do sistema digestivo e tem sido demonstrado que protege o cólon contra inflamação. Uma vez que a inflamação crónica é um conhecido fator de risco para esta doença, os investigadores resolveram focar-se no papel dos recetores canabinóides num modelo de cancro do colon em ratos. Em primeiro descobriam que o CB1 estava largamente ausente em 18 dos 19 espécimes de tumor humano e em 9 das 10 linhas de cancro colorretal. Pesquisas posteriores demonstraram que o gene que encoda a proteína CB1, não estava danificado, mas desligado quimicamente, pela ligação dos grupos metil para o gene que encoda o CB1. Tratando as linhas celulares com decitabine, que é um agente demetilante, aprovado para alguns tipos de leucemia, removeram-se os grupos metil, restaurando a expressão do gene em 7 de 8 linhas celulares e a expressão completa da proteína CB1 em três linhas. De seguida descobriram que a eliminação do gene CB1 num tipo de ratinhos que desenvolve espontaneamente pólipos pré-cancerosos, resultou num aumento de 2.5 a 3.8 vezes o número de pólipos e de 10 vezes o crescimento de pólipos grandes estes, mais propícios a desenvolver a doença. Tratando os ratinhos que tinham o recetor CB1 com um agonista canabinóide resultou num declínio dos pólipos entre 16.7 e 50%, sendo a redução maior para os pólipos maiores. O CB1 frustra a survivina, uma proteína que protege o cancro. Foi previamente demonstrado em experiências laboratoriais que os canabinóides matam células cancerígenas ao induzirem apoptose.

A equipa de investigadores confirmou o papel do CB1 na apoptose, mostrando que as células cancerígenas com alta expressão do CB1 eram sensíveis a apoptose quando tratadas com agonistas canabinóides. As linhas celulares com o recetor silenciado resistiram á morte celular. Uma serie de experiências demonstrou que o CB1 aumenta a morte de células cancerígenas ao sufocar a proteína survivina. Esta proteína é super expressada em praticamente todos os tumores humanos, mas, mal é detetável nos tecidos saudáveis. A sobre-expressão de survivina é associada a resultados pobres em apoptose de pacientes com CCR. Foi apontando um mecanismo de sinalização celular através do qual a ativação do CB1 reduz a survivina. Demonstrando que o simples aumento de Cbs não basta se o recetor CB1 não estiver presente. Isto sugere que tratando primeiro com um agente demetilizante como a decitabina para reativar o CB1 no tumor e, prosseguindo o tratamento com um canabinóide poderá representar um ataque efetivo ao CCR. A mesma equipa também tratou ratos com um antagonista do CB1, também aqui o número e tamanho dos pólipos aumentaram, confirmando que o bloqueio do recetor CB1 aumenta o risco de CCR. A escassez de CB1 também é associada com a doença de Huntington, Alzheimer e esclerose múltipla.<sup>533</sup>

Em 2005 uma equipa da universidade de Bath estudou a expressão diferencial de recetores canabinóides no cólon humano e concluiu que os recetores se expressam nas células epiteliais do cólon humano normal e que respondem funcional e bioquimicamente aos canabinóides. Uma expressão epitelial aumentada no recetor CB2 no tecido da doença inflamatória intestinal, implica um papel imunomodelatorio que, pode ter impacto na imunidade das mucosas.<sup>534</sup> No mesmo ano publica-se também no reino unido, uma revisão de estudos clínicos sobre o potencial efeito terapêutico dos vários tipos de canabinóides no tratamento do cancro colorretal.<sup>535</sup>

Um estudo pré-clínico de 2008, demonstrou que tanto a ativação dos recetores CB1 como CB2 induz apoptoses nas células cancerígenas através da síntese "de novo" da ceramida. O estudo revelou que o TNF-

a funciona como ligação entre a ativação do recetor canabinóide e a produção de ceramida<sup>536</sup>. Outros estudos têm apontado na mesma direção seja nos modelos celulares como em animais: em 2012 uma equipa de investigadores da Universidade de Nápoles publicou um estudo em que demonstram as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias no intestino e mecanismos da inibição da degradação enzimática do canabinóide. Estudaram os efeitos quimo-preventivos, ação farmacológica (antioxidante e anti-inflamatório intestinal) num modelo de cancro do cólon induzido por azoximetano (AOM) em ratinhos. O tratamento AOM foi associado com crypt foci aberrante (ACF, lesões preneoplásticas), pólipos e formação de tumor. Regulação ascendente de phospho-Akt, iNOS and COX-2 e regulação descendente de caspase-3. O CBD reduziu a ACF, pólipos e tumores e contrariou a phospho-Akt induzida por AOM e alterações caspase-3. Em linhas celulares de carcinoma colorretal, o CBD protegeu o DNA de danos oxidativos e níveis aumentados de endocanabinóides diminuíram a proliferação de forma sensível em antagonistas CB1-, TRPV1- e PPAR $\gamma$ -. Foi concluído que o canabidiol exerce efeito quimo-preventivo e reduz a proliferação de células através de múltiplos mecanismos.<sup>537</sup> Em 2013, publicaram resultados prometedores no uso do CBD para tratamento deste tipo de patologia, foi demonstrado que o CBD atenua a carcinogénese do cólon e inibe a proliferação do cancro colorretal via ativação dos recetores CB1 e CB2.<sup>538</sup>

Outros estudos foram feitos com canabinóides sintéticos, por exemplo um estudo de 2013 elaborado com o 2,3-Dihidro-5-metil-3-([morfolinil]metil)pirolo(1,2,3-de)-1,4-benzoxazinil]-[1-naftaleni] metanone [WIN 55,212-2, (WIN), propôs que a ação dos canabinóides na inibição do crescimento celular RKO, HT-29 e SW480, apoptose induzida, expressão de regulação descendente da survivina, ciclina D1, recetor EGF (EGFR), VEGF, e seu recetor (VEGFR1) é inequívoca.<sup>539</sup>

Em 2013 o "Journal of Molecular Medicine" publicou um estudo com um canabinóide atípico e pouco conhecido, o O-1602, que demonstrou a inibição do crescimento do tumor do cólon induzido por colites

através de mecanismos múltiplos. No mesmo estudo mais uma vez se declara que os canabinóides tem propriedades anti-inflamatórias e anti tumorais.<sup>540</sup>

A Ciclooxygenase 2 (COX-2) é, na maioria dos CRCs sobre-regulada e é responsável pelo metabolismo do canabinóide endógeno AEA, em prostaglandinas-etanolamidas (PG-EAs). Um outro estudo determinou que a AEA induzia a morte de células de CRC nas linhas celulares HT29 e HCA7/C29 (expressoras de COX-2 moderado e alto, respetivamente). Este estudo sugere que AEA pode ser útil como agente quimopreventivo/terapêutico para o CRC, pois atinge células que são altamente pronunciadas em COX-2 e pode também ser utilizada na erradicação de células tumorais que se tornaram resistentes a apoptose.<sup>541</sup>

Uma outra investigação foi feita utilizando o CB canabigerol (CBG) um canabinóide seguro e não psicotrópico que, interage com alvos específicos envolvidos na carcinogénese. Especificamente o CBG potencialmente bloqueia o recetor transiente potencial (TRP) M8 (TRPM8), ativa os canais iónicos, bloqueia o recetor 5-hidroxitriptamina 1A (5HT1A) e inibe a retoma de endocanabinóides. Este estudo avaliou se o CBG protege contra o CCR:

O CBG promoveu apoptoses, estimulando a produção de ROS, sobre-regulou CHOP mRNA e reduziu o crescimento de células CRC. O efeito do CBG no crescimento celular foi independente dos canais de ativação TRPA1, TRPV1 e TRPV2, estes foram mais ativados por um antagonista do CB2 e imitados por outros bloqueadores de canal TRPM8, mas não por um antagonista 5-HT1A. Além disso, o efeito do CBG no crescimento celular e na expressão CHOP mRNA foi reduzido em células TRPM8 silenciadas. In vivo, o CBG inibiu o crescimento de tumores xenografos assim como a carcinogénese quimicamente induzida. O CBG impede a progressão do CRC in vivo e inibe seletivamente o crescimento de células CRC, um efeito partilhado por outros antagonistas TRPM8. CBG deveria ser considerado translacionalmente na prevenção e cura do CRC<sup>542</sup>

## **Doença de Crohn's**

Há evidências de que o consumo de cannabis entre pacientes com a doença de Crohn é alto. Em 2013 foram realizados testes de controlo aleatório usando canábis fumada para determinar se os canabinóides podem induzir a remissão da doença, embora o estudo não tenha conseguido provocar a remissão da doença obteve serias vantagens comparativamente a esteroides, com os pacientes a reportar melhoras significativas (90% no índice de atividade da doença) e também ao nível do apetite e sono, sendo que uma percentagem deixou completamente a terapia de esteroides, sem efeitos secundários negativos. É intrigante considerar que, não houve diferenças entre o grupo de controle e o placebo para os efeitos secundários relatados, comuns a vários utilizadores de canabinóides. Os pacientes não relataram nenhum tipo de síndrome de abstinência ou dependência no fim do tratamento de 8 semanas.<sup>543</sup>

A parede do tracto gastrointestinal contem todos os componentes do SEC, estudos demonstraram que a expressão destes componentes é alterada com a inflamação intestinal indicando um papel regulador no progresso da doença<sup>544</sup>. Os mecanismos de atuação ainda não estão elucidados, mas alguns modelos foram propostos para a ação dos canabinóides via mediação do CB2. O CB1 e CB1 estão localizados no epitélio do cólon e um efeito protetor do THC, via permeabilidade epitelial é concebível, como se ilustra na figura seguinte:

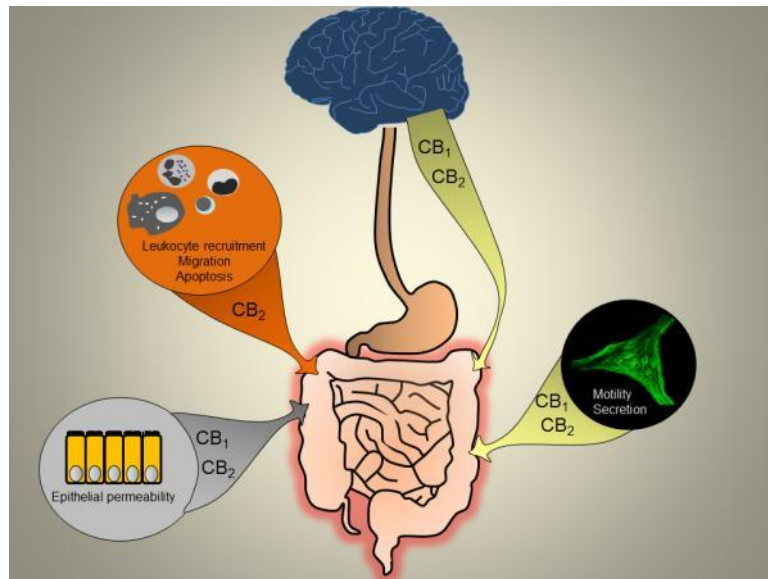


Figura – Alvos potenciais e mecanismos dos canabinóides envolvidos na melhora de doenças inflamatórias intestinais. Os Cbs atuam via recetores CB1 e CB2 para regular a permeabilidade, motilidade e secreções epiteliais (via sistema nervoso entérico), assim como a migração de leucócitos, recrutamento e apoptose. Como é o órgão com mais recetores CB1 (e também muitos CB2), o cérebro pode modular a motilidade, a sensação de dor e mal-estar assim, influenciando positivamente o processo inflamatório.<sup>545</sup>

## Doenças de pele

Existem cada vez mais estudos e relatos anedotais que demonstram uma atividade benéfica dos fitocanabinóides nas doenças de pele. Uma revisão de literatura científica publicada em 2018 concluiu que os canabinóides têm o potencial para tratar uma série de condições de pele incluindo acne vulgaris, dermatite de contacto alérgica, dermatites asteatoticas atópicas, hidradenitis suppurativa assim como Kaposi sarcoma, pruritus, psoríase, cancro de pele e manifestações cutâneas de esclerose sistémica.<sup>546</sup>

## Pruritus

A comichão (pruritus) é um sintoma comum a várias doenças

de pele, assim como um sintoma secundário de doenças graves como falha renal ou doença hepática. Ao contrário de outras sensações na pele, a comichão é controlada pelo SNC e normalmente não é tratada ou sequer descrita nos protocolos clínicos.

Sabe-se que o SEC tem um papel importante na manutenção da saúde dérmica <sup>547</sup> e já foi bem descrito o potencial terapêutico dos canabinóides nesta patologia.<sup>548</sup>

Uma revisão de literatura científica identifica pelos menos 3 testes clínicos feitos com THC para investigar a eficiência terapêutica dos Cbs. Em todos houve resposta positiva.<sup>549</sup>

Outros estudos foram efetuados para os canabinóides sintéticos HU-211 e HU-210 que mais uma vez foram concordantes.<sup>550,551</sup>

Na Polónia, uma equipe de investigadores descreveu o uso de um creme tópico infundido com Ecb para o tratamento de pruritus urémica e xeroses (secura da pele) em doentes de hemodialise, os resultados foram bastante satisfatórios atingindo níveis de sucesso de 81%.<sup>552</sup>

Revisões de literatura demonstram que alguns peritos em dermatologia defendem o uso de canabinóides, particularmente em loções tópicas.<sup>553,554</sup>

### **Hidradenitis Suppurativa (HS)**

Hidradenitis Suppurativa (HS), é uma doença de pele crónica que se manifesta através da infeção de folículos pelosos. À volta das glândulas de suor apócrinas, normalmente desenvolve-se nas axilas e regiões inguinal e anogenital. Os pacientes experimentam dor física considerável, assim como problemas psicológicos profundos. Os doentes de HS podem também ser propensos a outras complicações e doenças. No presente, os tratamentos são limitados e consistem

principalmente em antibióticos e um novo agente biológico com resultados reduzidos de até 40% em eficiência. Recentemente foi demonstrado que os canabinóides reduzem a atividade do folículo polisebáceo, provavelmente devido à ativação de arcnoiditis, lipostat, agentes anti proliferativos e anti-inflamatórios, assim como reduzem as citoquinas indutoras de inflamação.<sup>555</sup>

Uma revisão bibliográfica de 2018, relata que embora sejam só estudos pré-clínicos, os produtos à base de canabinóides têm o potencial para tratar uma variedade notável de doenças de pele que incluem: acne vulgaris, dermatite alérgica de contato, dermatite asteatotica, dermatite atópica, hidradenitis suppurativa, Kaposi sarcoma, pruritus, psoríasis, cancro de pele, manifestações e cutâneas de esclerose sistémica.<sup>556</sup>

### **Outras doenças**

Porque a dada altura se reconheceu que a urgência em publicar este documento suplantava uma descrição aprofundada de todos (os muitíssimos) mecanismos de ação e tipologias de doenças atualmente em estudo. Apresenta-se agora outras doenças conhecidas em que a canábis poderá representar uma solução ou ajuda, sem entrar em muito detalhe.

Ficam por descrever uma serie de outras doenças em os canabinóides demonstram potencial terapêutico, estas são: insónia, dependências várias, emesis, inflamação, doença obsessivo-compulsiva, esquizofrenia, doenças relacionadas com síndromes metabólicos, pânico, psicose, doença de Príon, hepatite C, caquexia, fadiga cronica e anemia<sup>557</sup>, segundo alguns autores, será um coadjuvante em virtualmente todas as doenças. Outros vão mais longe e clamam que a canábis contem nutrientes essenciais e que deve ser consumida

diariamente sob a forma de alimento fresco, preferencialmente sumo, como forma de prevenir doenças.<sup>558</sup> Como tem sido descrito, todos os fitocannabinóides parecem ter propriedades benéficas, sobretudo quando consumidos em conjunto, por isso a introdução de canábis na dieta alimentar pode ter um efeito preventivo para muitas doenças.

### **Asma**

Os primeiros estudos que relacionam a canábis com broncodilatação e controle da asma remontam aos anos de 1970.<sup>559, 560, 561, 562</sup> Não obstante a investigação não ter avançado, alguns pacientes continuam a referir melhoras nos sintomas. Esta é também outra patologia para a qual o uso de cannabinóides foi historicamente reconhecido.

### **Hipertensão**

É uma das doenças mais comuns nos países desenvolvidos, podendo levar a enfartes e doença cardíaca. A pesquisa científica emergente demonstra que o SEC joga um papel importante na regulação da pressão sanguínea embora o seu mecanismo ainda não seja conhecido.<sup>563</sup>

Foi demonstrado em estudos animais que os Ecbs suprimem efetivamente as contrações cardíacas e podem normalizar a pressão sanguínea. (Ibid) Não obstante e como foi descrito anteriormente, os efeitos da intoxicação aguda por THC são caracterizados por um aumento moderado do batimento cardíaco e da pressão sanguínea. Apesar disto, a tolerância completa desenvolve-se rapidamente e os riscos para a saúde parecem mínimos.<sup>564</sup>

### **Glaucoma**

É uma das principais causas de cegueira. É uma patologia que pode produzir danos no nervo ótico e que resulta na perda de visão, este dano é causado por pressões intraoculares anormais. Atualmente pesquisa sugere que os cannabinóides podem ser um meio efetivo de tratamento desta condição.

O mecanismo de atuação dos canabinóides no olho humano não é totalmente conhecido. Até ao presente, o efeito dos canabinóides na diminuição da Pressão Intraocular (PI) era assumido como sendo produzido através da mediação do SNC. Estudos envolvendo a aplicação tópica do canabinóide<sup>565</sup>,<sup>566</sup> mostraram uma diferença grande entre os pacientes tratados e não tratados sugerindo assim uma ação local. Estas experiências<sup>567</sup> revelaram evidencias que apontam na mesma direção: o principal local de ação dos canabinóides no PI não é o SNC.<sup>568</sup>

Num estudo, os autores confirmam o papel do MAGL no metabolismo ocular 2-AG e nas espécies lipídicas relacionadas e que o 2-AG endógeno tem potencial para ser utilizado para reduzir a PI<sup>569</sup>

É importante mencionar que embora o mecanismo de ação não seja conhecido, as evidencias amontoam-se e torna-se claro que os canabinóides potencialmente um tratamento efetivo para o Glaucoma.

### **SIDA e apetite**

A SIDA é comumente acompanhada de sintomas diarreicos, perda de peso, apetite e envelhecimento, além de alterar a disposição, a performance cognitiva e sono. Estudos demonstraram que por ingestão ou inalação, os canabinóides melhoram a qualidade de vida e doentes de SIDA promovendo o apetite e aumento de peso.<sup>570</sup>

Estudos de 21-51 dias, demonstraram que tanto a ingestão como inalação de cannabis se mostraram efetivos, seguros e bem tolerados<sup>571</sup>. Outros estudos usaram o canabinóide sintético dronabinol, que foi aprovado como estimulante do apetite e foi sujeito a todos os ensaios clínicos pelos quais passa qualquer medicamento<sup>572</sup>. Foi referido também que quando comparados o canabinóide sintético com o THC e apesar do efeito semelhante, o THC parece ser mais seguro tendo a preferência dos doentes. (**mesma referencia acima penultima**)

### **Diabetes**

É um grupo de doenças autoimunes caracterizada por deficiências na secreção de insulina resultando em hiperglicemia, há dos dois tipos

primários de diabetes (I e II); um em que os indivíduos não são capazes de produzir insulina e necessitam de medicação para a sobrevivência e outro menos sério que pode ser controlado por alterações na dieta alimentar. A doença pode levar á cegueira, falha renal, danos nos nervos, endurecimento de artérias e morte.

Estudos observacionais e pré-clínicos indicam que os canabinóides são inversamente associados aos diabetes.<sup>573</sup> e podem modificar a progressão da doença.<sup>574-575</sup> Um estudo de 2006 descreveu que 5mg por dia de CBD reduziram a incidência de diabetes em ratinhos (86% contra 30%).<sup>576</sup> Numa outra experiência, os investigadores notaram que enquanto no grupo de controle todos os ratinhos desenvolveram diabetes em média em 17 semanas, no grupo tratado com CBD 60% permaneceu sem diabetes até á 26ª semana. (Ibid)

Um estudo de 2013 para avaliar a tetrahydrocannabinol (THCV) em ratinhos obesos geneticamente modificados demonstrou vários efeitos benéficos, incluindo; intolerância reduzida á glucose, melhoria na tolerância de glucose, níveis hepáticos de triglicerídeos melhorados e aumento da sensibilidade á insulina. Os autores concluíram que a THCV pode ser útil no tratamento de síndrome metabólica e/ou diabetes de tipo II, seja por si só, seja em combinação com outros fármacos.<sup>577</sup>

O jornal americano de patologia, publicou um estudo do Medical College of Virginia onde foi verificado que ratos tratados com o CBD por períodos entre uma e quatro semanas experimentaram uma proteção significativa da retinopatia diabética.(uma das principais causas de cegueira em adultos.<sup>578</sup> Outros estudos pré-clínicos demonstraram que a administração de canabinóides reduz a alodinia táctil derivada da diabetes<sup>579</sup> ,<sup>580</sup> e também sintomas de cardiomiopatia.<sup>581</sup>

Dados obtidos em RCTs com placebo, replicaram os resultados pré-clínicos. Por exemplo, em 2015, um estudo demonstrou que extratos de cannabis em bruto, administrados por via de um vaporizador, reduziram de forma significativa a neuropatia periférica diabética,

demonstrando uma relação dose-dependente em pacientes com dor refrataria ao tratamento.<sup>582</sup>

### **Incontinência**

Doença definida por perda do controle da bexiga devida a vários fatores biológicos, incluindo fraqueza muscular e inflamação. Dois estudos realizados no RU concluíram que os extratos naturais da planta canábica melhoraram a incontinência em doentes de ES, sendo que eram seguros e efetivos.<sup>583, 584,</sup>

Vários outros estudos em humanos demonstram que os canabinóides poderão representar pelo menos uma terapia coadjuvante aquelas existentes.<sup>585, 586, 587</sup>

### **Migraine**

É uma síndrome de dor de cabeça recorrente que pode persistir até 72 horas. Suspeita-se que o SEC tenha um papel significativo na fisiopatologia desta doença.<sup>588, 589, 590</sup> Vários estudos identificaram diferenças no funcionamento do SEC e produção de Ecbs em doentes versus grupos de controle.<sup>591, 592, 593, 594</sup>

Existem registros de uso milenar, revisões bibliográficas, casos estudo e autorrelatos suficientes para poder afirmar que a canábica pode ajudar na sintomatologia desta doença.<sup>595, 596, 597, 598, 599</sup>

Um estudo retrospectivo em 121 adultos relatou que as dores de cabeça diminuíram de 10.4 para 4.6 com o uso da planta por inalação e muitos pacientes descreveram que a canábica eliminou o início da migraine.<sup>600</sup>

Um estudo clínico apresentado ao congresso de neurologia europeu, relatou que a administração de extratos canabinóides resultou numa diminuição da frequência da doença numa coorte de 79 doentes crónicos.<sup>601</sup>

### **Apneia do sono**

Uma patologia caracterizada por interrupções na respiração durante o sono, está associada com um número de desordens fisiológicas que incluem, fadiga, dores de cabeça, hipertensão, arritmias e isquemia. Frequentemente passa sem ser diagnosticada.

Foram efetuados pelo menos dois estudos com canabinóides sintéticos que descreveram efeitos significativos no tratamento da apneia do sono em animais.<sup>602,603</sup> Um outro estudo em enquadramento clínico, também concluiu que os canabinóides podem representar uma terapia viável ou adjunta no tratamento desta doença.<sup>604</sup> Um RTC com 73 pacientes também descreveu uma redução de sintomatologia e melhorou a qualidade de sono.<sup>605</sup>

Uma revisão de literatura feita em 2017 sugere que os canabinóides podem melhorar a apneia do sono devido aos seus efeitos mitigadores da apneia mediada por serotonina.<sup>606</sup>

### **Perspetivas futuras**

Como foi referido logo no início deste capítulo, esta análise, não pretendeu de forma alguma ser completa, nem extensiva ou minuciosa. Os factos são apresentados apenas para demonstrar que a planta canábica contém uma série de compostos que são maioritariamente benéficos e preventivos de muitas doenças. De facto, uma das principais dificuldades da investigação, residiu na quantidade de informação disponível, muitos dos artigos citados, já tiveram seguimentos pelas mesmas equipas de investigação que resultaram na publicação de novos estudos mais completos do que os aqui apresentados. Atualmente há uma série de ensaios clínicos em execução e planeados para várias doenças, estão a surgir cada vez mais iniciativas de pesquisa á medida que o poder político-legislativo as começa a autorizar. Podemos constatar ao longo do texto que os artigos mais recentes, alguns dos

quais de 2019 (data deste texto), vêm confirmar relatos milenares. Isto significa que objetivamente existem dados mais robustos sobre o potencial terapêutico da cannabis e seus fitocannabinóides, do que sobre a esmagadora maioria dos medicamentos em uso presente. Como tal, o potencial e eficiência terapêuticos desta planta são claramente indiscutíveis. Quando associadas, uma baixa toxicidade e um alto potencial terapêutico, compreendemos que o uso recreativo não pode representar um problema social. Como vimos acima, muitos dos consumidores considerados recreativos, são de facto, em conhecimento de causa ou não, utilizadores medicinais. Além disso, o consumo da planta não tem de ser fumado nem as espécies têm de ser ricas em THCA, alias a planta quando consumida em cru, mesmo contendo THCA, não produz efeitos psicotrópicos, apenas um cocktail de fitoquímicos altamente benéficos para a saúde. Proibir esta forma de consumo além de inconstitucional, vai claramente contra os direitos humanos.

Devido á distribuição e importância do SEC no corpo humano, parece incompreensível que a investigação de uma planta com propriedades tão peculiares, não ocupe a primeira pagina dos jornais e revistas populares e não esteja na linha da frente em cursos, investigações universitárias e em instituições de investigação e de solidariedade social. Resulta óbvio que o estigma implementado nos anos de 1930 ainda hoje consegue travar o avanço da ciência, não obstante, é evidente que a continuação da investigação científica e os constantes resultados animadores e convergentes de estudos de universidades e instituições de renome mundial, a par da pressão cada vez maior de muitas associações de doentes e suas famílias, irão determinar mudanças radicais nas políticas futuras e na forma como se fazem a medicina e farmacologia em geral.

## **Outros usos para a planta cannabis**

Como vimos logo na análise histórica da planta, a cannabis é uma planta com numerosas utilizações e propriedades. Neste capítulo, faz-se uma observação breve de outros usos não clínicos, porque se julga ser importante para fundamentar os objetivos deste trabalho. Também aqui uma análise aprofundada tornaria este documento demasiadamente longo pois existem centenas de estudos referentes a quimiotipos bastante variados e milhares de estudos realizados em dezenas de países, só na base de dados da Pubmed foram encontrados 476 artigos sobre o valor nutricional das sementes de cannabis.<sup>607</sup> O valor nutricional e as potencialidades para usos industriais diversos associados á sustentabilidade das culturas, tornam ainda mais evidente a necessidade de legalizar a planta e de acabar com o estigma relacionado com a sua produção e uso. Existem dezenas de milhares de usos positivos para a planta cannabis, tantos que é de fato irracional proibir ou restringir o seu uso baseando-se na propaganda do início do século passado ou em associações estatísticas pouco credíveis cujos estudos de base remontam aos anos de 1960, altura em que ainda nem sequer se conhecia o princípio ativo da planta e muito menos o THC. A lei de liberdade religiosa deveria necessariamente permitir o consumo aos crentes e o consumo recreativo que, de qualquer modo já existe é praticamente, como provado ao longo deste documento, inofensivo em termos de impacto social.

### **Uso Industrial**

Cannabis e outras plantas da mesma família produzem uma fibra extremamente forte que é usada em muitas indústrias principalmente cordas, tecidos e papel.

Como já vimos no primeiro capítulo, no início do século XX a cannabis era utilizada numa quantidade enorme de indústrias direta ou indiretamente. Desde o chassi do veículo da Ford até fardas e roupas, a planta era e é utilizada em numerosas indústrias e poderia ser, ou ter sido, ou seguramente será, a alternativa ecológica aos óleos alimentares, produção de proteínas, plásticos e fibras sintéticas.

Curiosamente, como vimos quando foi proibida a planta estava posicionada para ser a base de uma indústria de triliões de dólares.

## **SUSTENTABILIDADE**

Atualmente sabe-se que o uso da canábis no fabrico de produtos industrializados em geral, é uma alternativa ecológica emergente. São conhecidos pelo menos 25 000 usos industriais<sup>608</sup> para esta planta, com muito benefícios em termos de sustentabilidade e custo quando comparado com outras culturas para os mesmos fins<sup>609,610</sup>

Um estudo realizado pela indústria do papel conseguiu provar que numa mesma área e no mesmo período de tempo, é possível produzir até 3 vezes mais papel de cannabis do que na mesma área de produção de papel de árvores.<sup>611</sup>

Da semente extrai-se um óleo que pode ser usado como óleo alimentar e é muito usado nas indústrias de cosméticos como base para cremes, champô, óleos hidratantes, etc., na indústria mecânica para vernizes, lubrificantes, combustíveis, tintas e outros, bem como para a alimentação e nutrição humana e animal, temperos, margarina, flocos de cereais, snacks e outros<sup>612</sup>. Na área dos biocombustíveis procuram-se culturas de alto rendimento de energia e baixo impacto ambiental, a produção de etanol é possível a partir de toda a planta de canábis e o biodiesel pode ser produzido a partir do óleo das sementes.



Figura – Alguns produtos derivados de canábis<sup>613</sup>

Hoje em dia a ciência evoluiu e a transformação da canábis em produtos de consumo industriais aumentou exponencialmente, sobretudo nos países onde foi legalizada. Neste momento produzem—

se e comercializam-se milhares de produtos derivados da canábis, entre os quais claro, os medicamentos.

Referem-se agora alguns exemplos:

O plástico é atualmente uma das principais causas de poluição e exemplo de uma economia perturbada em termos de relação com o ambiente, a sociedade humana tem-se comportado de forma psicótica na sua relação com a natureza de tal forma que, apenas hoje em dia se debate a “proibição do plástico” porque se parece ter chegado á conclusão que de uma forma indireta o plástico é mais nocivo para a sociedade, natureza e saúde humana do que a planta canábis. O problema foi já identificado há décadas, mas as cautelas aconselhadas pelos cientistas, não puseram em causa a determinação política de manter o sobre utilizar de um produto tão problemático. Ao contrário esta planta pode produzir substitutos do plástico com numerosas vantagens em relação ao plástico tradicional:

Quando feito com polímeros biodegradáveis, é totalmente reciclável e biodegradável, o que significa que pode dar origem a um produto sustentável em detrimento do plástico problemático. É versátil, resistente e leve, a sua resistência torna-o atrativo para muitas indústrias: embalagens, construção e automóvel, estão todas a olhar para o plástico de canábis como alternativa sustentável. Poderá também ser usada na aeronáutica devido ao seu baixo peso.

A canábis absorve até 3 vez mais carbono do que as árvores, nas suas 12 a 14 semanas de crescimento. A produção de plástico a partir da canábis necessita de menos 20 a 45% da energia necessária para o produzir a partir de combustíveis fósseis. Se combinarmos a quantidade de carbono absorvida com a poupada durante a produção, temos uma poupança de 70% nas emissões de carbono. O processo de produção de plástico a partir da canábis é fácil e tem um custo baixo.<sup>614</sup> Isto torna esta planta na primeira alternativa da solução de mais um problema social: o plástico.

O cimento de canábis (hempcrete), é um material eficiente, não-tóxico

e resistente ao mofo, usado como isolamento térmico, para fazer pisos, tetos e paredes. O hempcrete é feito da mistura de canábis humedecida com um aglutinante de cal. A fibra interior dos caules de canábis é misturada com calcário em pó e água por alguns minutos, até obter uma pasta consistente. As fibras funcionam bem como material de construção porque são leves e ao mesmo tempo resistentes, oferecendo excelente regulação térmica e de humidade. Os primeiros registos de uso deste tipo de materiais datam do século VI, quando o material foi encontrado em pilares de pontes na França. Como material natural, não é tóxico, nem há emissão de gases tóxicos no fabrico, não utiliza solventes, é respirável, tem alta durabilidade, é resistente ao fogo, sustentável, ótimo isolante, forte e leve.<sup>615</sup>

Dos principais produtos, atualmente com maior valor de mercado destacam-se os óleos e extratos de CBD que segundo o “Hemp Business Journal” crescerá de 2015 a 2020, 700%.<sup>616</sup> Atingindo um valor de mercado estimado em 16 biliões de dólares até 2025.<sup>617</sup>

Roupa e adereços produzidos em canábis sempre foram produtos de grande consumo cuja produção só diminuiu após a proibição. Não obstante, com a liberalização da produção de espécies do tipo CBD, este mercado está a emergir novamente com as roupas e acessórios de canábis a atingirem um segmento de mercado significativo.

Um estudo de 2005 do Instituto Ambiental de Estocolmo, avaliou o impacto ambiental de 3 fibras: poliéster, algodão e canábis, concluindo que a canábis consome cerca de 3 vezes menos água que o algodão e necessita de uma toma energética dez vezes inferior ao poliéster para o fabrico da fibra têxtil. Sendo o algodão a planta com a maior e a canábis a com menor “pegada ecológica”. A canábis foi descrita como requerendo pouca manutenção, com pouca necessidade de produtos agroquímicos, sem necessidade de pesticidas e com a vantagem de absorver poluentes do solo. Em comparação o algodão, apesar da área de cultivo pequena que ocupa, utiliza cerca de 35% do total mundial de pesticidas agrários.<sup>618</sup>

Na figura abaixo resumem-se alguns dos milhares de usos industriais

possíveis para a planta canábis:

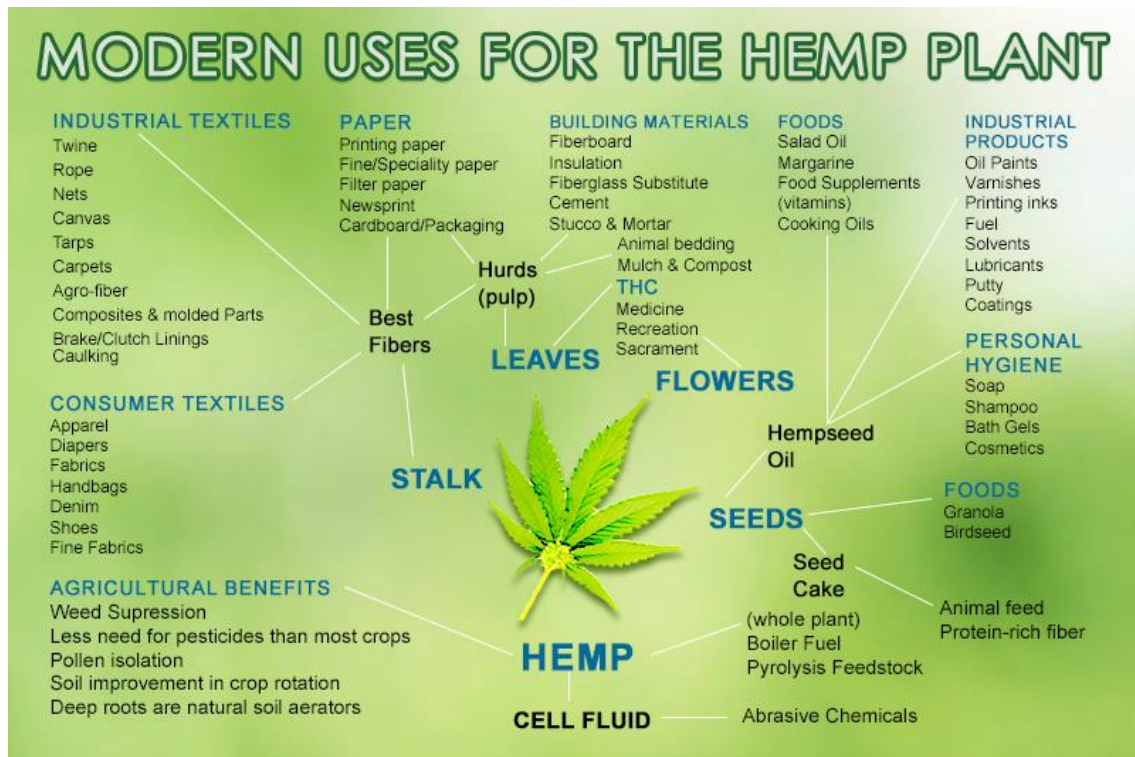


Figura – Ilustrativo de alguns dos muitos usos para a planta canábis<sup>619</sup>

Mais uma vez, a planta canábis parece estar em perfeita simbiose com a humanidade, sendo a única planta conhecida capaz de providenciar tantos usos essenciais, ela dá alimento, abrigo, combustível, roupa, papel, mobiliário, produtos de consumo e conforto, de higiene, medicamentos e diversão. Ressalta óbvio que também para a produção de produtos alimentares e industriais, a proibição criou um estigma que impede o desenvolvimento económico e social.

Como em todos os outros temas, não se faz aqui uma análise profunda de todos os usos possíveis, benefícios e potencialidades da planta mas, analisam-se agora apenas alguns destes benefícios e usos em maior detalhe, isto acontece pelas razões já apontadas mas também porque por esta altura já começa a ser óbvio que o objetivo da dissertação está provado.

## Alimentação Humana

Um dos maiores usos para esta planta, como já referido sempre foi e é a alimentação humana, as sementes têm um valor proteico maior que a soja, proporcionando também uma quantidade de nutrientes essenciais dignos do nome de superalimento. Comparativamente a outros produtos vegetais, a planta canábica sobressai claramente pelo alto teor de proteínas ricas em aminoácidos essenciais, com um equilíbrio perfeito entre ómega 3 e ómega 6, baixo teor de gorduras saturadas e uma quantidade impressionante de vitaminas e minerais essenciais para a saúde humana.

São de seguida apresentados valores nutricionais típicos que se referem a um determinado produto de mercado, sendo que estes variam em função do fenótipo da planta utilizada e das condições de produção (clima, solo etc.).

### Typical amino acid profiles (%) of hemp and other proteins

Amino acid	Potato (2%)	Wheat (14%)	Maize (11%)	Rice (9%)	Soy bean (32%)	Hempseed (25%)	Rapeseed (23%)	Egg white (13%)	Whey powder (13%)
Alanine	0.09	0.50	0.72	0.56	1.39	1.28	1.05	0.83	0.61
Arginine	0.10	0.61	0.40	0.62	2.14	3.10	1.49	0.68	0.39
Aspartic acid	0.34	0.69	0.60	0.86	3.62	2.78	1.82	1.23	1.49
Cystine	0.02	0.28	0.15	0.10	0.54	0.41	0.39	0.29	0.17
Glutamic acid	0.37	4.00	1.80	1.68	5.89	4.57	4.41	1.67	2.40
Glycine	0.10	0.71	0.35	0.47	1.29	1.14	1.28	0.50	0.29
Histidine*	0.03	0.27	0.26	0.19	0.76	0.71	0.72	0.28	0.29
Isoleucine*	0.08	0.53	0.35	0.35	1.62	0.98	1.00	0.74	0.85
Leucine*	0.11	0.90	1.19	0.71	2.58	1.72	1.80	1.08	1.40
Lysine*	0.10	0.37	0.33	0.31	1.73	1.03	1.49	0.74	1.15
Methionine*	0.02	0.22	0.18	0.17	0.53	0.58	0.46	0.47	0.23
Phenylalanine*	0.08	0.63	0.46	0.43	1.78	1.17	1.05	0.76	0.49
Proline	0.09	1.53	0.85	0.40	1.65	1.15	1.59	0.50	0.43
Serine	0.08	0.70	0.47	0.48	1.54	1.27	1.10	0.92	0.64
Threonine*	0.07	0.42	0.34	0.34	1.35	0.88	1.13	0.58	1.02
Tryptophan*	0.02	0.51	0.04	0.09	0.41	0.20	0.31	0.20	0.25
Tyrosine	0.06	0.40	0.36	0.33	1.14	0.86	0.69	0.46	0.47
Valine*	0.10	0.61	0.46	0.51	1.60	1.28	1.26	0.98	0.91

Individual amino acid values for each food is given in grams per 100 g. Essential amino acids are indicated by an asterisk (\*).

Tabela – Comparação do perfil alimentar das sementes de canábica, em termos de aminoácidos essenciais. [Referencia igual para as 3 tabelas.](#)<sup>620</sup>



ainda uma fonte excelente de antioxidantes, essenciais para o metabolismo humano. Flores, sementes, raízes e folhas, tudo se pode consumir. Como foi referido, durante milénios a humanidade comeu cânabis e agora vê-se privada de um dos seus elementos nutricionais mais completos, que consequências terá isto na saúde humana? A forma de alimento tem o potencial de prevenir doenças, como alias frutas e outros vegetais, é inumano proibir o seu consumo alimentar.

Da planta inteira podem-se fazer sumos, das sementes e derivados toda uma vasta gama de produtos alimentares que vão desde snacks a suplementos nutricionais, massas, farinhas, saladas, sopas, bolos, etc. A proteína da semente de cânabis pode facilmente substituir-se á da soja e proporcionar todos os nutrientes essenciais a indivíduos veganos. É uma fonte nutricional completa e sustentável.

As folhas, como em outros vegetais, estão carregadas de nutrientes e podem ser usadas em saladas pois tem um sabor bastante agradável, semelhante ao da rúcula.

O Dr. William Courtney, médico especialista em tratamentos com canabinóides, afirma que um copo de sumo de cânabis por dia ajuda a prevenir uma serie de doenças e que isso deveria fazer parte dos hábitos alimentares da maioria das pessoas, pois esta é uma forma natural e não psicotrópica de consumir canabinóides e obter todos os seus benefícios sem nenhum dos supostos problemas associados.<sup>621</sup>

Para além do facto de que a planta cânabis é tecnicamente um vegetal com os mesmo nutrientes de outros vegetais folhudos (como fibras, ferro e cálcio) está também carregada de canabinóides que são exclusivos desta espécie. O sumo de cânabis é nutricionalmente denso e não tem efeitos psicoativos mesmo que a planta contenha THCA que como vimos tem de ser aquecido para se transformar em THC. Deste modo, podem-se consumir doses elevadas de canabinóides recolhendo todos os seus benefícios clínicos sem efeitos psicotrópicos. O que poderá significar uma forma diferente de tratamento clínicos baseados neste suplemento alimentar.<sup>622</sup>

Um dos muitos estudos realizados recentemente, conclui que o valor nutricional proteico e comercial do canábis era potencialmente capaz de efeitos benéficos muito significativos.<sup>623</sup>

### **Alimentação Animal**

Além da alimentação humana, a canábis tem ainda a capacidade de alimentar animais de consumo humano, como gado e aves. Um estudo realizado com o objetivo de determinar se galinhas poedeiras alimentadas com sementes de canábis eram mais produtivas, concluiu que sim: a quantidade e qualidade dos ovos foi melhor.<sup>624</sup>

### **Usos Recreativos**

A questão do uso recreativo é de primordial importância para se compreender a psicologia social da proibição. O direito ao consumo de vegetais seja de que forma for, parece ter uma exceção precisamente na planta mais importante e o estigma de “drogado”, continua a assombrar consumidores de canábis totalmente integrados socialmente e inofensivos para os seus ofensores.

Segundo a OMS cerca de 147 milhões de pessoas consomem canábis em todo o mundo. É a considerada a droga ilícita mais cultivada e consumida em todo o mundo.<sup>625</sup> Em Portugal existem mais de meio milhão de consumidores regulares,<sup>626</sup> o que significa oficialmente algo á volta dos 5%, o uso de canábis vem associado a uma estigmatização social de meio milhão de pessoas em Portugal.

A maioria dos consumidores são não problemáticos e são perfeitamente adaptados á sociedade, apesar de haver pessoas que tendem a orgulhar-se do quebrar da regra e exagerar as suas experiências pessoais. A maioria das vezes o seu interesse deve-se ao fato de ser uma substância proibida e não a substância em si. Como vimos no capítulo de psicologia social, os comportamentos desviantes destes indivíduos normalmente precedem o consumo de canábis. Alguns estudos associam problemas como abandono escolar ao uso de canábis, a verdade é que o abandono escolar é o quebrar de uma regra,

nos países onde a canábica foi legalizada o abandono escolar não aumentou, nem aumentou o consumo entre adolescentes. Por outro lado, como vimos anteriormente o consumo de canábica é mais alto entre a população estudantil universitária do que em qualquer outro setor da sociedade o que poderia levar por ajuste estatístico, a dizer que a canábica estimula o gosto pelo estudo uma vez que a maioria dos estudantes universitários de Lisboa já consumiu a planta, além disso, redes organizadas de traficantes e consumidores não assumidos, preferem o quadro vigente onde podem passar despercebidos e faturar consideravelmente do comércio ilícito. Mesmo alguns denominados ativistas canábicos, parecem estar ou pelo menos fingir estar de acordo com algumas restrições logo que estas não ponham em causa os seus interesses pessoais, como aliás é perfeitamente normativo quando se refere canábica.

Hoje em dia, basta sair à noite para ver milhares de jovens a consumir despreocupadamente canábica em público, a aceitação deste comportamento entre as subculturas é tão normal que passa despercebido aos não consumidores porque simplesmente não está associado a comportamentos extremos, muito pelo contrário, o uso é associado a uma maior sociabilidade e relaxamento, confirmando que o uso recreativo de canábica é praticamente inócuo (senão mesmo benéfico) para a sociedade. Curiosamente, num estado como o Colorado onde a canábica é perfeitamente legal, não se vê o tipo de ostentação pública do consumo que se vê em países como Grécia, Portugal, Espanha e Itália onde o consumo em público, embora não legal, é tolerado criando assim um paradoxo que já deveria ter levado a um debate mais sério, uma vez que não há qualquer justificação racional para manter a proibição.

### **Usos Religiosos e Rituais**

Como vimos a planta canábica foi usada em rituais durante milénios, ainda hoje algumas religiões usam canábica como “erva divina” e a consideram uma dádiva divina. Praticamente todas as religiões usaram a planta em contextos espirituais ou curativos.<sup>627</sup>

As diferentes religiões têm hoje em dia visões diferentes do uso de cannabis, na história, algumas religiões usaram canábis como um enteogenico, particularmente no subcontinente Indiano onde ainda hoje a tradição continua de um modo limitado através do Bhang, uma mistura de folhas frescas e flores de canábis moídas até formar uma pasta. Juntamente com outras especiarias o bhang é utilizado para fazer uma bebida chamada Bhagi Ki Thandai ou, a pasta é transformada em bolas chamadas bhang golis. Utilizada na Índia, no Bangladeche, e noutros países como parte de festivais religiosos, há mais de 3000 anos, usa-se ainda hoje num festival chamado Holi.<sup>628</sup>

Na Jamaica existe uma religião chamada Rastafári que considera a planta essencial para a prática da religiosa. A ideologia baseia-se na eliminação de todo o materialismo e opressão e considera que a canábis eleva a consciência, aumentar o prazer de viver, relaxa e elimina as energias negativas. Acreditam que a canábis aproxima o ser humano do seu criador Jah. No final do século passado o uso da planta foi submetido a debate, após uma serie de processos legais que, culminaram numa lei em 1993 denominada Restauração da liberdade religiosa, sendo assim o uso de canábis para fins espirituais permitido nos EUA.<sup>629</sup>

Um dos exemplos mais antigos do uso de cannabis na religião é o taoísmo que se remonta ao século IV a.c., a filosofia fundamental era a harmonia e equilíbrio de todo o universo. Textos antigos taoistas mencionam o uso de cannabis como incenso em rituais, onde era usada para eliminar o desejo egoísta e alcançar um estado de naturalidade. Também se acreditava podia potenciar a adivinhação, ou para comunicar com espíritos, tanto bons como maus.<sup>630</sup>

Atualmente existem outros movimentos religiosos que incluem: Ministério do THC, Templo 420, o Ministério da Fé Verde, Canteismo, a Assembleia da Cannabis, a Igreja do Universo, a Igreja da Marijuana Livre de Honolulu, a Primeira Igreja de Cannabis, entre outros. Em 20de Abril de 2017 foi criada em Denver nos EUA, a Igreja Internacional de canábis, por uma organização sem fins lucrativos.<sup>631</sup>

## Legislação

À altura da escrita deste documento, existem pelo menos quatro países e vários estados americanos que legalizaram a planta para qualquer fim. Não obstante a falta de definição legal ou mesmo ilegalidade da canábida em muitos países do mundo, ela é consumida e tolerada na maioria.

O panorama legislativo mundial em relação ao uso de cannabis é ilustrado na figura seguinte:

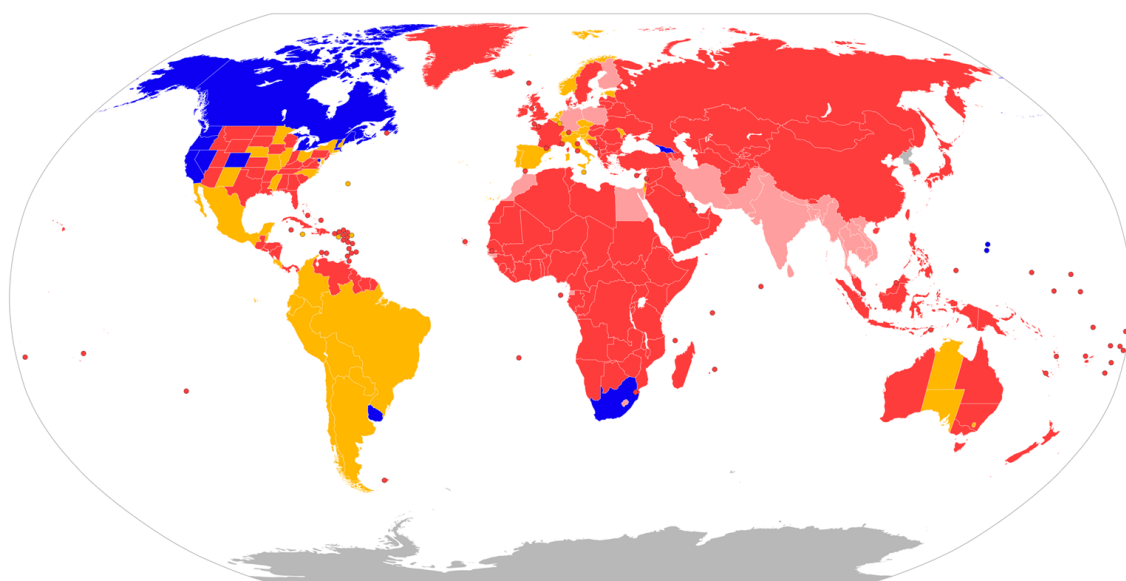


Figura - Lista de países onde o uso de cannabis é permitido ou descriminalizado. ■ Legal ■ Ilegal mas descriminalizada ■ Ilegal mas a lei normalmente não é aplicada ■ Ilegal <sup>632</sup>

O quadro legislativo atual em Portugal não criminaliza a posse e consumo de pequenas quantidades de cannabis e recentemente foi alvo de alterações no sentido de permitir o acesso de forma muito restrita ao uso para tratamentos médicos, mas proíbe a produção e distribuição o que na prática deixa o consumidor recreativo numa situação paradoxal. Por um lado, pode consumir algo que não é sujeito a nenhum tipo de controle de qualidade ou de potência, mas na prática não pode comprar pois o ato de venda é ilícito. Para os doentes o custo exacerbado das preparações farmacêuticas é injustificado e o auto-

cultivo não é permitido sem justificção válida. Esta situação não traz benefícios para doentes, consumidores nem para o país, é inequivocamente ilógica.

A lei beneficia o traficante e o especulador, uma vez que os consumidores já não se sentem inseguros com a posse e por isso compram como se fosse legal, mas são prejudicados pela falta de qualidade e escolha, além claro, dos preços e falta de qualidade que muitos traficantes têm para oferecer. A somar-se a isto, a ilegalidade da substância implica que os locais onde se vende canábis sejam muitas vezes os mesmos onde se vendem outras substâncias com potencial tóxico e perigosidade muito maior, isto pode servir de chamariz para aliciar sobretudo, jovens e populações mais vulneráveis.

Para os doentes cria dificuldades injustas de acesso, dado que os especuladores da indústria da saúde, em conjunto com a falta de informação e dificuldade de acesso aos licenciamentos de produtos, estão a criar um monopólio de produtos isolados e sintéticos a preços inflacionados, produtos estes que, em muitos casos, poderiam ser produzidos em casa sem grandes problemas ou, serem adquiridos com controle de qualidade e a custos consideravelmente reduzidos.

Infelizmente, a ignorância atinge também uma parte considerável dos profissionais e técnicos de saúde que se opõe veemente á legalização, independentemente dos benefícios terapêuticos mais que comprovados aos longo dos milénios. Muitos clínicos afirmam que ainda não há provas da segurança dos canabinóides porque ainda não foram aprovados pelas entidades competentes, ora como vimos atrás, não só as entidades competentes já legalizaram alguns medicamentos e o nível de toxicidade é descrito no próprio folheto dos medicamentos, é inequivocamente baixo, como a vontade dos doentes e suas famílias é de respeitar, porque o bem-estar é um direito humano universal.

Não obstante, a legislação atual prevê processos que, não sendo de crime, obrigam muitas pessoas a recorrer a programas de "desintoxicação" quando não estão intoxicados e muitos estão apenas medicados. Além dos gastos na repressão, isto é, com a polícia e

sistema judicial, existe ainda o sistema medico que também comporta um custo considerável para o estado e para as vítimas desta lei. Estes dados acabam depois sendo processados como despesas de saúde e acabam em publicações e relatórios que não podem ser senão sensacionalistas, uma vez que a existência destes números é baseada numa lei e não na procura do “doente” dos “centros de apoio”. Em adição, um mercado paralelo no valor de centenas de milhões de euros, atrai necessariamente criminalidade e não é benéfico para o estado, nem para os contribuintes, nem justo para com uma percentagem considerável dos cidadãos que consome regularmente canábis de forma recreativa e não problemática.

### **Inconstitucionalidade da legislação atual.**

O direito ao bem-estar está consagrado na constituição Portuguesa pelo que a proibição é também inconstitucional. No artigo primeiro, é definido que: “Portugal é uma República soberana, baseada na dignidade da pessoa humana e na vontade popular e empenhada na construção de uma sociedade livre, justa e solidária”. Ora, a proibição nunca foi submetida a referendo e portanto, não representa a vontade popular, a discriminação de uma pessoa que em consciência ou por necessidade consome canábis, é um atentado à dignidade humana. O desrespeito da vontade de uma quantidade considerável da população, a proibição de uma planta que é um alimento poderoso, a injustiça de se permitir a interesses económicos produzir o que o cidadão não pode e o preço que é imposto aos doentes que necessitam de canabinóides, está claramente em desacordo com os princípios fundamentais da constituição da republica portuguesa que se descreve como empenhada na construção de uma sociedade livre, justa e solidária.

No artigo segundo está escrito: “(...)no respeito e na garantia de efetivação dos direitos e liberdades fundamentais e na separação e interdependência de poderes, visando a realização da democracia económica, social e cultural e o aprofundamento da democracia participativa.” é, portanto, obrigação, permitir as vantagens económicas e sociais relacionadas com a produção e consumo de

canábis.

No artigo sétimo, ponto 3, está escrito: "Portugal reconhece o direito dos povos à autodeterminação e independência e ao desenvolvimento, bem como o direito à insurreição contra todas as formas de opressão." Ressalta que a proibição da produção e consumo de canábis, sem validade científica, económica ou social, é claramente uma forma de opressão, contra a qual é permitido o direito de insurreição.

No artigo nono, descrevem-se tarefas fundamentais do Estado:

"Garantir os direitos e liberdades fundamentais e o respeito pelos princípios do Estado de direito democrático;" A produção e consumo de canábis, pelo menos para uso próprio, são direitos e liberdades fundamentais para uma quantidade significativa da população.

"Defender a democracia política, assegurar e incentivar a participação democrática dos cidadãos na resolução dos problemas nacionais;" Neste trabalho, verifica-se a contribuição de um cidadão para a resolução de um problema nacional, legitimando esta afirmação de forma científica e inequívoca.

"Promover o bem-estar e a qualidade de vida do povo e a igualdade real entre os portugueses, bem como a efetivação dos direitos económicos, sociais, culturais e ambientais, mediante a transformação e modernização das estruturas económicas e sociais;" os avanços científicos vieram demonstrar um potencial económico indiscutível e uma alternativa ambientalmente sustentável a muitas culturas atualmente problemáticas, além disso, a canábis faz parte da cultura nacional e está intrinsecamente ligada a períodos históricos importantes, como por exemplo os descobrimentos. Igualdade também significa que se alguém pode produzir canábis em território nacional para obter lucro (que pela lei seria tráfico internacional) então é totalmente consagrado o direito à igualdade e conseqüentemente, dos cidadãos a produzir para consumo próprio, em vez de serem obrigados a pagar quantias avultadas por produtos de baixa qualidade, de terem de se deslocar a sítios potencialmente perigosos e de poderem ser

punidos ou rotulados (discriminados). A cultura de canábis é ambientalmente benéfica. Também em termos económicos como se aprofunda um pouco mais no próximo capítulo, a proibição da planta canábis, é inconstitucional.

“Proteger e valorizar o património cultural do povo português, defender a natureza e o ambiente, preservar os recursos naturais e assegurar um correcto ordenamento do território;” a produção e uso de canábis representam uma forma de defesa da natureza e preservação de recursos nacionais, além de representar também um património cultural que, é atualmente profundamente desvalorizado.

No artigo décimo terceiro: “1 - Todos os cidadãos têm a mesma dignidade social e são iguais perante a lei.”

2 - Ninguém pode ser privilegiado, beneficiado, prejudicado, privado de qualquer direito ou isento de qualquer dever em razão de ascendência, sexo, raça, língua, território de origem, religião, convicções políticas ou ideológicas, instrução, situação económica, condição social ou orientação sexual”. O direito ao consumo de canabinóides pode, além do direito à alimentação e saúde, ser considerado também uma convicção política e como tal está consagrado. Por outro lado, empresas estrangeiras (ou nacionais) não podem ser beneficiadas dando-lhes a exclusividade da produção, privando uma parte dos cidadãos das suas convicções ideológicas e políticas, privando-os de um direito e prejudicando-os caso decidam usar esse direito, privilegiando e beneficiando empresas e criminalidade em função dogmas, de interesses totalitários e puramente económicos.

No artigo décimo sexto: “Os direitos fundamentais consagrados na Constituição não excluem quaisquer outros constantes das leis e das regras aplicáveis de direito internacional.

Os preceitos constitucionais e legais relativos aos direitos fundamentais devem ser interpretados e integrados de harmonia com a Declaração Universal dos Direitos do Homem.” O direito a autodeterminação,

convicções políticas ou religiosas, a alimentação, saúde e bem-estar estão definidos nesta declaração. Os direitos à produção e consumo de canábis estão, portanto, consagrados.

No artigo décimo oitavo: “Os preceitos constitucionais respeitantes aos direitos, liberdades e garantias são directamente aplicáveis e vinculam as entidades públicas e privadas.

A lei só pode restringir os direitos, liberdades e garantias nos casos expressamente previstos na Constituição, devendo as restrições limitar-se ao necessário para salvaguardar outros direitos ou interesses constitucionalmente protegidos.

As leis restritivas de direitos, liberdades e garantias têm de revestir carácter geral e abstracto e não podem ter efeito retroactivo nem diminuir a extensão e o alcance do conteúdo essencial dos preceitos constitucionais.”

A proibição da produção e consumo da planta canábis é uma restrição de várias garantias (direito à saúde, ao bem-estar, liberdade de culto, à defesa do património natural e cultural e à objecção de consciência), uma restrição que, por não ser necessária para salvaguardar outros direitos ou interesses constitucionalmente protegidos, é necessariamente inconstitucional.

No artigo vigésimo primeiro diz: “Todos têm o direito de resistir a qualquer ordem que ofenda os seus direitos, liberdades e garantias e de repelir pela força qualquer agressão, quando não seja possível recorrer à autoridade pública.” Porque a proibição do cultivo e uso de canábis ofende os direitos, liberdades e garantias dos cidadãos, a lei não tem de ser respeitada.

No artigo vigésimo segundo diz: “O Estado e as demais entidades públicas são civilmente responsáveis, em forma solidária com os titulares dos seus órgãos, funcionários ou agentes, por acções ou omissões praticadas no exercício das suas funções e por causa desse exercício, de que resulte violação dos direitos, liberdades e garantias ou prejuízo para outrem.” Ou seja, a utilização da lei como argumento

para discriminar, ofender, punir e prejudicar produtores ou consumidores de canábis, sem justificação aceitável, não iliba a responsabilidade dos organismos do estado nestes atos inconstitucionais.

No artigo vigésimo quinto diz: "A integridade moral e física das pessoas é inviolável. Ninguém pode ser submetido a tortura, nem a tratos ou penas cruéis, degradantes ou desumanos." Ora, quando por exemplo, um individuo que tem uma dúzia de plantas de canábis é denunciado e lhe entram pela casa dentro, violando o seu direito à privacidade, roubando o seu produto agrícola, raptando a sua pessoa sob coação violenta, privando-a do seu direito à liberdade, submetendo-a a tratamentos degradantes e de discriminação social, desprovendo-a de dignidade, torturando-a psicologicamente e prejudicando-a com coimas e/ou rotulagens, estão-se claramente a violar os direitos constitucionais fundamentais desses cidadãos.

No artigo 52º diz: "1. Todos os cidadãos têm o direito de apresentar, individual ou colectivamente, aos órgãos de soberania, aos órgãos de governo próprio das regiões autónomas ou a quaisquer autoridades petições, representações, reclamações ou queixas para defesa dos seus direitos, da Constituição, das leis ou do interesse geral e, bem assim, o direito de serem informados, em prazo razoável, sobre o resultado da respectiva apreciação.

3. É conferido a todos, pessoalmente ou através de associações de defesa dos interesses em causa, o direito de acção popular nos casos e termos previstos na lei, incluindo o direito de requerer para o lesado ou lesados a correspondente indemnização, nomeadamente para:

a) Promover a prevenção, a cessação ou a perseguição judicial das infracções contra a saúde pública, os direitos dos consumidores, a qualidade de vida e a preservação do ambiente e do património cultural;

Tem o presente trabalho o fim de promover a cessação da perseguição judicial contra a saúde publica que é o impedimento dos cidadãos de

produzirem, e de consumirem todos os benefícios para a saúde contidos na planta canábica. Para defender os direitos dos cidadãos à qualidade de vida (lembramos que é autodefinida), dos consumidores a poderem aceder a preparações de canabinóides a baixo custo, à preservação do ambiente através do cultivo de alternativas sustentáveis e do património cultural, através do reavivar da memória coletiva de uma planta que foi outrora tão presente e importante seja na cultura como no desenvolvimento humano. Sendo este trabalho uma petição ou reclamação, para a defesa de direitos, da Constituição, das leis e do interesse geral e, bem assim, reclama-se o direito de informação, em prazo razoável, sobre o resultado desta apreciação.

No artigo 64º diz: "Todos têm direito à protecção da saúde e o dever de a defender e promover." (...) Garantir o acesso de todos os cidadãos, independentemente da sua condição económica, aos cuidados da medicina preventiva, curativa e de reabilitação (...) Orientar a sua acção para a socialização dos custos dos cuidados médicos e medicamentosos; d) Disciplinar e fiscalizar as formas empresariais e privadas da medicina, articulando-as com o serviço nacional de saúde, por forma a assegurar, nas instituições de saúde públicas e privadas, adequados padrões de eficiência e de qualidade; e) Disciplinar e controlar a produção, a distribuição, a comercialização e o uso dos produtos químicos, biológicos e farmacêuticos e outros meios de tratamento e diagnóstico;"

O uso alimentar de canábica pode ser considerado como medicina preventiva, mesmo para quem é permitido o uso de preparações de canábica, a obrigatoriedade de comprar as preparações de canábica a custo elevadíssimo, é discriminativa da condição económica e como tal, é inconstitucional. A produção desenfreada de fármacos pouco efetivos, juntamente com as técnicas agressivas utilizadas por delegados de propaganda médica, em muitos casos sem garantias de adequados padrões de eficiência e de qualidade, em detrimento da escolha dos pacientes e do seu bem-estar e saúde, também é inconstitucional.

No artigo 277º diz: "São inconstitucionais as normas que infrinjam o disposto na Constituição ou os princípios nela consignados.

2. A inconstitucionalidade orgânica ou formal de tratados internacionais regularmente ratificados não impede a aplicação das suas normas na ordem jurídica portuguesa, desde que tais normas sejam aplicadas na ordem jurídica da outra parte, salvo se tal inconstitucionalidade resultar de violação de uma disposição fundamental."

A proibição da produção e uso de canábis, viola vários princípios fundamentais da constituição da república portuguesa, pelo que a ratificação dos tratados internacionais que definem a proibição, se inclui nas exceções a este artigo.

Por fim, no artigo 282º:

1. A declaração de inconstitucionalidade ou de ilegalidade com força obrigatória geral produz efeitos desde a entrada em vigor da norma declarada inconstitucional ou ilegal e determina a reconstituição das normas que ela, eventualmente, haja revogado.
2. Tratando-se, porém, de inconstitucionalidade ou de ilegalidade por infracção de norma constitucional ou legal posterior, a declaração só produz efeitos desde a entrada em vigor desta última.
3. Ficam ressalvados os casos julgados, salvo decisão em contrário do Tribunal Constitucional quando a norma respeitar a matéria penal, disciplinar ou de ilícito de mera ordenação social e for de conteúdo menos favorável ao arguido.
4. Quando a segurança jurídica, razões de equidade ou interesse público de excepcional relevo, que deverá ser fundamentado, o exigirem, poderá o Tribunal Constitucional fixar os efeitos da inconstitucionalidade ou da ilegalidade com alcance mais restritivo do que o previsto nos nos 1 e 2."

Parece ter ficado demonstrado que a proibição da produção e consumo da planta canábis é inconstitucional por razões de, dignidade humana,

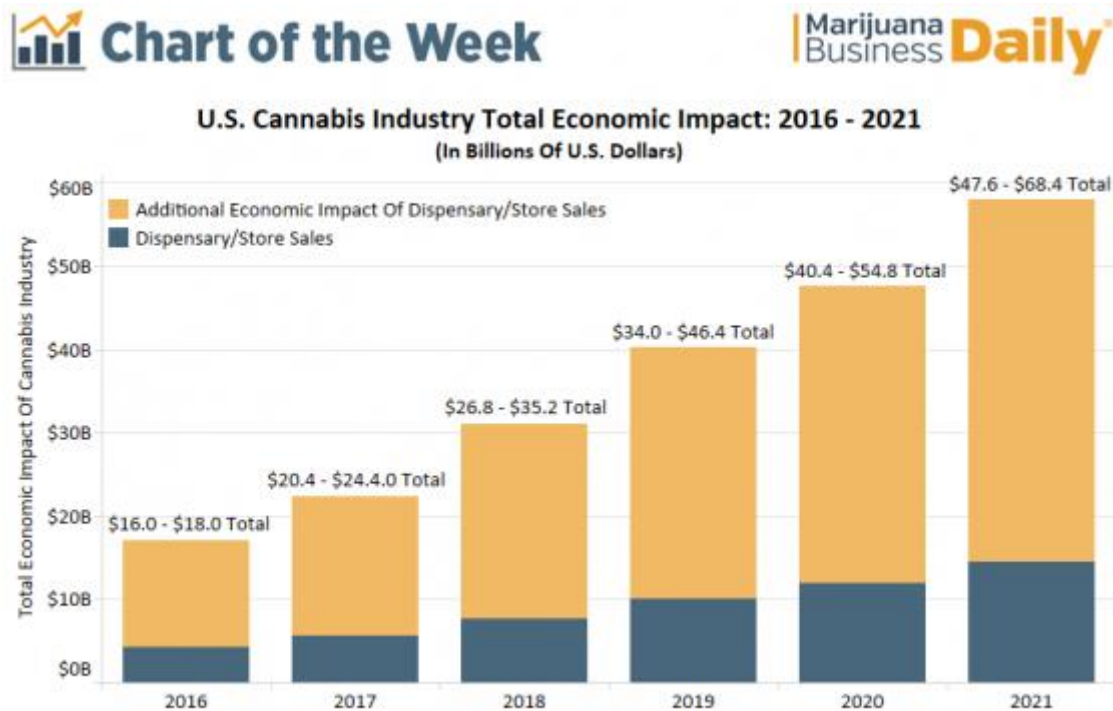
direito à saúde, alimentação e bem estar, proteção do património ambiental e cultural, economia e igualdade de direitos, ou seja, equidades de interesse público de excecional relevo, que neste trabalho, estão fundamentadas de forma evidente e como tal, a presente lei deve ser revogada de imediato de forma a garantir os direitos e liberdades da cidadania.

## **Economia**

Poderemos seguramente afirmar que a menos que haja um cataclismo que faça a humanidade regredir no tempo, o fato de nos EUA, Canada, Uruguai, México, Holanda, Espanha, Suíça, Itália e eventualmente em outros à data desta publicação, já se permitir o consumo, mesmo recreativo, demonstra que países proeminentes começam a dar sinais de querer sair das convenções internacionais implementando leis próprias com o objetivo de tomar a dianteira num mercado emergente de biliões de euros.

Um mercado livre, mas regulamentado implica necessariamente, além de um controle de qualidade para o consumidor, impostos, empregos e novas indústrias. Como fica demonstrado mais á frente no caso de estudo Colorado, a legalização da canábis, trouxe enormes benefícios sociais e económicos. É provável que Portugal tenha ainda mais sucesso, dado que desta perspetiva tem condições para se tornar o líder mundial de um mercado de biliões que está em clara ascensão internacional. De facto, as condições climáticas e de luminosidade, fazem com que Portugal possua as condições ideais para produzir canábis, mais, o país dispõe ainda de milhares de quilómetros quadrados de terra agrícola abandonada e a produção de canábis, não exige um investimento particularmente grande. O retorno da produção de canábis poderia também ser solução para o repovoamento do interior do país.

Segundo alguns analistas o impacto do mercado de canábis após a legalização na economia dos EUA, já atingiu \$20 bilhões e poderá ultrapassar 40 bilhões de dólares em 2020 duplicando de valor em apenas 3 anos.



Copyright 2017 Marijuana Business Daily, a division of Anne Holland Ventures Inc. All rights reserved.

Figura 44<sup>633</sup> - Crescimento do impacto da indústria de canábis na economia dos EUA, segundo o MBD. (nota: em 2017 as vendas diretas de canábis ultrapassaram \$5 Bilhões e o impacto foi de \$20 Bilhões)(nota 2: este impacto refere-se á economia global dos EUA onde a maioria dos estados ainda mantém restrições e alguns ainda proibem totalmente a produção e consumo de canábis)

Um economista dos EUA estimou possíveis ganhos para Portugal, “ajustando estimativas feitas para os EUA tendo em conta a diferença na população entre os dois países”, esses ganhos seriam, em impostos e redução de despesas na área da segurança e da justiça, 669 milhões de euros: 0,3% do PIB de 2013 e a produção industrial, (que existiu até aos anos 1970 em Portugal), valeria 56 milhões. Neste cenário, a receita proveniente da cannabis medicinal, bem como a contribuição para uma balança de pagamentos mais saudável do que a atual, pela exportação, não foram calculadas o que faz acreditar em números consideravelmente superiores. A receita fiscal poderia ter níveis de

impostos semelhantes aos aplicáveis ao álcool ou tabaco. Não obstante e como refere outro economista Bernardino Aranda: “o impacto da legalização em termos financeiros é difícil de quantificar e depende de múltiplos fatores: A legalização far-se-ia como está a acontecer, por exemplo, em alguns estados dos EUA, com forte regulação estatal e impostos sobre o consumo? A produção seria levada a cabo pelo Estado como acontece no Uruguai? O consumo viria a diminuir como aconteceu na Holanda, após o processo de legalização?”<sup>634</sup> Independentemente da forma como se fizer a legalização é indiscutível que tudo indica que este será um mercado de varias centenas de milhões de euros, podendo eventualmente tornar-se a primeira industria nacional e atingir os milhares de milhões de euros. A legalização total da canábis ainda que possa ser uma manobra ousada, trará seguramente um avanço económico que poderá resolver muitos problemas sociais.

Especialmente em Portugal, esta poderia seguramente tornar-se a primeira industria suplementando mas não prejudicando, pelo contrario, a atual primeira industria que é o turismo. Isto significaria um ganho potencialmente muito maior do que qualquer previsão atual pode conceber.

Além dos ganho diretos com a taxação da venda, turismo e migração clínica, existem ainda ganhos com a eliminação das despesas da repressão, processos judiciais, prisões, internamentos e despesas com psicólogos e psiquiatras em internamentos/“tratamentos” compulsivos (que são em muitos casos inumanos). Estes recursos poderiam ser liberados para outras áreas onde são bem mais necessários.

Por outro lado, a investigação e produção de outros produtos de consumo não relacionados com os canabinóides, poderia também pôr Portugal na linha da frente do desenvolvimento sustentável, adaptando-se desde já àquela que é inevitavelmente, a economia do futuro.

## Casos de estudo

### Colorado

Em 1 de Janeiro de 2013, o estado do Colorado nos EUA, tornou-se o primeiro a legalizar totalmente a canábis após referendos populares e votações parlamentares favoráveis. O sucesso da mudança foi tal que a medida já foi implementada em 10 outros estados, com a maioria a permitir o uso de canábis com fins medicinais.

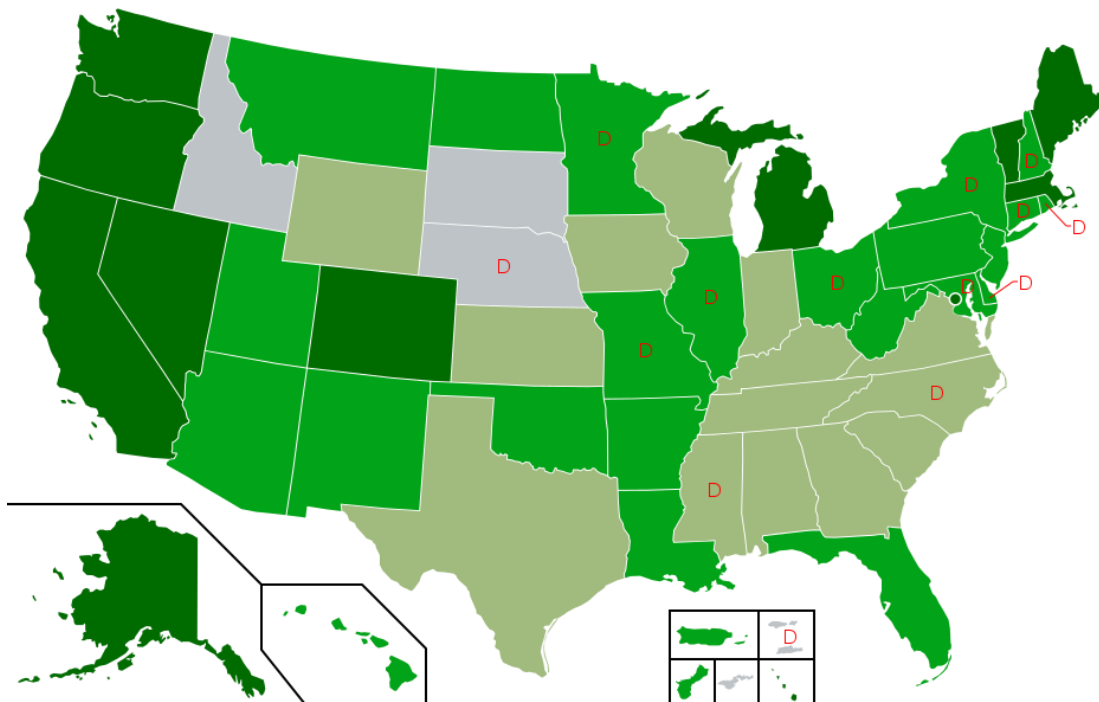


Figura 45– Estados Americanos e legalidade da canábis ■ Legal ■ Legal para uso medico ■ Legal para uso medico com conteúdo de THC limitado ■ Proibido qualquer uso D Descriminalizado. Nota: incluem leis ainda não implementadas em alguns estados e não inclui as reservas Índias onde a legislação é diferente dos respectivos estados.

No Colorado, o uso recreativo é permitido até 28 gramas por dia e o auto cultivo é restrito a 6 plantas por adulto e em local fechado.

As patologias para as quais a cannabis é mais prescrita no Colorado são, espasticidade associada á esclerose, náusea, stress pós-traumático, cancro, epilepsia, caquexia, glaucoma, HIV/AIDS, e doenças neurológicas degenerativas (CDPHE, 2016; OHA, 2016).

Outros quadros clínicos para os quais cannabis e seus derivados são prescritos são: dor crônica, náusea e vômitos induzidos pela quimioterapia, anorexia e perda de peso, síndrome do intestino irritável, síndrome de Tourette, Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, doença de Huntington, Parkinson, demência, lesão traumática cerebral, glaucoma, comportamentos aditivos, stress pós-traumático, esquizofrenia e outras psicoses.

### **A crise dos refugiados**

Um dos episódios que contribuiu para a mudança na opinião pública e publicidade positiva para a iniciativa legislativa levada a efeito no Colorado, foi o caso de Charlotte, uma menina que na altura tinha 5 anos e que sofria de uma tipologia de epilepsia rara. A sua história apareceu num documentário da CNN em 11 de agosto de 2013<sup>635</sup>, produzido por um clínico famoso que era defensor da proibição mas que mudou de opinião quando confrontado com as inúmeras evidências. O caso teve muita publicidade aparecendo várias vezes em vários canais de televisão nesse ano e seguintes. Produtores de CBD no Colorado, criaram uma espécie com alto teor de CBD específica para a menina que batizaram de “Charlotte’s Web”. Um dos episódios mais dramáticos foi o canal de televisão clínica “doctors TV”, em que um grupo de médicos pediu a legalização da cannabis a nível federal. Vieram a público uma série de casos dramáticos de famílias e doentes que consumiam cannabis sem sequer dizer aos seus médicos tal ainda é o estigma<sup>636</sup>

Dada a dimensão da CNN, os documentários receberam muita publicidade e a opinião pública (sobretudo nas famílias com problemas de saúde idênticos) mudou, centenas de famílias começaram o processo de relocação para o Colorado com os seus entes-queridos em sofrimento, para poderem aceder aos vários tratamentos com base em canabinóides. Hoje em dia, há centenas de crianças a usar canabinóides diariamente para as suas condições clínicas<sup>637</sup>, outras centenas em listas de espera e milhares de pais preocupados a inquirirem sobre o assunto, existe inclusive um movimento médico

pediátrico com o fim de permitir o uso de medicamentos á base de canábis para crianças. Os produtores da tintura conhecida como "Charlotte´s Web", Stanley brothers, declaram á revista "Time" em Outubro de 2014 que tinham uma lista de espera de mais de 12000 famílias.<sup>638</sup> Estes novos migrantes foram denominados de "marijuana refugees"<sup>639</sup>, pois são parte de um movimento migratório crescente de famílias que têm de mudar de vida e de estado para aceder a estes tratamentos médicos,<sup>640</sup> estas vêm de tão longe como o a Austrália ou de tão perto como de estados vizinhos.<sup>641</sup> Estas famílias dizem que migraram para o Colorado porque ficaram sem opções clínicas para o tratamento das suas patologias ou das dos seus entes-queridos. Esta situação demonstra a necessidade de mais investigação, séria e imparcial.

Hoje em dia o óleo "Charlotte´s Web" tem sido descrito como a marca mais famosa de óleo de CBD, o mais vendido nos EUA.<sup>642</sup>

Não existem ainda dados oficiais sobre os números de famílias envolvidos nestas migrações, mas uma procura de testemunhos e artigos na Internet demonstra que ascendem a pelos menos vários milhares.<sup>643,644</sup>

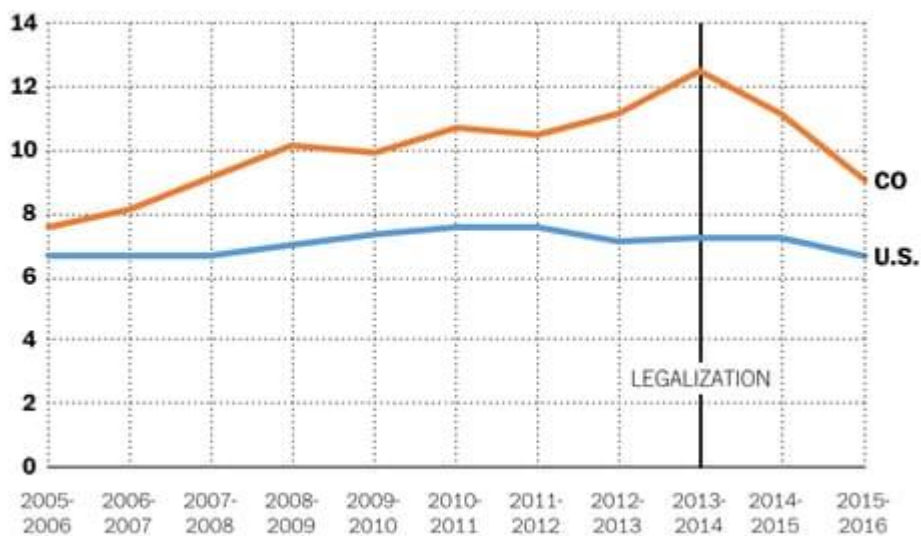
### **Os resultados objetivos da mudança na legislação**

A maré definitivamente mudou á medida que a liberalização de canábis medica e recreacional avançou no Colorado, com um número crescente de pessoas a descobrirem que esta planta pode proporcionar uma alternativa natural aos seus medicamentos habituais, muitos destes com efeitos secundários potenciais bastante significativos. Um inquérito realizado a 473 adultos prescritos com canábis revelou que 87% destes desistiu totalmente de tomar medicamentos, álcool e outras drogas e atualmente consomem apenas canábis. Em adição, 52% disse ter substituído o álcool por canábis e 32% substâncias ilícitas. Isto é promissor no sentido de que está a afastar as pessoas de substâncias perigosas que causam um elevado número de mortes por overdose e de estados de risco.<sup>645</sup>

O consumo de canábis entre adolescentes caiu drasticamente após a legalização como se pode visualizar no gráfico abaixo publicado pelo Washington post. Contrariamente às advertências de que a legalização seria um perigo e uma tentação para os adolescentes, os factos revelam que no Colorado, o consumo entre adolescentes tem vindo a decrescer enquanto o consumo entre adultos aumentou, também devido ao fato de que muitos substituíram outras drogas pelos canabinóides, independentemente os resultados demonstram que a legalização da canábis teve um impacto positivo no país com os principais indicadores de desenvolvimento social a atingirem os níveis mais elevados de sempre.

### Teen pot use drops sharply in Colorado

% of 12-to-17 year olds using marijuana in the past month



WAPO.ST/WONKBLOG

Source: National Survey on Drug Use and Health

Figura 46 – Consumo de canábis entre adolescentes no Colorado, a vermelho e: media geral dos EUA a azul. Notar a queda acentuada no consumo juvenil após a legalização em 2013.<sup>646</sup>

O desemprego diminuiu de forma impressionante, tornando-se o mais baixo dos EUA e um dos mais baixos do mundo, com uma impressionante taxa de apenas 2,3 % descendo de 8% antes de 2013, como se visualiza na figura seguinte. Os salários são em média mais altos de que a maioria dos outros estados americanos e o Colorado é

um dos mais seguros.

As ruas são limpas, a economia floresce, refugiados clínicos chegam às centenas, as escolas têm mais recursos, o consumo de drogas duras diminuiu assim como os “acidentes” com drogas obtidas com receita médica. Vive-se bem no Colorado e canábis parece ter reforçado isso.

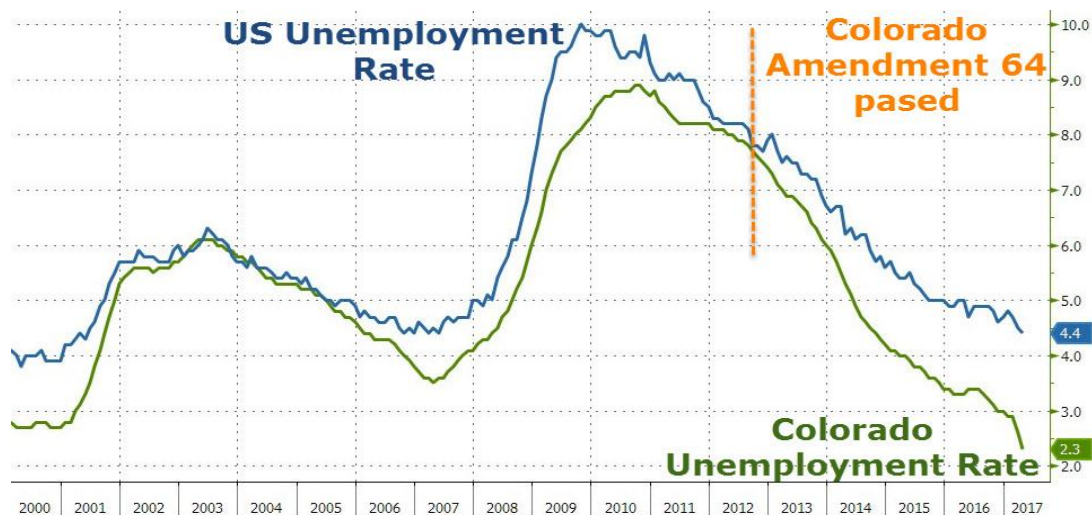


Figura 47 - diminuição do desemprego no Colorado pós-legalização da canábis, de notar como a curva de emprego se começa a distanciar da média nacional a partir de 2013, atingindo em 2017 a metade da média nacional (2.2. contra 4.4%).<sup>647</sup>

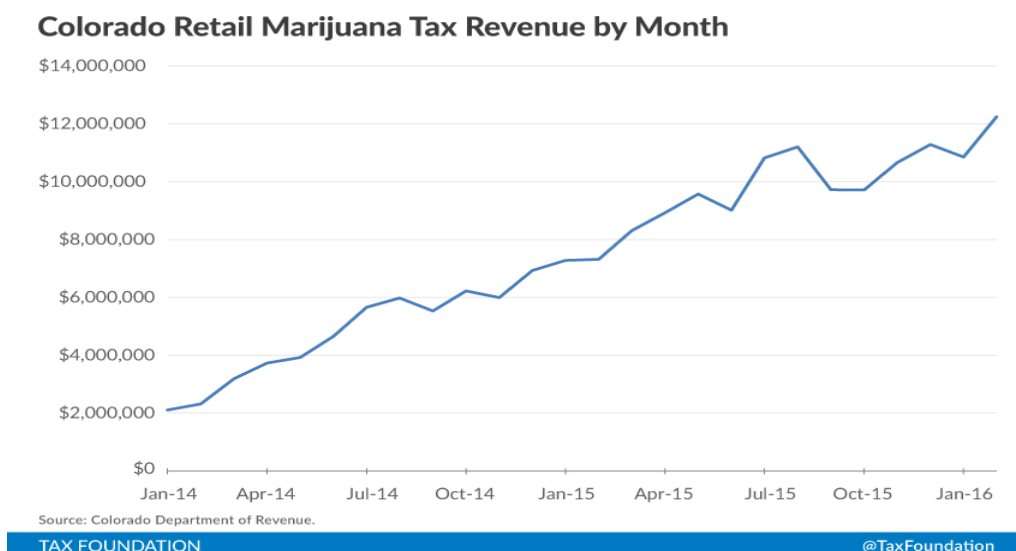


Figura 48 – crescimento do retorno em impostos diretos da venda canábis (Nota: dados mensais – não anuais) no estado do Colorado entre janeiro 2014 e Janeiro 2016. (fonte identificada no gráfico)

Em termos de rendimento para o estado (Figura 48) e consequentemente perda para o crime organizado, o quadro de retorno económico de impostos diretos da venda de canábis para o estado é dramaticamente ilustrativo do benefício económico da legalização. O valor significativo deste imposto, tem sido um valor acrescentado á receita do estado que é usado para melhorar escolas e para serviços urbanos e sociais. O que claramente melhorou toda uma serie de serviços públicos e contas do estado.

Atualmente existem 549 dispensários de canábis e a venda combinada de canábis medicinal e recreacional ultrapassou 1 bilião de dólares.<sup>648</sup>

Como em todos os capítulos, a ideia não é entrar numa análise aprofundada de todos os benefícios que ocorreram após 2013, no Colorado, a ideia é só demonstrar que as preocupações e advertências para cautelas por parte de proibicionistas entram em conflito com os resultados objetivos de quase 6 anos de legalização total neste estado. Todos os indicadores sociais e económicos demonstram uma inacreditável aceleração nas várias indústrias direta ou indiretamente relacionadas. Não só é o estado com maior crescimento dos EUA, como é também aquele em que o consumo entre menores está a diminuir. A legalização também não trouxe o aumento esperado (de fato acautelado sem dados científicos) no número de psicopatas e esquizofrénicos, o Colorado permanece no terço menos problemático dos EUA<sup>649</sup>, assim como, não trouxe aumento de comportamentos violentos ou antissociais, pelo contrário, a criminalidade diminuiu nos seguintes á liberalização.<sup>650</sup>

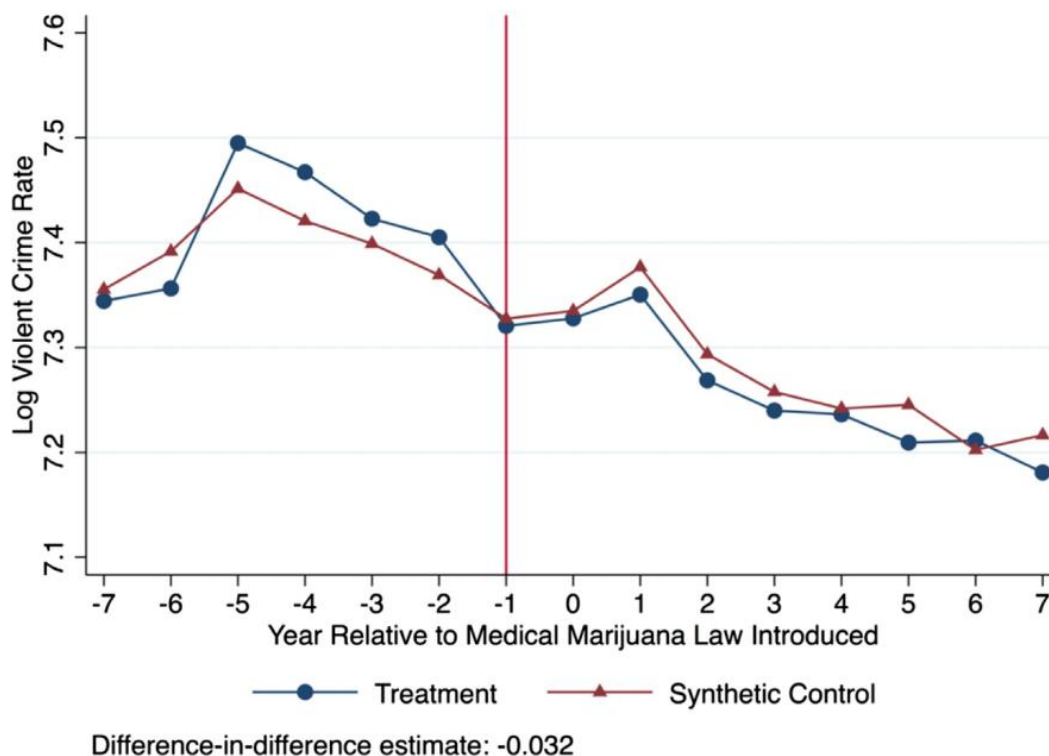


Figura – Índice de crimes violentos nos anos anteriores e posteriores à legalização. (referencia descrita no gráfico)

Tudo isto liberou ainda mais recursos para o estado, o crescimento económico verificado, liberalizou uma serie de recursos da polícia tornando-a mais eficiente no combate ao crime de facto e consequentemente aumentando o número de intervenções, resultando num aumento estatístico de alguns tipos de crimes. Outros analistas clamam que o facto de o Colorado fazer fronteira com estados onde o consumo de canábis (medico ou recreativo) é totalmente proibido, atraí para este estado traficantes de estados fronteiriços. Não foram encontrados dados que associem diretamente a legalização de canábis a comportamentos violentos, uma vez que estes oscilam ao longo dos anos de forma aleatória e qualquer evento é significativo num estado onde a criminalidade é consideravelmente mais baixa que a média nos EUA, de fato Denver foi considerada a 3ª melhor cidade dos EUA para se viver<sup>651</sup>. É possível verificar que numa análise custo-benefício, o resultado é significativamente positivo.

## **A Holanda**

O consumo de cannabis é tolerado na Holanda desde 1976, sendo as preparações de canábis vendidas em "Coffee Shops" livremente, desde que se cumpram determinadas restrições. Não obstante, a Holanda mantém um número de utilizadores de cannabis na média europeia, abaixo do número de consumidores noutros países europeus com políticas proibicionistas como por exemplo a França.<sup>652</sup>

A posse e/ou venda de canábis é tolerada em pequenas quantidades na Holanda. Podem comprar a planta ou seus derivados em lojas especiais ("coffeeshops") todos os maiores de dezoito anos. A compra e venda de cannabis em qualquer outro lugar, é ilegal.

O auto cultivo de canábis é igualmente tolerado em pequenas quantidades (as orientações são de não mais que cinco plantas por adulto). As diretrizes de tolerância aparecem no apêndice da Lei do Ópio, que afirma muito claramente que a planta canábis é proibida, exceto as sementes, isto por causa de acordos e tratados internacionais dos quais a Holanda é signatária. Por esta razão, a cannabis não pôde ser completamente legalizada no país até recentemente. Assim era ilegal, mas tolerada.<sup>653</sup>

A Holanda é um país de topo a nível mundial com elevados índices de produtividade e de indicadores económicos associados a baixos níveis de criminalidade, ocupa o 10º lugar no índice de desenvolvimento humano das nações unidas, onde Portugal ocupa o 41º lugar<sup>654</sup>. Comparativamente a Portugal têm a mesma taxa de homicídios, em média os Holandeses estudam mais dois anos que os Portugueses e a força de trabalho é consideravelmente mais qualificada.<sup>655</sup> É um dos países mais avançados tecnológica e socialmente, após 42 anos de tolerância ao uso de canábis, nenhum impacto social negativo significativo se verificou. O abandono escolar é consideravelmente mais baixo que em Portugal. Por outro lado, como podemos verificar abaixo, a associação estatística entre o uso de canábis e o despoletar de sintomatologia de esquizofrenia que levam a tantas "cautelas" e serve de argumento para os proibicionistas, releva não ser

problemática na Holanda uma vez que, a prevalência do distúrbio neste país é praticamente metade da média de outros países europeus como demonstra o gráfico abaixo. Em termos mundiais, o país com maior prevalência do transtorno é a Indonésia onde a simples posse de canábis é punida com penas severas de prisão efetiva e onde o tráfico é punido com pena de morte. Comparando Portugal e a Holanda, verifica-se que têm praticamente a mesma prevalência da doença, com a Holanda a registar mais 0.029 casos por 100 mil habitantes que Portugal, ocupando estes dois países em 2004, os lugares 173 e 174 respetivamente, entre 192 países.<sup>656</sup> Do exposto, ao longo deste trabalho, parece que podemos afirmar com relativa confiança que, não há razões para cautelas neste aspeto.

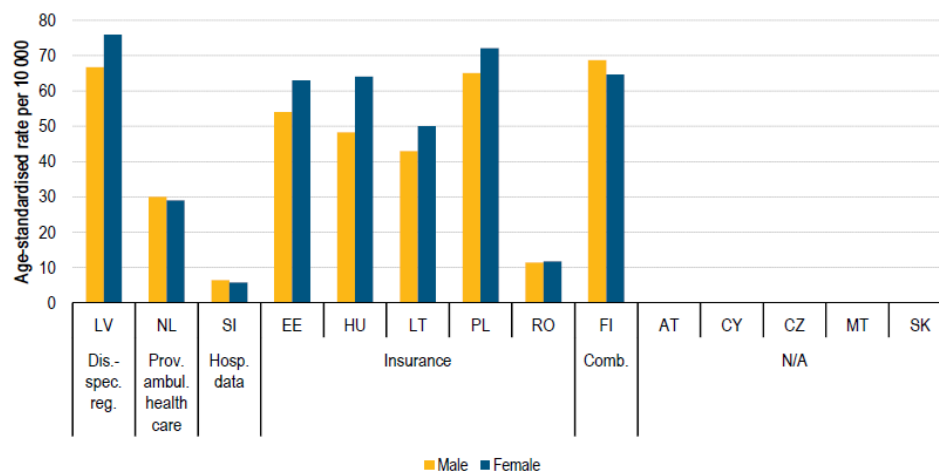


Figura 49 – Prevalência de esquizofrenia por 10000 habitantes em alguns países europeus em 2005, onde se evidencia que a Holanda tem metade da prevalência da média europeia NL vs EE.<sup>657</sup>

Recentemente, em fevereiro de 2017, o parlamento holandês votou favoravelmente a nova lei que regula o cultivo da canábis. A produção será submetida a controlo governamental, de acordo com o texto, mas a sua aprovação legaliza efetivamente o cultivo de canábis, eliminando esta “área cinzenta” da legislação holandesa.<sup>658</sup>

### O Uruguai

Em julho de 2012, o governo do presidente do Uruguai, José Mujica anunciou planos de venda de Cannabis controlada pelo Estado, de

maneira a combater os crimes do tráfico de droga e por questões de saúde. O governo declarou que pediria aos líderes globais que fizessem o mesmo.<sup>659</sup> A revista TIME publicou um artigo considerando que a proposta uruguaia de legalizar a venda, fazendo do governo seu único vendedor, refletia a urgente necessidade mundial de encontrar novas e pacíficas soluções para a guerra contra as drogas.<sup>660</sup> O vencedor do Prêmio Nobel de Literatura Mario Vargas Llosa considerou a decisão "corajosa".<sup>661</sup> Varias entidades sociais e políticas expressaram sua admiração pelo passo dado pelo presidente Mujica.

O plano de Mujica consistia em permitir o cultivo particular não-comercial da planta e garantir licenças para agricultores profissionais a produzirem em larga escala. O plano incluía um sistema de registo de consumidores, com o pagamento de uma taxa e com controle de qualidade, tudo coordenado por um departamento do governo que controla os setores de álcool, tabaco e medicamentos. Com um mercado consumidor mensal de cerca de 70 mil pessoas no país, o governo acreditava que o país deveria produzir mais de 2 mil quilos da planta a cada mês. Mujica também declarou: "o Uruguai quer fazer uma contribuição à Humanidade legalizando a canábis, mas voltará atrás se a "experiência não der certo."<sup>662</sup>

Em 31 de julho de 2013, a Câmara de Representantes, a câmara baixa da Assembleia Geral do Uruguai, aprovou um projeto de lei para legalizar e regular a produção e venda de cannabis e enviou-o ao Senado. O projeto foi aprovado por 50 votos, o mínimo requerido de um total de 99 deputados, com todos os deputados do partido do governo, a Frente Ampla, votando a favor e os deputados da oposição votando contra. O projeto foi enviado à Comissão de Saúde do Senado, onde foi novamente aprovado e dali para a votação integral do Senado uruguaio. Em 10 de dezembro de 2013, o cultivo, produção e venda da cannabis foi aprovado pelo Senado por 16-13, tornando o país pioneiro mundial na legalização da canábis,<sup>663</sup> quando legalizou o cultivo, distribuição e consumo de cannabis em finais de 2013, contudo a implementação da legislação tem sido lenta e autorização para as

farmácias venderem canábis, inicialmente esperada para o fim de 2014, foi atrasada varias vezes, foi finalmente totalmente legalizada em 2017 com ministério publico da saúde a produzir, distribuir e vender a planta para farmácias.<sup>664</sup>

Também no Uruguai os resultados são concordantes, não houve aumento em comportamentos aditivos ou quaisquer outros efeitos adversos significativos. A opinião publica esta cada vez mais a favor da medida, os consumidores estão contentes e o estado esta a arrecadar um contributo económico extra. Apesar disto, talvez pelo fato de o estado só permitir a venda de produtos com baixo teor de THC, a venda no mercado paralelo não diminuiu, ao contrário do que vimos no exemplo do Colorado, onde não existem limites para o THC. Devido á pressão de instituições bancarias apenas 17 das 1000 farmácias do Uruguai vendem canábis o que implica em intermináveis filas para os consumidores. Os bancos recusam-se a trabalhar com quem quer que seja que esteja ligado á indústria da canábis devido talvez, ao medo de sanções internacionais ou á proteção dos interesses dos seus clientes.<sup>665</sup>

### **Outros países**

Durante a execução deste trabalho, como já explicado ao nível da investigação científica, uma das maiores dificuldades foi o avanço rápido que se está a verificar também no campo político. Além de outros países que têm lei brandas em relação a esta planta, recentemente o Canada legalizou o uso recreativo, seguindo-lhe o México e a África do Sul. Há propostas para a liberalização total na Jamaica e outros países (incluindo Portugal) começam a debater timidamente o assunto. Não se aprofunda também este tema por uma questão de limitação tempo. Convém, porém, referir que, com a iminente legalização a nível federal nos EUA, acontecerá provavelmente o inverso daquilo que aconteceu aquando da proibição, isto é, quase todos os países seguiram os EUA. Agora, são aqueles que conseguem antecipar a mudança e tomar a dianteira para se adaptarem a uma “nova” oportunidade global cujo momentum, sem

dúvida alguma chegou, os que vão dominar económica e cientificamente a produção e investigação de uma indústria de biliões.

## **Discussão**

Da análise das asserções aqui apresentadas, pode-se depreender que a canábis é uma planta utilizada há milhares de anos para vários tipos de funções, a maioria dos registos históricos apontam para usos intensos, seja como alimento, medicamento, para a indústria, para rituais espirituais, como para fins puramente recreativos. Embora tenha sido usada livremente durante milénios, não há registos de problemas sociais em nenhuma destas sociedades. Pelo contrário, objetivamente, excetuando as últimas sete décadas, a relação entre a humanidade e esta planta parece ser perfeitamente simbiótica.

O movimento medico que pretende reavivar a planta cannabis como base para preparações medicinais e medicamentos para uma miríade de condições neurológicas e metabólicas deriva da descoberta dos endocannabinóides e respetivos recetores no cérebro e outros órgãos e tecidos, assim entra-se num contexto puramente científico onde as opiniões subjetivas não deveriam existir. Estas descobertas confirmam os relatos milenares.

Um relatório de 2006, elaborado a pedido do governo do RU, relatou que o uso de *cannabis* é muito menos perigoso do que o uso de tabaco, medicamentos e álcool, seja no que diz respeito a danos sociais, como a danos para a saúde e dependência.<sup>666</sup> Um professor da universidade de Harvard, Dr. Lester Grinspoon, afirmou no editorial do "Los Angeles Times" que a cannabis é absolutamente não tóxica".<sup>667</sup>

Torna-se bastante evidente que a proibição não foi baseada na perigosidade da substância, mas em interesses económicos e em políticas de discriminação social. Alguns países têm leis anteriores á descoberta e caracterização dos princípios ativos, outros baseiam as suas posições em crenças mitológicas, estudos discordados e preocupações infundadas e enquanto isso, o tratamento acessível e

possível é negado a milhares de pessoas que cada vez mais emigram para países onde podem aceder a um simples tratamento clínico de baixo custo, isto significa uma crise silenciosa de refugiados de saúde que deveria ser inadmissível em pleno século XXI, além da criminalização e ostracização de doentes e consumidores em geral.

Se procurarmos relações entre problemas de saúde e substâncias tão comuns como por exemplo, o açúcar refinado, constatamos que a quantidade e gravidade de potenciais efeitos adversos é incomparavelmente maior para um produto de venda livre e presente numa variedade e quantidade impressionante de alimentos para crianças, o mesmo, é verdade para gorduras hidrogenadas e muitos aditivos da indústria alimentar. Se compararmos os potenciais danos do uso de canábis com por exemplo, o excesso de velocidade na estrada, estaríamos seguramente a limitar os fabricantes para produzirem modelos que não ultrapassassem os 50km/h uma vez que os acidentes com automóveis representam a principal causa de mortalidade não natural. Ao contrário da canábis, que não está associada a mortalidade, a velocidade nos automóveis é deixada ao critério do condutor, com alguns dos veículos em venda legal a ultrapassar os 280km/h (mais do dobro do limite máximo). É grave pensar que quem quiser pode exceder o limite de velocidade e colocar em risco de vida pessoas inocentes. Não serão este tipo de restrições bem mais importantes para a sociedade? Qual é de facto o custo em termos económicos, mortalidade, deficiências, dano ao património e distúrbio social dos acidentes derivados do excesso de velocidade? Não serão necessárias cautelas antes de colocar no mercado veículos feitos para desrespeitar as leis, com consequências de danos potenciais gravíssimos?

Não obstante se ter feito aqui uma análise maioritariamente baseada em artigos científicos credenciados, não deixam de servir como prova as evidências anedotais que se encontram aos milhares na internet e a experiência pessoal que, adicionadas originam asserções muito conclusivas. Parece ser razoável dizer que se milhares de pessoas

clamam melhoras nas suas condições clínicas quando usam canábis, é porque esta planta contém compostos que lhes trazem alívio de sintomatologias várias, ainda que os processos farmacológicos possam ser desconhecidos. É também razoável dizer que o uso de canábis para fins recreativos, espirituais e sociais, representa para uma percentagem muito significativa da população, uma fonte de prazer e bem-estar, totalmente inofensiva para o resto da sociedade.

Parece inequívoca a relação entre os canabinóides e o tratamento de várias doenças, assim como também o baixo nível de toxicidade e consequentes efeitos secundários.

Os problemas de saúde associados ao consumo de canábis, são normalmente temporários ou implicam num consumo muito elevado. Ora é sabido que "tudo" o que é demais é "molesta" e tendo em conta tantos outros produtos existentes no mercado que representam um perigo para a saúde pública se consumidos em demasia, ou mesmo acidentalmente e não são retirados do mercado, a canábis deveria estar na mesma categoria. De facto, existem em quantidades consideráveis, vários artigos científicos que apelam a racionalidade e demonstram que o facto de a planta ser ilegal, não só não contribui para diminuir o consumo como é totalmente desprovido de justificação científica, além de ser imoral e injusto.

Se a advertência de grande parte da classe medica não impediu a proibição e o facto de não haverem evidencias conclusivas sobre o grau de perigosidade, nem registos clínicos ou de problemas sociais determinantes durante milhares de anos (contrariamente ao álcool por exemplo), é ilógico que a proibição se mantenha sem que haja qualquer tipo de prova científica ou social que a justifique. Á luz do conhecimento científico atual, a proibição é irracional. Uma vez que a canábis é inequivocamente a planta mais versátil e útil que se conhece. Á medida que a ciência avança, torna-se evidente que ainda estamos a dar os primeiros passos na compreensão da verdadeira dimensão do sistema endocanabinóide para o corpo humano e da ação dos canabinóides sobre os seus vários órgãos. Apesar das limitações

legislativas, científicas, do estigma social e de a pesquisa estar ainda no início, há provas conclusivas de que é o melhor tratamento conhecido para pelo menos algumas tipologias de pacientes e para várias de doenças. Além de ser um suplemento nutricional extremamente saudável, benéfico e preventivo de doenças como cientificamente comprovado.

O direito á saúde que, inclui o bem-estar físico e psicológico que, fundamentalmente é auto definido, está descrito na carta de direitos humanos da ONU, proibir o acesso ao consumo de uma planta que pode trazer benefícios a centenas de milhões de pessoas, é como demonstrado, uma clara violação dos direitos humanos. Além disto, é patente que a canábis representa também uma alternativa industrial sustentável, pelo que não faz sentido regulamentar o THC.

Do que foi apresentado, ressalta também que não representa um perigo significativo para a saúde pública, nem está associada a comportamentos antissociais. No caso de estudo Colorado, verificou-se que a legalização teve um impacto muito bom em diversas áreas e que os problemas que emergiram, se algum, não põem em causa o todo que foi bastante positivo e mesmo esses problemas podem ser controlados mediante uma política de regulamentação e reforço.

Haverá praticamente meio milhão de doentes mentais (como são considerados pela atual legislação) em Portugal, muitos dos quais a ocupar posições de destaque na sociedade, perfeitamente integrados e produtivos cuja doença é consumir canábis por diversão? Julga-se que meio milhão é uma quantidade de cidadãos significativa para ter representatividade parlamentar e que merece o direito de não ser ostracizada. Até porque se tivessem de ter problemas de saúde, os teriam de qualquer modo e porque se não os têm de facto, têm todo o direito ao seu bem-estar e ao consumo recreativo, uma vez que não incomodam ninguém.

Nesta altura, já se torna óbvio que não existe nenhum tipo de razão lógica ou justa para manter a proibição da planta canábis. Muito pelo contrário, existem muitas razões para a legalizar. Apesar da "guerra ás

drogas” ter posto fim a toda a investigação científica durante décadas, nos últimos anos, os avanços científicos têm exposto de forma inequívoca a proibição como uma farsa baseada em mentiras.

Hoje em dia, é inequívoco dizer que o sistema endocanabinóide (SEC) encontrado em todos os animais vertebrados, regula todos os sistemas homeostáticos (circulatório, digestivo, endócrino, imunológico, neurológico, músculo-esquelético, reprodutivo e tegumentário). Em todos estes sistemas os canabinóides funcionam como compostos antienvelhecimento através da capacidade de inibir as consequências nefastas do excesso de produção de radicais livres que praticamente é responsável por todas as doenças relacionadas com o envelhecimento. Os fitocanabinóides em geral, podem ser vistos como comida, um óleo de vida, um nutriente essencial.

## **Conclusões**

Juntando as conclusões tiradas no fim de cada capítulo numa só lista e inserindo nestas algumas considerações, chegamos á conclusão final, isto é a apresentação do paradoxo de forma que se julga inequívoca e irrefutável á margem do conhecimento científico atual: a legalização da planta canábis é a solução de vários problemas sociais.

Da rápida análise histórica, podem-se tirar algumas conclusões de importância fundamental para a compreensão da solução para o “problema”:

A planta canábis é utilizada pela humanidade desde há mais de 10 milénios sempre associada a uma relação benéfica. Não há registos de problemas sociais ou de saúde durante milénios. Isso só aconteceu após a proibição e por essa mesma razão. Apesar da proibição, uma percentagem muito considerável da população humana consome canábis de forma regular e o comercio ilegal mundial atinge biliões de euros.

A base para a proibição é totalmente fabricada, baseada num mito criado de propósito por razões outras que não algum problema

relacionado com a saúde pública, com a planta em si ou com o seu consumo. A lei foi criada antes sequer de se saber qual era(m) exatamente a droga de que se estava a falar, i.e., os químicos relacionados com os princípios ativos da planta. E então classificou-se toda uma espécie de plantas como “droga” (algo que ainda se faz no presente e é fundamentalmente cientificamente errado).

Ao longo da curta história da proibição (menos de cem anos), foram suprimidos vários estudos de grande importância que, se publicados, teriam provavelmente levado a opinião pública a reagir de forma diferente á proibição e conseqüentemente a sociedade teria avançado de uma forma diferente.

Apesar dos avanços no campo da ciência e paradoxalmente aos resultados até agora obtidos, a opinião pública continua totalmente desinformada.

É matematicamente ilógico, cientificamente errado e socialmente perigoso proibir um medicamento barato que é comprovadamente eficaz nos tratamentos e redução dos sintomas de várias doenças.

Dada a quantidade de estudos, relatos e tipologia dos pacientes que reportam melhoras após o uso de canabinóides, fica-se com a noção evidente de que se a planta canábica fosse desconhecida e estes estudos se relacionassem com uma descoberta recente de um qualquer laboratório de investigação de uma empresa farmacêutica, estariam a ocupar um lugar de destaque em todas horas nobres dos noticiários mundiais, há já vários anos a descoberta do sistema endocanabinoide seria provavelmente classificada como a maior descoberta científica da atualidade. Ainda assim a maioria das pessoas, incluindo muitos profissionais de saúde ainda nem sequer sabe o que é o SEC.

Infelizmente para a Indústria, não se trata de algo que possam patentear (á parte dos canabinóides sintéticos que aparentam ser menos eficientes e mais problemáticos) e como tal, a oposição da indústria farmacêutica e conseqüentemente da maioria da classe médica, continua a impedir os avanços científicos. Ainda mais

infelizmente, para as pessoas a quem não é permitido escolher a forma de tratamento mais eficiente e menos custosa para as suas doenças, ou mais simplesmente, aquela que é da sua preferência.

Talvez a indústria farmacêutica devesse olhar com mais cura para esta planta, focar-se nas oportunidades emergentes e usar os tantos recursos de que dispõe para encontrar formas efetivas e seguras de administrar canabinóides e combinações de canabinóides para as tantas doenças e procurar na modelação do SEC uma nova gama de terapias atípicas, talvez até abraçar uma nova indústria que certamente (eventualmente) lhe tomará a dianteira.

Não obstante o investimento numa quantidade de estudos que pretendiam demonstrar a perigosidade da canábis, os fatos demonstram um quadro diferente.

Uma análise objetiva evidencia que os problemas de saúde são normalmente relacionados com intoxicações agudas e totalmente reversíveis e que os outros efeitos além de serem alvo de debates ativos, se referem a um uso muito intenso e a um grupo muito pequeno de utilizadores, ou seja, a um abuso no consumo não só do princípio ativo mas também de uma vasta gama de contaminantes associados cuja dissociação dos resultados é impossível de fazer, uma vez que os produtos consumidos não foram/são sujeitos a nenhum tipo de controle de qualidade ou clínico. Ora, é sabido que até uma substância tão inócua como a água pode causar danos ao organismo se consumida em demasia, sobretudo se estiver contaminada.

Uma vez que muitos estudos se baseiam em "consumidores de marijuana" que, como vimos, é um termo vago e sem significado em termos científicos, ressaí que a forma de consumo, contaminantes e a própria quantidade e proporção de canabinóides nos produtos usados por esses consumidores, simplesmente não é tida em conta e mais uma vez parece paradoxal assumir como "provado" este tipo de estudos ao mesmo tempo que se exclama que os relatos de uso milenar e os estudos feitos com absoluto rigor científico "devem ser encarados com cautela". Isto apesar de estar provada a baixa toxicidade, baixo

potencial aditivo e uma serie de benefícios sociais e de saúde.

Da pequena análise social e económica, podemos concluir: A perceção social da planta canábica é errónea e isso cria uma serie de problemas para o seu uso industrial que de outro modo não existiriam. Isto representa perdas para a economia de valores muito consideráveis.

Da análise feita nos casos estudo, podemos concluir que a legalização da planta *cannabis sativa* L. e todas as suas subespécies não trouxe diretamente nenhuma consequência negativa de relevo nos países onde isso é facto. No caso da Holanda são mais de 40 anos, no Uruguai 7 anos, no Colorado são 6, os resultados? De um modo geral: Ótimos.

Da análise da constituição da república, podemos depreender que a lei em vigor é incoerente e injusta, beneficia o infrator (traficante) e ajuda a estigmatizar os consumidores, o que também cria problemas que não deveriam existir, uma vez que a maioria dos consumidores são pessoas perfeitamente adaptadas a viver em sociedade.

Um mercado livre, mas regulamentado traria enormes benefícios sociais e económicos para o país. Trazendo assim efeitos benéficos onde hoje existem problemas. Aparece que o maior problema relacionado com o consumo e produção de canábica é a possibilidade de se ter de enfrentar o sistema de "justiça" que traz, isso sim, muitas mais consequências ao nível psicológico, económico e social, do que o seu consumo consciente. Ou seja, o maior problema da planta canábica é ser ilegal, o que é evidentemente inconstitucional.

Como conclusão final, podemos afirmar que a legalização imediata da produção e consumo de canábica, não só resolveria o chamado "problema social" como traria numerosos benefícios em termos económicos e de saúde pública, podendo pôr Portugal na linha da frente do tratamento de várias patologias e ainda principal exportador de produtos industriais. Parece ter ficado inequivocamente demonstrado que a legalização da planta *cannabis* s, não só trará uma vasta gama de benefícios sociais e económicos, como o seu cultivo, transformação, uso e consumo, são direitos humanos inalienáveis.

## Referencias

A data de consulta de todas as referências abaixo foi entre os dias 20 de maio 2017 e 15 de junho de 2019.

- 
- <sup>1</sup> The Dragons of Eden: Speculations on the Evolution of Human Intelligence Mass Market Paperback – December 12, 1986 - Carl Sagan
  - <sup>2</sup> Vegetation History and Archaeobotany - Cannabis in Asia: its center of origin and early cultivation, based on a synthesis of subfossil pollen and archaeobotanical studies - John M. McPartlandWilliam HegmanTengwen Long
  - <sup>3</sup> National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press. doi: 10.17226/24625.
  - <sup>4</sup> Long, T., Qin, J., Atahan, P., Mooney, S., Taylor, D., 2014. Rising waters: new geoarchaeological evidence of inundation and early agriculture from former settlement sites on the southern Yangtze Delta, China. *The Holocene* 24 (5), 546-55878
  - <sup>5</sup> Ernest Abel, *Marijuana, The First 12,000 years* (Plenum Press, New York 1980)
  - <sup>6</sup> *J Psychoactive Drugs*. 1981 Jan-Mar; The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. - Touw M. 13(1):23-34.
  - <sup>7</sup> *Cannabis Pharmacy: The Practical Guide to Medical Marijuana* by Michael Backes, Andrew Weil
  - <sup>8</sup> <http://www.japanhemp.org/img/cave.jpg>
  - <sup>9</sup> <https://www.ancient-origins.net/artifacts-other-artifacts/high-times-ancient-china-2700-year-old-marijuana-stash-found-shaman-grave-021722>
  - <sup>10</sup> Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia - Ethan B. Russo Hong-En Jiang Xiao Li Alan Sutton Andrea Carboni Francesca del Bianco Giuseppe Mandolino David J. Potter You-Xing Zhao Subir Bera - *Journal of Experimental Botany*, Volume 59, Issue 15, 1 November 2008, Pages 4171–4182,
  - <sup>11</sup> <http://www.internationalhempassociation.org/jiha/jiha5208.html>
  - <sup>12</sup> Balabanova, S. et al. (1992), "First Identification of Drugs in Egyptian Mummies", *Naturwissenschaften* 79, p. 35
  - <sup>13</sup> Walton, Robert P. (1938). *Marijuana, America's New Drug Problem*. [S.l.]: JB Lippincott. p. 6. ISBN 9780405075230
  - <sup>14</sup> Herodotus (translated by George Rawlinson) (1994–2009). "The History of Herodotus". The Internet Classics Archive. Daniel C. Stevenson, Web Atomics.

- 
- <sup>15</sup> <https://www.deamuseum.org/ccp/cannabis/history.html>
- <sup>16</sup> <https://acasadevidro.com/2011/12/19/milenios-de-uso-medicinal-decadas-de-proibicao-autoritaria/>
- <sup>17</sup> Little, Brown; Rudgley, Richard; et al. (1998). *Soma - The Encyclopedia of Psychoactive Substances*. [S.l.: s.n.] ISBN 0-349-11127-8.
- <sup>18</sup> [http://www.psicologia.pt/instrumentos/ver\\_ficha.php?cod=canabinoides](http://www.psicologia.pt/instrumentos/ver_ficha.php?cod=canabinoides)
- <sup>19</sup> <http://www.ukcia.org/culture/history/chrono.php#refs> by Rob Christopher of CHIC citando as seguintes fontes:  
Chris Conrad, *HEMP, Lifeline to the Future* (ISBN 0-963975-1-2)  
Ernest Abel, *Marijuana, The First 12,000 years* (Plenum Press, New York 1980)  
Jack Herer, *The Emperor Wears No Clothes* (ISBN # 1-878125-00-1)  
Peter Stratford, *Psychedelics Encyclopaedia* (ISBN 0-9114171-51-8)
- <sup>20</sup> <http://ptcannabis.forumeiros.com/t6-historia-do-canhamo-em-portugal> citando outras fontes.
- <sup>21</sup> <https://pt.wikipedia.org/wiki/C%C3%A2nhamo>
- <sup>22</sup> [http://www.fondationlamap.org/sites/default/files/upload/media/minisites/projet\\_europe/PDF/ortaHistpt.pdf](http://www.fondationlamap.org/sites/default/files/upload/media/minisites/projet_europe/PDF/ortaHistpt.pdf)
- <sup>23</sup> de Lamarck, J.B. 1785. *Encyclopédie Méthodique de Botanique*, vol. 1, pt. 2. Paris, France, pp. 694–695
- <sup>24</sup> SMALL, Ernest. On Toadstool Soup and Legal Species of Marihuana. *Biosystematics Research Institute Canada Agriculture. PLANT SCIENCE BULLETIN*. September 1975 Vol. 21 No. 3 Botanical Society of America, Inc. On Line
- <sup>25</sup> <https://hempdao.com/as-feitorias-do-canhamo-e-o-imperio/>
- <sup>26</sup> [https://issuu.com/camara\\_dos\\_solicitadores/docs/sollicitare\\_25\\_optimizad](https://issuu.com/camara_dos_solicitadores/docs/sollicitare_25_optimizad)  
o
- <sup>27</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/William\\_Brooke\\_O%27Shaughnessy](https://en.wikipedia.org/wiki/William_Brooke_O%27Shaughnessy)
- <sup>28</sup> <https://medium.com/@dubhempmuseum/sir-william-brooke-oshaughnessy-medical-cannabis-pioneer-c94798fd7722>
- <sup>29</sup> *The American Journal of Psychiatry* / Jacques Joseph Moreau (1804–1884) Volume 162, Issue 3, March 2005, pp. 458-458.
- <sup>30</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Jacques-Joseph\\_Moreau#cite\\_note-2](https://en.wikipedia.org/wiki/Jacques-Joseph_Moreau#cite_note-2)
- <sup>31</sup> <https://www.medicalmarijuanainc.com/overview-of-medical-marijuana-research/>
- <sup>32</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Indian\\_Hemp\\_Drugs\\_Commission](https://en.wikipedia.org/wiki/Indian_Hemp_Drugs_Commission)
- <sup>33</sup> "Our Fashionable Narcotics". *New York Times*. New York City. January 10, 1854.
- <sup>34</sup> <https://greenrushdaily.com/culture/hash/>
- <sup>35</sup> na María (ed.) Carabias Torres; *Comissão Nacional para as Comemorações dos Descobrimentos Portugueses* (1994). *Las relaciones entre Portugal y Castilla en la época de los descubrimientos y la expansión colonial*. Universidad de Salamanca. pp. 284–. ISBN 978-84-7481-792-8.
- <sup>36</sup> [https://pt.wikipedia.org/wiki/La\\_Cucaracha](https://pt.wikipedia.org/wiki/La_Cucaracha)
- <sup>37</sup> <https://news.medicalmarijuanainc.com/the-road-to-prohibition-why-did-america-make-marijuana-illegal-in-the-first-place/>
- <sup>38</sup> [http://othersidefarms.com/blog/1914-10-dollar-bill-was-printed-on-hemp-paper/?fb\\_comment\\_id=597291020347506\\_956195947790343#.WSVs7Wg](http://othersidefarms.com/blog/1914-10-dollar-bill-was-printed-on-hemp-paper/?fb_comment_id=597291020347506_956195947790343#.WSVs7Wg)

---

1\_Dc

<sup>39</sup> <http://www.worldbanknotescoins.com/2014/10/1914-ten-dollar-federal-reserve-note-blue-seal.html>

<sup>40</sup> [https://pt.wikipedia.org/wiki/Hemp\\_Body\\_Car](https://pt.wikipedia.org/wiki/Hemp_Body_Car)

<sup>41</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Hemp\\_for\\_Victory](https://en.wikipedia.org/wiki/Hemp_for_Victory)

<sup>42</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Marihuana\\_Tax\\_Act\\_of\\_1937](https://en.wikipedia.org/wiki/Marihuana_Tax_Act_of_1937)

<sup>43</sup> .Joy JE, Watson SJ, Benson JA, eds.: Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base. Washington, DC: National Academy Press, 1999.

<sup>44</sup> French, Laurence Armand; Manzanárez, Magdaleno (2004). Nafta & Neocolonialism: Comparative Criminal, Human & Social Justice. [S.l.]: University Press of America. p. 129. ISBN 978-0-7618-2890-7.

<sup>45</sup> Earleywine, Mitch (2002). Understanding Marijuana: A New Look at the Scientific Evidence. [S.l.]: Oxford University Press. p. 24. ISBN 978-0-19-513893-1.

<sup>46</sup> Peet, Preston (2004). Under The Influence: The Disinformation Guide To Drugs. [S.l.]: Consortium. p. 55. ISBN 978-1-932857-00-9.

<sup>47</sup> Sterling, Evans (2007). Bound in twine: the history and ecology of the henequen-wheat complex for Mexico and the American and Canadian Plains, 1880–1950. [S.l.]: Texas A&M University Press. p. 27. ISBN 978-1-58544-

<sup>48</sup> [https://pt.wikipedia.org/wiki/Cannabis\\_\(psicotr%C3%B3pico\)#Hist.C3.B3ria](https://pt.wikipedia.org/wiki/Cannabis_(psicotr%C3%B3pico)#Hist.C3.B3ria)

<sup>49</sup> "Final Report – Volume III". Parl.gc.ca. Archived from the original on 17 November 2002.

<https://web.archive.org/web/20021117164232/http://www.parl.gc.ca/37/1/parlbus/commbus/senate/com-e/ille-e/rep-e/repfinalvol3-e.htm>

<sup>50</sup> The Plenipotentiary Conference for the adoption of a Single Convention on Narcotic Drugs

<sup>51</sup> [https://web.archive.org/web/20071107151130/http://www.unodc.org/unodc/en/treaty\\_adherence.html](https://web.archive.org/web/20071107151130/http://www.unodc.org/unodc/en/treaty_adherence.html)

<sup>52</sup> A Escalada do Mito Faculdade de psicologia do Porto -dep de ciencias do comportamento desviante (ver autor)

<sup>53</sup> <https://medium.com/@ReachCASP/health-scientist-blacklisting-and-the-meaning-of-marijuana-in-the-oval-office-in-the-early-1970s-71ea41427b49>

<sup>54</sup> <https://www.forbes.com/sites/jacobsullum/2015/05/14/marijuana-prohibition-is-unscientific-unconstitutional-and-unjust/#6449aa3e6cf0>

<sup>55</sup> <https://www.brookings.edu/blog/brookings-now/2017/08/11/charts-of-the-week-marijuana-use-by-race/>

<sup>56</sup> James, J.S.; Medical Marijuana: Unpublished Federal Study Found THC-Treated Rats Lived Longer, Had Less Cancer, AIDS Treatment News 1997; 263

<sup>57</sup> <http://www.cureyourowncancer.org/cannabis-shrinks-tumors-government-has-known-since-1974.html>

<sup>58</sup> (Abel EL: Marihuana, The First Twelve Thousand Years. New York: Plenum Press, 1980. )

<sup>59</sup> <https://www.cbsnews.com/pictures/free-pot-federal-program-ships-marijuana-to-four/>

<sup>60</sup> <http://antiquecannabisbook.com/chap1B/Censorship.htm>

<sup>61</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Reefer\\_Madness](https://en.wikipedia.org/wiki/Reefer_Madness)

---

<sup>62</sup><https://es.wikipedia.org/wiki/Cannabinoide#Historia>

<sup>63</sup>GAONI Y., MECHOULAM R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 1964;86:1646–1647

<sup>64</sup>Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC.

Maccarrone M1, Bab I2, Bíró T3, Cabral GA4, Dey SK5, Di Marzo V6, Konje JC7, Kunos G8, Mechoulam R9, Pacher P8, Sharkey KA10, Zimmer A11 - *Trends Pharmacol Sci.* 2015 May;36(5):277-96. doi: 10.1016/j.tips.2015.02.008. Epub 2015 Mar 18.

<sup>65</sup> Kawano, Daniel Fábio; Leonardo Régis Leira. «Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los?». *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.* 42 (4): 487–495. ISSN 1516-9332. doi:10.1590/S1516-93322006000400003

<sup>66</sup><https://pt.wikipedia.org/wiki/Fármaco>

<sup>67</sup> "cannabis" OED Online. July 2009. Oxford University Press. 2009. <http://dictionary.oed.com/cgi/entry/50032466>

<sup>68</sup>Online Etymology Dictionary». Etymonline.

<sup>69</sup><https://www.etymonline.com/word/cannabis>

<sup>70</sup>Leary, Timothy (1990). *Flashbacks*. Nova York: Tarcher & Putnam. ISBN 0-87477-870-0

<sup>71</sup>Encyclopædia Britannica - 11ª ed., ed. (1911). «Hemp».

<sup>72</sup>Franck, Mel (1997). *Marijuana Grower's Guide*. [S.l.]: Red Eye Press. p. 3. ISBN 0-929349-03-2

<sup>73</sup>Rubin, Vera D. (1976). *Cannabis and Culture*. [S.l.]: Campus Verlag. p. 305. ISBN 3-593-37442-0

<sup>74</sup>Cunliffe, Barry W. (2001). *The Oxford Illustrated History of Prehistoric Europe*. [S.l.]: Oxford University Press. p. 405. ISBN 0-19-285441-0

<sup>75</sup> <http://ptcannabis.forumeiros.com/t6-historia-do-canhamo-em-portugal> citando as seguintes fontes: CHAVES, Luis, *A Cana: vocabulário, Usos e Costumes*, Separata da Revista

Portuguesa de Fililogia, Volume X, Coimbra, 1960, p 102-146

MACHADO, José Pedro, *Dicionário Etimológico da língua Portuguesa com a mais*

antiga documentação escrita e conhecida de muitos vocábulos estudados, 3ª Edição, segundo Volume C-E, Livros Horizonte, Lisboa, 1977, p54

VASCONCELLOS, J. Leite de, *Etnografia Portuguesa, Tentame de Sistematização*,

Volume II, Imprensa Nacional Casa da Moeda, Lisboa, 1985, p92

VITERBO, Fr, Joaquim de Santa Rosa, "Elucidário das palavras, termos e frases que em Portugal antigamente se usaram e que hoje regularmente se ignoram", Edição crítica por Mário Fiúza, II B-Z Livraria Civilização, Porto-Lisboa, 1966, p 66

<sup>76</sup><https://magazine.grasscity.com/what-is-a-marijuana-plant-482/>

<sup>77</sup> [https://pt.wikipedia.org/wiki/Cannabis\\_\(psicotr%C3%B3pico\)#cite\\_note-28](https://pt.wikipedia.org/wiki/Cannabis_(psicotr%C3%B3pico)#cite_note-28)

<sup>78</sup> 4 July 2008, 18:44 (UTC) – Source: Cannab2.jpg – Author: User:Photohound \*derivative work: Cannab2.jpg:

<sup>79</sup>[https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis#cite\\_note-39](https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis#cite_note-39)

- 
- <sup>80</sup>Lebel-Hardenack, S. and S. R. Grant. 1997. Genetics of sex determination in flowering plants. *Trends in Plant Science* 2(4): 130–136.
- <sup>81</sup>Por Walther Otto Müller - From Franz Eugen Köhler's *Medizinal-Pflanzen*. Published and copyrighted by Gera-Untermhaus, FE Köhler in 1887 (1883–1914). Obtained from <http://caliban.mpiz-koeln.mpg.de/~stueber/koehler/>. Originally uploaded to wikipedia by w:User:Chmod007 on 19:57, 14 November 2004. An enhanced version was uploaded to wikipedia by w:User:DarkEvil on 17:39, 14 December 2006, Domínio público, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1739269>
- <sup>82</sup>[https://www.google.pt/search?q=cannabis+botanica&tbm=isch&imgil=PCI\\_\\_4Mt3n5fjM%253A%253BKCAbvqwq-](https://www.google.pt/search?q=cannabis+botanica&tbm=isch&imgil=PCI__4Mt3n5fjM%253A%253BKCAbvqwq-)
- <sup>83</sup>Small, E. 1972. Interfertility and chromosomal uniformity in *Cannabis*. *Canadian Journal of Botany* 50(9): 1947–1949
- <sup>84</sup>The *Cannabis* Plant: Botanical Aspects S. Farag, O. Kayser Technical University Dortmund, Technical Biochemistry Dortmund, Dortmund, Germany
- <sup>85</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE FARMÁCIA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DA PLANTA *CANNABIS SATIVA* L. A PARTIR DE SEMENTES APREENDIDAS PELA POLÍCIA FEDERAL NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL - Tese apresentada por Bruna Tassi Borille para obtenção do TÍTULO DE DOUTOR em Ciências Farmacêuticas – Porto Alegre 2016
- <sup>86</sup>Clarke, Robert C. 1991. *Marijuana Botany*, 2nd ed. Ron Publishing, California. ISBN 0-914171-78-X
- <sup>87</sup>Small, E. 1975. Morphological variation of achenes of *Cannabis*. *Canadian Journal of Botany* 53(10): 978-987
- <sup>88</sup><https://pt.wikipedia.org/wiki/Cannabis#Taxonomia>
- <sup>89</sup><https://pt.wikipedia.org/wiki/Floração>
- <sup>90</sup>*Phytochemistry*. 2013 Mar;87:51-9. doi: 10.1016/j.phytochem.2012.11.001. Epub 2012 Dec 29. Analysis of cannabinoids in laser-microdissected trichomes of medicinal *Cannabis sativa* using LCMS and cryogenic NMR. Happyana N1, Agnolet S, Muntendam R, Van Dam A, Schneider B, Kayser O.
- <sup>91</sup>Cuticle Development on Glandular Trichomes of *Cannabis sativa* (Cannabaceae) - Paul G. Mahlberg and Eun-Soo Kim - *American Journal of Botany* - Vol. 78, No. 8 (Aug., 1991), pp. 1113-1122 - Published by: Botanical Society of America, Inc. - DOI: 10.2307/2444899
- <sup>92</sup>Mechoulam, R. and Gaoni, Y. (1967) Recent advances in the chemistry of hashish. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **25**, 175–213.
- <sup>93</sup>*Pharmacognosy - Fundamentals, Applications and Strategies* - 2017, Pages 363-374 – Academic Press
- <sup>94</sup>Lambert DM, Fowler CJ (2005). «The endocannabinoid system: drug targets, lead compounds, and potential therapeutic applications». *J. Med. Chem.* 48 (16): 5059–87. doi:10.1021/jm058183t
- <sup>95</sup>Rudolf Bauer et al., CB Receptor Ligands from Plants, 8 *Curr. Topics in Med. Chem.* 173, 173-86 (2008)
- <sup>96</sup>Ramaswamy, M. , Thangavel, P. and Panneer Selvam, N. (1999), Glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) and glutamic pyruvic transaminase (GPT) enzyme activities in different tissues of *Sarotherodon mossambicus* (Peters) exposed to a carbamate pesticide, carbaryl. *Pestic. Sci.*, 55: 1217-1221. doi:10.1002/(SICI)1096-9063(199912)55:12<1217::AID-PS78>3.0.CO;2-G

- <sup>97</sup> Pertwee R. ed. Handbook of Cannabis. Oxford University Press; 2014. Available at: <http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780199662685.001.0001/acprof-9780199662685>. Published online January 2015. Accessed May 21, 2017
- <sup>98</sup> Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P, Etxebarria N, Usobiaga A (February 2016). "Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes". Journal of Natural Products. 79 (2): 324–31. doi:10.1021/acs.jnatprod.5b00949. PMID 26836472.
- <sup>99</sup> Elsohly, M. A; Radwan, M. M; Gul, W; Chandra, S; Galal, A (2017). Phytochemistry of Cannabis sativa L. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. 103. pp. 1–36. doi:10.1007/978-3-319-45541-9\_1. ISBN 978-3-319-45539-6. PMID 28120229.
- <sup>100</sup> Turner, S. E; Williams, C. M; Iversen, L; Whalley, B. J (2017). Phytocannabinoids. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. 103. pp. 61–101. doi:10.1007/978-3-319-45541-9\_3. ISBN 978-3-319-45539-6. PMID 28120231
- <sup>101</sup> <https://hempmeds.com.br/lista-de-cannabinoides-e-seus-efeitos/>
- <sup>102</sup> Morales, P; Reggio, P. H; Jagerovic, N (2017). "An Overview on Medicinal Chemistry of Synthetic and Natural Derivatives of Cannabidiol". Frontiers in Pharmacology. 8: 422. doi:10.3389/fphar.2017.00422. PMC 5487438. PMID 28701957.
- <sup>103</sup> Aizpurua-Olaizola, Oier; Soydaner, Umut; Öztürk, Ekin; Schibano, Daniele; Simsir, Yilmaz; Navarro, Patricia; Etxebarria, Nestor; Usobiaga, Aresatz (2016-02-26). "Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes". Journal of Natural Products. 79 (2): 324–331. doi:10.1021/acs.jnatprod.5b00949
- <sup>104</sup> Morales, P; Hurst, D. P; Reggio, P. H (2017). "[Molecular Targets of the Phytocannabinoids - A Complex Picture](#)". Progress in the chemistry of organic natural products. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. 103: 103–131. doi:10.1007/978-3-319-45541-9\_4. ISBN 978-3-319-45539-6. PMC 5345356. PMID 28120232.
- <sup>105</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabigerol#cite\\_note-neuro-16](https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabigerol#cite_note-neuro-16)
- <sup>106</sup> Page, Jonathan; et al. (2012). "Identification of olivetolic acid cyclase from Cannabis sativa reveals a unique catalytic route to plant polyketides". PNAS. 109 (31): 12811–6. doi:10.1073/pnas.1200330109. PMC 3411943. PMID 22802619
- <sup>107</sup> Gaoni, Y.; Mechoulam, R. (1 de janeiro de 1966). «Hashish—VII». Tetrahedron. 22 (4): 1481–1488. doi:10.1016/S0040-4020(01)99446-3
- <sup>108</sup> Ryberg, E; Larsson, N; Sjögren, S; Hjorth, S; Hermansson, N-O; Leonova, J; Elebring, T; Nilsson, K; Drmota, T (1 de dezembro de 2007). «The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor». British Journal of Pharmacology (em inglês). 152 (7): 1092–1101. ISSN 1476-5381. PMID 17876302. doi:10.1038/sj.bjp.0707460
- <sup>109</sup> Russo, Ethan B.; Burnett, Andrea; Hall, Brian; Parker, Keith K. (1 de agosto de 2005). «Agonistic Properties of Cannabidiol at 5-HT1a Receptors». Neurochemical Research (em inglês). 30 (8): 1037–1043. ISSN 0364-3190. doi:10.1007/s11064-005-6978-1
- <sup>110</sup> Neuropharmacology. 2012 Jan;62(1):373-84. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.013. Epub 2011 Aug 16.
- Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats.
- Hsiao YT1, Yi PL, Li CL, Chang FC.
- <sup>111</sup> FEBS Letters Volume 580, Issue 18, 7 August 2006, Pages 4337-4345 Cannabidiol, a constituent of Cannabis sativa, modulates sleep in rats - Edited by Jesus Avila Author links open overlay panel EricMurillo-RodríguezDianaMillán-AldacoaMarcelaPalomero-RiveroRaphaelMechoulambRenéDrucker-Colina - <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.04.102>
- <sup>112</sup> Neuropsychopharmacology. 2019 Feb 6. doi: 10.1038/s41386-019-0333-8. [Epub ahead of 245 Fundamentos para a resolução de um problema social

---

print]

Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder.

Pretzsch CM1, Freyberg J1, Voinescu B1, Lythgoe D2, Horder J1, Mendez MA1, Wichers R1, Ajram L1, Ivin G3, Heasman M3, Edden RAE4, Williams S2, Murphy DGM1, Daly E1, McAlonan GM5

<sup>113</sup>Zuardi, A. W.; Crippa, J. a. S.; Hallak, J. E. C.; Moreira, F. A.; Guimarães, F. S. (2006). «Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug». *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 39 (4): 421–429. ISSN 0100-879X. doi:10.1590/S0100-879X2006000400001

<sup>114</sup>Bergamaschi, Mateus Machado; Queiroz, Regina Helena Costa; Zuardi, Antonio Waldo; Crippa, José Alexandre S. (1 de setembro de 2011). «Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent». *Current Drug Safety*. 6 (4): 237–249. ISSN 2212-3911. PMID 22129319

<sup>115</sup><https://pt.wikipedia.org/wiki/Tetraidrocanabinol>

<sup>116</sup>Mechoulam R, Gaoni Y (1965). "A Total Synthesis of dl- $\Delta$ 1-Tetrahydrocannabinol, the Active Constituent of Hashish". *J. Am. Chem. Soc.* 87 (14): 3273–3275. doi:10.1021/ja01092a065.

<sup>117</sup>*Clin J Pain*. Author manuscript; available in PMC 2015 Jun 1.

Published in final edited form as:

*Clin J Pain*. 2014 Jun; 30(6): 472–478.

doi: 10.1097/AJP.0000000000000022

PMCID: PMC4013220

NIHMSID: NIHMS541723

PMID: 24281276

THE SUBJECTIVE PSYCHOACTIVE EFFECTS OF ORAL DRONABINOL STUDIED IN A RANDOMIZED, CONTROLLED CROSSOVER CLINICAL TRIAL FOR PAIN

Mohammed A. Issa, MD,† Sanjeet Narang, MD,† Robert N. Jamison, PHD,†\* Edward Michna, MD,† Robert R. Edwards, PHD,†\* David M. Penetar, PHD,<sup>1</sup> and Ajay D. Wasan, MD, MSc

<sup>118</sup> Human Metabolism of THC". *Sapiensoup Blog*. 21 December 2016. <https://sapiensoup.com/human-metabolism-thc>

<sup>119</sup><https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2977>

<sup>120</sup> <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/delta-8-tetrahydrocannabinol>

<sup>121</sup> Turner, Sarah E.; Williams, Claire M.; Iversen, Leslie; Whalley, Benjamin J. (2017). "Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids". In Kinghorn, A. Douglas; Falk, Heinz; Gibbons, Simon; Kobayashi, Jun'ichi. *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa*. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. 103. Springer International Publishing. pp. 61–101. doi:10.1007/978-3-319-45541-9\_3. ISBN 978-3-319-45539-6. PMID 28120231

<sup>122</sup> Aizpurua-Olaizola, Oier; Soydaner, Umut; Öztürk, Ekin; Schibano, Daniele; Simsir, Yilmaz; Navarro, Patricia; Etxebarria, Nestor; Usobiaga, Aresatz (2016). "Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes". *Journal of Natural Products*. 79 (2): 324–331. doi:10.1021/acs.jnatprod.5b00949. PMID 26836472.

<sup>123</sup> Turner, Sarah E.; Williams, Claire M.; Iversen, Leslie; Whalley, Benjamin J. (2017). "Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids". In Kinghorn, A. Douglas; Falk, Heinz; Gibbons, Simon; Kobayashi, Jun'ichi (eds.). *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa*. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. 103. Springer International Publishing. pp. 61–101. doi:10.1007/978-3-319-45541-9\_3. ISBN 978-

- <sup>124</sup>CBC biosynthetic scheme – Date: 5 June 2017 – Author: Miles Markmann acedido em [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Biosynthesis\\_of\\_CBC.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Biosynthesis_of_CBC.png)
- <sup>125</sup><https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cannabinol>
- <sup>126</sup><https://www.growroom.net/canabinoides-conheca-os-principais-compostos-da-maconha/>
- <sup>127</sup>[https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI\\_Thesaurus&ns=NCI\\_Thesaurus&code=C84510](https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C84510)
- <sup>128</sup>[https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabinol#cite\\_note-10](https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabinol#cite_note-10)
- <sup>129</sup><https://www.drugbank.ca/drugs/DB14050>
- <sup>130</sup>Hillig KW, Mahlberg PG (2004). "A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in *Cannabis* (Cannabaceae)". *American Journal of Botany*. 91 (6): 966–75. doi:10.3732/ajb.91.6.966. PMID 21653452.
- <sup>131</sup>"GW Pharmaceuticals Initiates Phase 2 Clinical Study of Cannabidiol (CBD) in Epilepsy" (Press release). GW Pharmaceuticals. May 6, 2015. Retrieved November 10, 2015
- <sup>132</sup>GW Pharmaceuticals Announces Preliminary Results of Phase 2a Study for its Pipeline Compound GWP42006
- <sup>133</sup><https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cannabidiolic%20acid>
- <sup>134</sup><https://cbda.website/>
- <sup>135</sup> Cyclobutane-1,3-Diacid (CBDA): A Semi-Rigid Building Block Prepared by [2+2] Photocyclization for Polymeric Materials - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/Structure-of-CBDA-1-left-chemical-structure-of-the-building-block-middle-X-ray\\_fig4\\_320532772](https://www.researchgate.net/Structure-of-CBDA-1-left-chemical-structure-of-the-building-block-middle-X-ray_fig4_320532772) [accessed 15 Nov, 2018]
- <sup>136</sup>United Nations Office on Drugs Crime (2009). Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products [electronic resource] : manual for use by national drug testing laboratories (PDF) (Rev. and updated. ed.). New York: United Nations. ISBN 978-92-1-148242-3. Archived from the original (PDF) on 29 August 2017.
- <sup>137</sup>Brenneisen, Rudolf (2007). "Chapter 2: Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents". In ElSohly, Mahmoud A. (ed.). *Marijuana and the Cannabinoids*. Totowa, NJ: Humana Press/Springer. pp. 17–49. ISBN 978-1-59259-947-9.
- <sup>138</sup>Moreno-Sanz, G (2016). "Can You Pass the Acid Test? Critical Review and Novel Therapeutic Perspectives of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinolic Acid A." *Cannabis and Cannabinoid Research*. 1 (1): 124–130. doi:10.1089/can.2016.0008. PMC 5549534. PMID 28861488
- <sup>139</sup><https://elixinol.com/pt/blog/cannabinoids-thca/>
- <sup>140</sup><https://www.crescolabs.com/cannabinoids/thca/>
- <sup>141</sup>Fellermeier M, Zenk MH (1998). "Prenylation of olivetolate by a hemp transferase yields cannabigerolic acid, the precursor of tetrahydrocannabinol". *FEBS Letters*. 427 (2): 283–5. doi:10.1016/S0014-5793(98)00450-5. PMID 9607329.
- <sup>142</sup>Marks MD, Tian L, Wenger JP, Omburo SN, Soto-Fuentes W, He J, Gang DR, Weiblen GD, Dixon RA (2009). "Identification of candidate genes affecting  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol biosynthesis in *Cannabis sativa*". *Journal of Experimental Botany*. 60 (13): 3715–26. doi:10.1093/jxb/erp210. PMC 2736886. PMID 195813
- <sup>143</sup><https://en.wikipedia.org/wiki/Tetrahydrocannabinol>
- <sup>144</sup> Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering - Comprehensive Natural Products II - Chemistry and Biology - Volume 3, 2010, Pag. 1033-1084
- <sup>145</sup>Brenneisen R. (2007) *Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents*. In: ElSohly M.A. (eds) *Marijuana and the Cannabinoids*. Forensic Science And Medicine. Humana Press
- <sup>146</sup>Cerebrum. 2013 Nov-Dec; 2013: 14.

---

PMCID: PMC3997295

PMID: 24765232

Getting High on the Endocannabinoid System

Bradley E. Alger, Ph.D

<sup>147</sup>Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain.

Devane WA, Dysarz FA 3rd, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC

Mol Pharmacol. 1988 Nov; 34(5):605-13.

<sup>148</sup>Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA.

Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI

Nature. 1990 Aug 9; 346(6284):561-4.

<sup>149</sup>Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids.

Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M

Nature. 1993 Sep 2; 365(6441):61-5.

<sup>150</sup>Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor.

Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R

Science. 1992 Dec 18; 258(5090):1946-9.

<sup>151</sup> Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors.

Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, Gopher A, Almog S, Martin BR, Compton DR

Biochem Pharmacol. 1995 Jun 29; 50(1):83-90.

<sup>152</sup>Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand?

Di Marzo V, De Petrocellis L

Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2012 Dec 5; 367(1607):3216-28.

<sup>153</sup>[https://en.wikipedia.org/wiki/Endocannabinoid\\_system](https://en.wikipedia.org/wiki/Endocannabinoid_system)

<sup>154</sup><https://fulcrumcbd.com/endocannabinoid-system>

<sup>155</sup>Lutz B. Molecular biology of cannabinoid receptors. Prostaglandins Leukotrienes Essent Fatty Acids. 2002;66:123–142.

<sup>156</sup> Curr Med Chem. 2010; 17(14): 1382–1393. PMCID: PMC3179980 - NIHMSID: NIHMS314516 - PMID: 20166926 - CB1 Cannabinoid Receptors and their Associated Proteins - Allyn C. Howlett, Lawrence C. Blume, and George D. Dalton

<sup>157</sup> Childers SR, Sexton T, Roy MB (1994) Effects of anandamide on cannabinoid receptors in rat brain membranes. Biochem Pharmacol 47:711-715

<sup>158</sup>Protein kinase C disrupts cannabinoid actions by phosphorylation of the CB1 cannabinoid receptor.

Garcia DE, Brown S, Hille B, Mackie K

J Neurosci. 1998 Apr 15; 18(8):2834-41.

<sup>159</sup>Eur J Histochem. 2016 Apr 11; 60(2): 2643.

Published online 2016 Jun 28. doi: 10.4081/ejh.2016.2643

PMCID: PMC4933831

PMID: 27349320

Expression of the Endocannabinoid Receptors in Human Fascial Tissue

C. Fede,<sup>1</sup> G. Albertin,<sup>1</sup> L. Petrelli,<sup>1</sup> M.M. Sfriso,<sup>1</sup> C. Biz,<sup>2</sup> R. De Caro,<sup>1</sup> and C. Stecco<sup>1</sup>

<sup>160</sup>Mol Pharmacol. 1999 Dec;56(6):1362-9.

Agonist selective regulation of G proteins by cannabinoid CB(1) and CB(2) receptors.

Glass M1, Northup JK

<sup>161</sup>Adv Pharmacol. 2017;80:249-289. doi: 10.1016/bs.apha.2017.04.001. Epub 2017 Jun 12.

Actions and Regulation of Ionotropic Cannabinoid Receptors.

De Petrocellis L1, Nabissi M2, Santoni G2, Ligresti A3

<sup>162</sup>Pharmacol Rev. 2010 Dec;62(4):588-631. doi: 10.1124/pr.110.003004.

International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>.

Pertwee RG1, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR, Greasley PJ, Hansen HS, Kunos G, Mackie K, Mechoulam R, Ross RA.

<sup>163</sup>Cannabis Cannabinoid Res. 2017; 2(1): 265–273.

Published online 2017 Oct 1. doi: 10.1089/can.2017.0036

PMCID: PMC5665501

PMID: 29098189

An Update on Non-CB<sub>1</sub>, Non-CB<sub>2</sub> Cannabinoid Related G-Protein-Coupled Receptors

Paula Morales\* and Patricia H. Reggio

<sup>164</sup>Pharmacol Rev. 2010 Dec; 62(4): 588–631.

doi: 10.1124/pr.110.003004

PMCID: PMC2993256

PMID: 21079038

International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid Receptors and Their Ligands: Beyond CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>

R. G. Pertwee, A. C. Howlett, M. E. Abood, S. P. H. Alexander, V. Di Marzo, M. R. Elphick, P. J. Greasley, H. S. Hansen, G. Kunos, K. Mackie, R. Mechoulam, and R. A. Ross

<sup>165</sup><http://www.medicalorganicmarijuana.com.au/cannabinoid-receptors>

<sup>166</sup> Grotenhermen, Franjo (23 July 2012). "The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids". *Dtsch Arztebl Int.* **109** (PMC3442177): 495–501. doi:[10.3238/arztebl.2012.0495](https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0495). PMC 3442177. PMID 23008748.

<sup>167</sup> Russo, Ethan B (August 2011). "Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects". *British Journal of Pharmacology.* 163 (7): 1344–1364. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x. PMC 3165946. PMID 21749363

<sup>168</sup>Image of 5TGZ (Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB<sub>1</sub> (2016)) created with The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.8 Schrödinger, LLC.

Hua, T., Vemuri, K., Pu, M., Qu, L., Han, G.W., Wu, Y., Zhao, S., Shui, W., Li, S., Korde, A., Laprairie, R.B., Stahl, E.L., Ho,

<sup>169</sup>National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine - NCBI's Genome Decoration Page.

Ideogram of human chromosome. Chromosome 6 highlighted. G-band, 850 bphs (bands per haploid set). Black and gray: Giemsa positive. Red: Centromere. Light blue: Variable region. Dark blue: Stalk.

<sup>170</sup> == {{int:filedesc}} == {{Information \n | Description={{en | 1=Structure of protein CNR2.Based on PyMOL rendering of PDB {{PDB|2KI9}}.}} \n| Source = {{own}} \n| Author = Pleiotrope \n| Date = 2011-8-1 \n| Permission =

<sup>171</sup>[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cb1\\_cb2\\_structure.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cb1_cb2_structure.png)

<sup>172</sup>National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine - NCBI's Genome Decoration Page.

<sup>173</sup>Neuroscience. 1997 Mar;77(2):299-318.

Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain.

Glass M1, Dragunow M, Faull RL.

<sup>174</sup>J Nucl Med. Author manuscript; available in PMC 2010 Dec 6.

Published in final edited form as:

J Nucl Med. 2010 Jan; 51(1): 112–120.

Published online 2009 Dec 15. doi: 10.2967/jnumed.109.067074

249 Fundamentos para a resolução de um problema social

---

PMCID: PMC2997525

NIHMSID: NIHMS254964

PMID: 20008988

Imaging and Quantitation of Cannabinoid CB1 Receptors in Human and Monkey Brains Using  
18F-Labeled Inverse Agonist Radioligands

Garth E. Terry,<sup>1,2</sup> Jussi Hirvonen,<sup>1</sup> Jeih-San Liow,<sup>1</sup> Sami S. Zoghbi,<sup>1</sup> Robert Gladding,<sup>1</sup>  
Johannes T. Tauscher,<sup>3</sup> John M. Schaus,<sup>3</sup> Lee Phebus,<sup>3</sup> Christian C. Felder,<sup>3</sup> Cheryl L.  
Morse,<sup>1</sup> Sean R. Donohue,<sup>1</sup> Victor W. Pike,<sup>1</sup> Christer Halldin,<sup>2</sup> and Robert B. Innis

<sup>175</sup>Neuropsychopharmacology. 2018 Jan; 43(1): 155–172.

Published online 2017 Jul 26. Prepublished online 2017 Jun 27. doi: 10.1038/npp.2017.130

PMCID: PMC5719092

PMID: 28653665

Circulating Endocannabinoids: From Whence Do They Come and Where are They Going?

Cecilia J Hillard

<sup>176</sup>Diffusion in brain extracellular space. Syková E, Nicholson C - *Physiol Rev.* 2008 Oct;  
88(4):1277-340.

<sup>177</sup>Dead-space microdomains hinder extracellular diffusion in rat neocortex during ischemia.  
Hrabetová S, Hrabec J, Nicholson C. *J Neurosci.* 2003 Sep 10; 23(23):8351-9.

<sup>178</sup>In vivo diffusion analysis with quantum dots and dextrans predicts the width of brain  
extracellular space.

Thorne RG, Nicholson C

*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Apr 4; 103(14):5567-72.

<sup>179</sup>Diffusion in brain extracellular space. Syková E, Nicholson C. *Physiol Rev.* 2008 Oct;  
88(4):1277-340.

<sup>180</sup>*Basic Clin Neurosci.* 2013 Autumn; 4(4): 282–286. PMCID: PMC4202579 - PMID: 25337358

Brain Extracellular Space: Geometry, Matrix and Physiological Importance - Padideh Kamali-  
Zare\* and Charles Nicholson

<sup>181</sup>Anisotropic and heterogeneous diffusion in the turtle cerebellum: implications for volume  
transmission. Rice ME, Okada YC, Nicholson C. *J Neurophysiol.* 1993 Nov; 70(5):2035-44

<sup>182</sup>Agnati, L. F., Fuxe, K., Nicholson, C., Sykova, E., 2000. Volume Transmission Revisited.  
*Progress in Brain Research*, vol. 125. Amsterdam: Elsevier

<sup>183</sup>Diffusion of macromolecules in the brain: implications for drug delivery. Wolak DJ, Thorne  
RG, *Mol Pharm.* 2013 May 6; 10(5):1492-504.

<sup>184</sup>Extracellular matrix of the central nervous system: from neglect to challenge. Zimmermann DR,  
Dours-Zimmermann MT - *Histochem Cell Biol.* 2008 Oct; 130(4):635-53.

<sup>185</sup>Endocannabinoid Signaling and Synaptic Function

Pablo E. Castillo,<sup>1,\*</sup> Thomas J. Younts,<sup>1</sup> Andre´s E. Cha´vez,<sup>1</sup> and Yuki Hashimoto-dani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, Bronx,  
NY 10461, USA

\*Correspondence: pablo.castillo@einstein.yu.edu  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.020>

<sup>186</sup>*Pharmacol Rev.* Author manuscript; available in PMC 2008 Feb 13. Published in final edited  
form as: *Pharmacol Rev.* 2006 Sep; 58(3): 389–462. doi: [10.1124/pr.58.3.2] PMCID:  
PMC2241751 - NIHMSID: NIHMS38123 - PMID: 16968947, The Endocannabinoid System  
as an Emerging Target of Pharmacotherapy - PÁL PACHER, SÁNDOR BÁTKAI, and  
GEORGE KUNOS

<sup>187</sup>*Int J Mol Sci.* 2018 Mar; 19(3): 833.

Published online 2018 Mar 13. doi: 10.3390/ijms19030833

PMCID: PMC5877694

PMID: 29533978

---

## Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System

Shenglong Zou and Ujendra Kumar

- <sup>188</sup>Oddi, S.; Fezza, F.; Pasquariello, N.; D'Agostino, A.; Catanzaro, G.; De Simone, C.; Rapino, C.; Finazzi-Agro, A.; Maccarrone, M. (2009). "Molecular identification of albumin and Hsp70 as cytosolic anandamide-binding proteins". *Chemistry & Biology*. 16 (6): 624–632. doi:10.1016/j.chembiol.2009.05.004. PMID 19481477
- <sup>189</sup>Kaczocha, M.; Glaser, S.T.; Deutsch, D.G. (2009). "Identification of intracellular carriers for the endocannabinoid anandamide". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 106 (15): 6375–6380. doi:10.1073/pnas.0901515106. PMC 2669397. PMID 19307565
- <sup>190</sup>Huang, Huan; McIntosh, Avery L.; Martin, Gregory G.; Landrock, Danilo; Chung, Sarah; Landrock, Kerstin K.; Dangott, Lawrence J.; Li, Shengrong; Kier, Ann B. (2016-09-20). "FABP1: A Novel Hepatic Endocannabinoid and Cannabinoid Binding Protein". *Biochemistry*. 55 (37): 5243–5255. doi:10.1021/acs.biochem.6b00446. ISSN 0006-2960. PMC 5322802. PMID 27552286
- <sup>191</sup>Elmes, Matthew W.; Kaczocha, Martin; Berger, William T.; Leung, KwanNok; Ralph, Brian P.; Wang, Liqun; Sweeney, Joseph M.; Miyauchi, Jeremy T.; Tsirka, Stella E. (2015-04-03). "Fatty Acid-binding Proteins (FABPs) Are Intracellular Carriers for  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD)". *Journal of Biological Chemistry*. 290 (14): 8711–8721. doi:10.1074/jbc.M114.618447. ISSN 0021-9258. PMC 4423662. PMID 25666611
- <sup>192</sup>Di Pasquale, Eric; Chahinian, Henri; Sanchez, Patrick; Fantini, Jacques (2009-03-30). "The Insertion and Transport of Anandamide in Synthetic Lipid Membranes Are Both Cholesterol-Dependent". *PLoS ONE*. 4 (3): e4989. doi:10.1371/journal.pone.0004989. ISSN 1932-6203. PMC 2658885. PMID 19330032.
- <sup>193</sup> Fowler, Christopher J. (2013-05-01). "Transport of endocannabinoids across the plasma membrane and within the cell". *FEBS Journal*. 280 (9): 1895–1904. doi:10.1111/febs.12212. ISSN 1742-4658. PMID 23441874
- <sup>194</sup> Goleman, Daniel (1995-03-01). "[Use of Drugs to Lower Cholesterol Is Tied to a Higher Depression Risk](#)". *The New York Times*. ISSN 0362-4331. Retrieved 2017-10-31.
- <sup>195</sup> Asellus, Peter; Nordström, Peter; Nordström, Anna-Lena; Jokinen, Jussi (2014-03-30). "Cholesterol and the "Cycle of Violence" in attempted suicide". *Psychiatry Research*. 215 (3): 646–650. doi:10.1016/j.psychres.2014.01.009. ISSN 0165-1781. PMID 24503286
- <sup>196</sup>Deutsch DG. A Personal Retrospective: Elevating Anandamide (AEA) by Targeting Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) and the Fatty Acid Binding Proteins (FABPs). *Frontiers in Pharmacology*. 2016;7:370. doi:10.3389/fphar.2016.00370.
- <sup>197</sup> Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2009 Sep;89(3-4):112-9. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2008.12.002. Epub 2008 Dec 14. Biology of endocannabinoid synthesis system. Wang J1, Ueda N
- <sup>198</sup>Chem Biodivers. 2007 Aug;4(8):1842-57. Biosynthetic pathways of the endocannabinoid anandamide. Okamoto Y1, Wang J, Morishita J, Ueda N
- <sup>199</sup> Grotenhermen, Franjo (2005). "Cannabinoids". *Current Drug Target -CNS & Neurological Disorders*. 4 (5): 507–530. doi:10.2174/156800705774322111.
- <sup>200</sup> di Tomaso E, Beltramo M, Piomelli D (August 1996). "Brain cannabinoids in chocolate". *Nature* (Submitted manuscript). 382 (6593): 677–8. Bibcode:1996Natur.382..677D. doi:10.1038/382677a0. PMID 8751435.
- <sup>201</sup> Chapman KD, Venables B, Markovic R, Bettinger C (August 1999). "N-Acylethanolamines in seeds. Quantification Of molecular species and their degradation upon imbibition". *Plant Physiology*. 120 (4): 1157–64. doi:10.1104/pp.120.4.1157. PMC 59349. PMID 10444099.
- <sup>202</sup>The Pharmacology of Prostaglandin F2 $\alpha$  Ethanolamide and Bimatoprost Reveals a Unique

---

Feedback Mechanism on Endocannabinoid Actions - David F. Woodward, Jenny W. Wang, in The Endocannabinoidome, 2015 em <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/anandamide>

- <sup>203</sup> Kondo S, Kondo H, Nakane S, et al. (June 1998). "2-Arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor agonist: identification as one of the major species of monoacylglycerols in various rat tissues, and evidence for its generation through Ca<sup>2+</sup>-dependent and -independent mechanisms". *FEBS Letters*. 429 (2): 152–6. doi:10.1016/S0014-5793(98)00581-X. PMID 9650580.
- <sup>^</sup> Fride E, Bregman T, Kirkham TC (April 2005). "Endocannabinoids and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood" (PDF). *Experimental Biology and Medicine*. 230 (4): 225–234. doi:10.1177/153537020523000401. PMID 15792943.
- <sup>^</sup> The Endocannabinoid-CB Receptor System: Importance for development and in pediatric disease *Neuroendocrinology Letters* Nos.1/2, Feb-Apr Vol.25, 2004.
- <sup>^</sup> Cannabinoids and Feeding: The Role of the Endogenous Cannabinoid System as a Trigger for Newborn Suckling Women and Cannabis: Medicine, Science, and Sociology, 2002 The Haworth Press, Inc.
- <sup>204</sup><sup>^</sup> Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE, Kustanovich I, Mechoulam R (March 2001). "2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 98 (7): 3662–5. Bibcode:2001PNAS...98.3662H. doi:10.1073/pnas.061029898. PMC 31108. PMID 11259648
- <sup>205</sup><sup>^</sup> Oka S, Tsuchie A, Tokumura A, Muramatsu M, Suhara Y, Takayama H, Waku K, Sugiura T (June 2003). "Ether-linked analogue of 2-arachidonoylglycerol (noladin ether) was not detected in the brains of various mammalian species". *Journal of Neurochemistry*. 85 (6): 1374–81. Bibcode:2006JNeur..26.9606G. doi:10.1046/j.1471-4159.2003.01804.x. PMID 12787057.
- <sup>206</sup> Grotenhermen, Franjo (2005). "Cannabinoids". *Current Drug Target -CNS & Neurological Disorders*. 4 (5): 507–530. doi:10.2174/156800705774322111.
- <sup>207</sup> Bisogno, T.; Melck, D.; Bobrov MYu, null; Gretskaya, N. M.; Bezuglov, V. V.; De Petrocellis, L.; Di Marzo, V. (2000-11-01). "N-acyl-dopamines: novel synthetic CB(1) cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo". *The Biochemical Journal*. 351 (3): 817–824. doi:10.1042/bj3510817. ISSN 0264-6021. PMC 1221424. PMID 11042139.
- <sup>208</sup> Huang, Susan M.; Bisogno, Tiziana; Trevisani, Marcello; Al-Hayani, Abdulmonem; Petrocellis, Luciano De; Fezza, Filomena; Tognetto, Michele; Petros, Timothy J.; Krey, Jocelyn F.; Chu, Constance J.; Miller, Jeffrey D.; Davies, Stephen N.; Geppetti, Pierangelo; Walker, J. Michael; Marzo, Vincenzo Di (2002-06-11). "An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 99 (12): 8400–8405. doi:10.1073/pnas.122196999. PMC 123079. PMID 12060783.
- <sup>209</sup> Little, P. J.; Compton, D. R.; Johnson, M. R.; Melvin, L. S.; Martin, B. R. (1988-12-01). "Pharmacology and stereoselectivity of structurally novel cannabinoids in mice". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 247 (3): 1046–1051. ISSN 0022-3565. PMID 2849657.
- <sup>210</sup> Price, Theodore J.; Patwardhan, Amol; Akopian, Armen N.; Hargreaves, Kenneth M.; Flores, Christopher M. (2004-04-01). "Modulation of trigeminal sensory neuron activity by the dual cannabinoid-vanilloid agonists anandamide, N-arachidonoyl-dopamine and arachidonyl-2-chloroethylamide". *British Journal of Pharmacology*. 141 (7): 1118–1130. doi:10.1038/sj.bjp.0705711. ISSN 0007-1188. PMC 1574881. PMID 15006899.
- <sup>211</sup> Marinelli, Silvia; Di Marzo, Vincenzo; Florenzano, Fulvio; Fezza, Filomena; Viscomi, Maria

- Teresa; van der Stelt, Mario; Bernardi, Giorgio; Molinari, Marco; Maccarrone, Mauro (2007-02-01). "N-arachidonoyl-dopamine tunes synaptic transmission onto dopaminergic neurons by activating both cannabinoid and vanilloid receptors". *Neuropsychopharmacology*. 32 (2): 298–308. doi:10.1038/sj.npp.1301118. ISSN 0893-133X. PMID 16760924.
- <sup>212</sup>Navarrete, Carmen M.; Fiebich, Bernd L.; de Vinuesa, Amaya García; Hess, Sandra; de Oliveira, Antonio C. P.; Candelario-Jalil, Eduardo; Caballero, Francisco J.; Calzado, Marco A.; Muñoz, Eduardo (2009-04-01). "Opposite effects of anandamide and N-arachidonoyl dopamine in the regulation of prostaglandin E and 8-iso-PGF formation in primary glial cells". *Journal of Neurochemistry*. 109 (2): 452–464. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.05966.x. ISSN 1471-4159. PMID 19200337.
- <sup>213</sup>17. Yoo, Jae-Myung; Park, Eun Seok; Kim, Mee Ree; Sok, Dai-Eun (2013-04-01). "Inhibitory effect of N-Acyl dopamines on IgE-mediated allergic response in RBL-2H3 cells". *Lipids*. 48 (4): 383–393. doi:10.1007/s11745-013-3758-6. ISSN 1558-9307. PMID 23377981.
- <sup>214</sup>Shu-Jung Hu, Sherry; Bradshaw, Heather B.; Benton, Valery M.; Shih-Chieh Chen, Jay; Huang, Susan M.; Minassi, Alberto; Bisogno, Tiziana; Masuda, Kim; Tan, Bo; Roskoski, Robert; Cravatt, Benjamin F.; Di Marzo, Vincenzo; Walker, J. Michael (2009-10-01). "The biosynthesis of N-arachidonoyl dopamine (NADA), a putative endocannabinoid and endovanilloid, via conjugation of arachidonic acid with dopamine". *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 81 (4): 291–301. doi:10.1016/j.plefa.2009.05.026. ISSN 0952-3278. PMC 2757501. Retrieved 2017-12-15.
- <sup>215</sup> Pajouhesh, H; Hancock, A J (1984-03-01). "Synthesis of cyclopentano-N-methylphosphatidylethanolamines: aminolysis during the use of methylamine". *Journal of Lipid Research*. 25 (3): 310–312. ISSN 0022-2275. PMID 6726084. Retrieved 2017-12-15.
- <sup>216</sup>Porter AC, Sauer JM, Knierman MD, Becker GW, Berna MJ, Bao J, Nomikos GG, Carter P, Bymaster FP, Leese AB, Felder CC (June 2002). "Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 301 (3): 1020–4. doi:10.1124/jpet.301.3.1020. PMID 12023533
- <sup>217</sup>Porter AC, Sauer JM, Knierman MD, Becker GW, Berna MJ, Bao J, Nomikos GG, Carter P, Bymaster FP, Leese AB, Felder CC (June 2002). "Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 301 (3): 1020–4. doi:10.1124/jpet.301.3.1020. PMID 12023533.
- <sup>218</sup> <sup>^</sup> Li X, Wang L, Fang P, et al. (May 2018). "Lysophospholipids induce innate immune transdifferentiation of endothelial cells, resulting in prolonged endothelial activation". *The Journal of Biological Chemistry*. doi:10.1074/jbc.RA118.002752. PMID 29769317.
- <sup>219</sup>ka S, Nakajima K, Yamashita A, Kishimoto S, Sugiura T (November 2007). "Identification of GPR55 as a lysophosphatidylinositol receptor". *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 362 (4): 928–34. doi:10.1016/j.bbrc.2007.08.078. PMID 17765871.
- <sup>220</sup>Henstridge CM, Balenga NA, Ford LA, Ross RA, Waldhoer M, Irving AJ (January 2009). "The GPR55 ligand L-alpha-lysophosphatidylinositol promotes RhoA-dependent Ca2+ signaling and NFAT activation". *The FASEB Journal*. 23 (1): 183–93. doi:10.1096/fj.08-108670. PMID 18757503.
- <sup>221</sup>Piñeiro, Roberto; Falasca, Marco (2012). "Lysophosphatidylinositol signalling: New wine from an old bottle". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1821 (4): 694–705. doi:10.1016/j.bbalip.2012.01.009. PMID 22285325.
- <sup>222</sup><https://takomawellness.com/the-endocannabinoid-system-helps-maintain-homeostasis/>
- <sup>223</sup>Update of Cannabis and its medical use - Bertha K. Madras Professor of Psychobiology Department of Psychiatry Harvard Medical School - McLean Hospital Alcohol and Drug Abuse Research Program Oaks Building, Rm 342 115 Mill Street Belmont, MA 02478 - 37th ECDD (2015) Agenda item 6.2
- <sup>224</sup>Brain Res. 1991 May 3;547(2):267-74.

---

Neuronal localization of cannabinoid receptors in the basal ganglia of the rat.

Herkenham M1, Lynn AB, de Costa BR, Richfield EK

<sup>225</sup>Mol Metab. 2017 Apr; 6(4): 374–381.

Published online 2017 Jan 27. doi: 10.1016/j.molmet.2017.01.004

PMCID: PMC5369208

PMID: 28377876

Cannabinoid type 1 receptor-containing axons innervate NPY/AgRP neurons in the mouse arcuate nucleus

Yury M. Morozov,<sup>1,2,\*\*</sup> Marco Koch,<sup>3,4</sup> Pasko Rakic,<sup>1,2</sup> and Tamas L. Horvath<sup>3,\*</sup>

<sup>226</sup>Inhibition of GABAergic inhibitory postsynaptic currents by cannabinoids in rat corpus striatum.

Szabo B, Dörner L, Pfreundtner C, Nörenberg W, Starke K

Neuroscience. 1998 Jul; 85(2):395-403.

<sup>227</sup>Neuroscience. 2000;97(1):89-97. Cannabinoids inhibit excitatory neurotransmission in the substantia nigra pars reticulata. Szabo B1, Wallmichrath I, Mathonia P, Pfreundtner C.

<sup>228</sup>Physiol Rev. 2003 Jul;83(3):1017-66. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. Freund TF1, Katona I, Piomelli D.

<sup>229</sup>Cannabinoids - George F. Koob, Michel Le Moal, in Neurobiology of Addiction, 2006

<sup>230</sup>2016 Aug 31; 36(35): 9026–9040. doi: [10.1523/JNEUROSCI.4393-15.2016] - PMCID: PMC5005717 - PMID: 27581447 - Periaqueductal Grey EP3 Receptors Facilitate Spinal Nociception in Arthritic Secondary Hypersensitivity - R.A.R. Drake,<sup>1</sup> J.L. Leith,<sup>1</sup> F. Almahasneh,<sup>2</sup> J. Martindale,<sup>3</sup> A.W. Wilson,<sup>3</sup> B. Lumb,<sup>1</sup> and L.F. Donaldson<sup>1,2</sup>

<sup>231</sup>Life Sci. 1999;65(6-7):665-73. The neurobiology of cannabinoid analgesia. Walker JM1, Hohmann AG, Martin WJ, Strangman NM, Huang SM, Tsou K.

<sup>232</sup>Mol Pharmacol. 2000 Feb;57(2):288-95. Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro.

Vaughan CW1, Connor M, Bagley EE, Christie MJ.

<sup>233</sup>Life Sci. 1999;65(6-7):665-73. The neurobiology of cannabinoid analgesia. Walker JM1, Hohmann AG, Martin WJ, Strangman NM, Huang SM, Tsou K.

<sup>234</sup>J Neurosci. Author manuscript; available in PMC 2016 Mar 23.

Published in final edited form as:

J Neurosci. 2012 Jul 25; 32(30): 10331–10337.

doi: 10.1523/JNEUROSCI.4507-11.2012

PMCID: PMC4804760

NIHMSID: NIHMS766361

PMID: 22836266

Cannabinoid Receptor 1 in the Vagus Nerve Is Dispensable for Body Weight Homeostasis But Required for Normal Gastrointestinal Motility

Claudia R. Vianna, Jose Donato, Jr, Jari Rossi, Michael Scott, Kyriakos Economides, Lauren Gautron, Stephanie Pierpont, Carol F. Elias, and Joel K. Elmquist

<sup>235</sup>Kirkham TC, Tucci SA (2006). "Endocannabinoids in appetite control and the treatment of obesity". CNS Neurol Disord Drug Targets. 5 (3): 272–92. doi:10.2174/187152706777452272. PMID 16787229.

<sup>236</sup>Br J Pharmacol. 2011 Aug; 163(7): 1411–1422. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01176.x - PMCID: PMC3165951

PMID: 21175589

Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids - Linda A Parker, Erin M Rock, and Cheryl L Limebeer

<sup>237</sup>Handb Exp Pharmacol. 2005;(168):479-507.

---

Cannabinoid control of motor function at the basal ganglia.

Fernández-Ruiz JI, González S

<sup>238</sup>Fatty Acid-binding Protein 5 (FABP5) Regulates Cognitive Function Both by Decreasing Anandamide Levels and by Activating the Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\beta/\delta$  (PPAR $\beta/\delta$ ) in the Brain\*♦

Shuiliang Yu,‡,1 Liraz Levi,‡,1 Gemma Casadesus,§ George Kunos,¶ and Noa Noy

<sup>239</sup>Br J Pharmacol. 2007 Nov; 152(5): 663–670.

Published online 2007 Sep 3. doi: 10.1038/sj.bjp.0707422

PMCID: PMC2190011

PMID: 17767170

Endocannabinoids and the gastrointestinal tract: what are the key questions?

G J Sanger

<sup>240</sup>Neural Plasticity

Volume 2016, Article ID 9247057, 14 pages

<http://dx.doi.org/10.1155/2016/9247057>

Review Article

Expression and Function of the Endocannabinoid System in the Retina and the Visual Brain

Jean-François Bouchard,1 Christian Casanova,2 Bruno Cécyre,1,2 and William John Redmond1,2

<sup>241</sup> 2007;61:99-105.

[The role of the endocannabinoid system in the regulation of endocrine function and in the control of energy balance in humans].

[Article in Polish]

Komorowski JI, Stepień H.

<sup>242</sup> <https://medium.com/randy-s-club/the-role-of-the-endocannabinoid-system-in-restoring-balance-to-the-endocrine-system-6535c4a9f9e1>

<sup>243</sup>J Neuroendocrinol. 2008 Jun;20(6):850-7. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01728.x.

The endocannabinoid system and energy metabolism.

Bellocchio L1, Cervino C, Pasquali R, Pagotto U.

<sup>244</sup>Sistema endocanabinóide e neuroproteção no sistema nervoso central - LEANDRO JORGE NUNES DE CARVALHO OLIVEIRA – Março 2009 (Tese de medicina UC)

<sup>245</sup>Regulation of inflammation by cannabinoids, the endocannabinoids 2-arachidonoylglycerol and arachidonoyl-ethanolamide, and their metabolites Caroline Turcotte, François Chouinard, Julie S. Lefebvre, and Nicolas Flamand1 Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ), Département de Médecine, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec City, QC, Canada RECEIVED JANUARY 16, 2015; REVISED FEBRUARY 25, 2015; ACCEPTED FEBRUARY 28, 2015. DOI: 10.1189/jlb.3RU0115-021R

<sup>246</sup>Neuroimmunomodulation. 2012;19(5):293-303. doi: 10.1159/000339113. Epub 2012 Jul 6.

Anti-inflammatory effect of the endocannabinoid anandamide in experimental periodontitis and stress in the rat.

Rettori E1, De Laurentiis A, Zorrilla Zubilete M, Rettori V, Elverdin JC.

<sup>247</sup>Future Med Chem. Author manuscript; available in PMC 2010 Aug 1.

Published in final edited form as:

Future Med Chem. 2009 Oct; 1(7): 1333–1349.

doi: 10.4155/fmc.09.93

PMCID: PMC2828614

NIHMSID: NIHMS155268

---

PMID: 20191092

Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs

Prakash Nagarkatti,† Rupal Pandey,\* Sadiye Amcaoglu Rieder,\* Venkatesh L Hegde, and Mitzi Nagarkatti

<sup>248</sup>Handb Exp Pharmacol. 2015;231:393-422. doi: 10.1007/978-3-319-20825-1\_14.

Endocannabinoids and the Cardiovascular System in Health and Disease.

O'Sullivan SE1

<sup>249</sup>Sci STKE. 2002 Apr 23;2002(129):re5.

Endocannabinoids and neuroprotection.

Mechoulam R1, Spatz M, Shohami E

<sup>250</sup>Trends Pharmacol Sci. Author manuscript; available in PMC 2009 Oct 5.

Published in final edited form as:

Trends Pharmacol Sci. 2009 Aug; 30(8): 411–420.

Published online 2009 Jul 14. doi: [10.1016/j.tips.2009.05.004]

PMCID: PMC2757311

NIHMSID: NIHMS145432

PMID: 19608284

The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities

Tamás Bíró,<sup>1</sup> Balázs I. Tóth,<sup>1</sup> György Haskó,<sup>2</sup> Ralf Paus,<sup>3,4</sup> and Pál Pacher<sup>5</sup>

Author information Copyright and License information

<sup>251</sup>Immunobiology - Volume 215, Issue 8, August 2010, Pages 588-597 - Cannabinoids and the immune system: An overview - Radu Tanasescu, Cris S. Constantinescu - <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2009.12.005>

<sup>252</sup>J Anal Toxicol. 1992 Sep-Oct;16(5):283-90.

Blood cannabinoids. II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol (THCCOOH)

Huestis MA1, Henningfield JE, Cone EJ.

<sup>253</sup>Gonzalez S, Cebeira M, Fernández-Ruiz J. Cannabinoid tolerance and dependence: A review of studies in laboratory animals. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2005;81(2):300–318. [PubMed]

<sup>254</sup>Hirvonen J, Goodwin RS, Li CT, Terry GE, Zoghbi SS, Morse C, Pike VW, Volkow ND, Huestis MA, Innis RB. Reversible and regionally selective down-regulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Molecular Psychiatry*. 2012;17(6):642–649. [PMC free article] [PubMed]

<sup>255</sup>McPartland JM, Blanchon DJ, Musty RE. Cannabimimetic effects modulated by cholinergic compounds. *Addiction Biology*. 2008;13(3-4):411–415. [PubMed]

<sup>256</sup>Marijuana use and short-term outcomes in patients hospitalized for acute myocardial infarction  
Cecelia P. Johnson-Sasso,

Christine Tompkins,

David P. Kao,

Lori A. Walker

Published: July 11, 2018

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199705>

<sup>257</sup>Hostiuc, S., Moldoveanu, A., Negoii, I., and Drima, E. (2018). The association of unfavorable traffic events and cannabis usage: A meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 9:99.

<sup>258</sup>Early Evidence on Recreational Marijuana Legalization and Traffic Fatalities

Benjamin Hansen\*† University of Oregon, NBER, IZA

---

Keaton Miller\* University of Oregon

Caroline Weber\* University of Oregon

February 2018

<sup>259</sup><https://edition.cnn.com/2018/10/18/health/marijuana-driving-accidents-bn/index.html>

<sup>260</sup> <https://www.nbcnews.com/business/consumer/legalized-marijuana-linked-sharp-rise-car-crashes-n921511>

<sup>261</sup>American Journal of Public Health (ajph) August 2017

Crash Fatality Rates After Recreational Marijuana Legalization in Washington and Colorado

Jayson D. Aydelotte MD, Lawrence H. Brown PhD, Kevin M. Luftman MD, Alexandra L. Mardock BA, Pedro G. R. Teixeira MD, Ben Coopwood MD, and Carlos V. R. Brown MD

<sup>262</sup>G. Cheshier and M. Longo. 2002. Cannabis and alcohol in motor vehicle accidents. In: F. Grotenhermen and E. Russo (Eds.) Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential. New York: Haworth Press. Pp. 313-323.

<sup>263</sup>Canadian Senate Special Committee on Illegal Drugs. 2002. Cannabis: Summary Report: Our Position for a Canadian Public Policy. Ottawa. Chapter 8: Driving Under the Influence of Cannabis. "This report has summarized available research on cannabis and driving.

<sup>264</sup>UK Department of Environment, Transport and the Regions (Road Safety Division). 2000. Cannabis and Driving: A Review of the Literature and Commentary. Crowthorne, Berks: TRL Limited.

<sup>265</sup>UK House of Lords Select Committee on Science and Technology. 1998. Ninth Report. London: United Kingdom. Chapter 4: Section 4.7.

<sup>266</sup>Longo, M.C., Hunter, C.E., Lokan, R.J., White, J.M., & White, M.A. (2000). The Prevalence of Alcohol, Cannabinoids, Benzodiazepines and Stimulants Amongst Injured Drivers and Their Role in Driver Culpability: Part II: The Relationship Between Drug Prevalence and Drug Concentration, and Driver Culpability. *Accident Analysis and Prevention*, 32, 623-32.

<sup>267</sup>P. Waller et al. 1997. Crash characteristics and injuries of victims impaired by alcohol versus illicit drugs. *Accident Analysis and Prevention* 29: 817-827.

<sup>268</sup>K. Terhune. 1992. The incidence and role of drugs in fatally injured drivers. Washington, DC: US Department of Transportation National Highway Traffic Safety Administration, Report No. DOT HS 808 065.

<sup>269</sup>H. Robbe. 1995. Marijuana's effects on actual driving performance. In: C. Kloeden and A. McLean (Eds) Alcohol, Drugs and Traffic Safety T-95. Adelaide: Australia: HHMRC Road Research Unit, University of Adelaide. Pp. 11-20.

<sup>270</sup>W. Hindrik and J. Robbe and J. O'Hanlon. 1993. Marijuana and actual driving performance. Washington, DC: US Department of Transportation National Highway Traffic Safety Administration, Report No. DOT HS 808 078.

<sup>271</sup>B. Sexton et al. 2000. The influence of cannabis on driving: A report prepared for the UK Department of the Environment, Transport and the Regions (Road Safety Division). Crowthorne, Berks: TRL Limited.

<sup>272</sup>West Indian Med J. 1991 Sep;40(3):120-3.

Five-year follow-up of rural Jamaican children whose mothers used marijuana during pregnancy. Hayes JS1, Lampart R, Dreher MC, Morgan L

<sup>273</sup>Consumo de substâncias psicoativas nos estudantes de Medicina da UBI e percepção do risco associado - Luís Carlos Almeida Duarte - Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina (ciclo de estudos integrado) -Orientador: Professor Doutor Paulo Vitória – Universidade da Beira interior – Faculdade de ciências de saúde - Covilhã, Maio de 2016

<sup>274</sup>[http://www.sicad.pt/BK/EstatisticaInvestigacao/EstudosConcluidos/Lists/SICAD\\_ESTUDOS/Attachments/12/Resultados.pdf](http://www.sicad.pt/BK/EstatisticaInvestigacao/EstudosConcluidos/Lists/SICAD_ESTUDOS/Attachments/12/Resultados.pdf)

<sup>275</sup>Biol Sex Differ. 2018 Jun 11;9(1):22. doi: 10.1186/s13293-018-0182-x.

The association between cannabis use and suicidal behavior in patients with psychiatric disorders: an analysis of sex differences.

Naji L1, Rosic T2, Dennis B3, Bhatt M4, Sanger N5, Hudson J2, Mouravska N6, Thabane L4,7,8, Samaan Z9

<sup>276</sup> American Journal of Public Health (ajph) Medical Marijuana Laws and Suicides by Gender and Age

D. Mark Anderson PhD, Daniel I. Rees PhD, and Joseph J. Sabia PhD PARKER UNIVERSITY LIBRARY -: August 05, 2013 Published Online: November 12, 2014

<sup>277</sup>Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence.

Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, Fusar-Poli P Hum Psychopharmacol. 2009 Oct; 24(7):515-23.

<sup>278</sup>[http://www.who.int/substance\\_abuse/facts/cannabis/en/](http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/)

<sup>279</sup> <http://www.independent.co.uk/news/health/cannabis-thc-memory-learning-improvement-benefits-mice-study-university-bonn-nature-medicine-a7724701.html>

<sup>280</sup>Front Pharmacol. 2018 Jan 17;8:983. doi: 10.3389/fphar.2017.00983. eCollection 2017.

The Grass Might Be Greener: Medical Marijuana Patients Exhibit Altered Brain Activity and Improved Executive Function after 3 Months of Treatment.

Gruber SA1,2,3, Sagar KA1,2,3, Dahlgren MK1,2,4, Gonenc A1,2,3, Smith RT1,2, Lambros AM1,2, Cabrera KB1,2, Lukas SE3,5.

<sup>281</sup> Drug and Alcohol Dependence

Volume 21, Issue 2, May 1988, Pages 147-152 - Cannabis and cognitive functions: A prospective study☆ Author links open overlay panel

Vijoy K. Varma Anil K. Malhotra Ravinder Dang Karobi Das Ritu Nehra

Show more

[https://doi.org/10.1016/0376-8716\(88\)90061-0](https://doi.org/10.1016/0376-8716(88)90061-0)

<sup>282</sup>

<https://health-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=heavy+use+of+cannabis+does+not+produce+any+severe+impairment+of+cognitive&collection=health&profile=health&Submit=>

<sup>283</sup>Zimmer I. and Morgan J. Marijuana Myths , Marijuana Facts. A review of the scientific evidence. The Lindersmith Centre. 1997.

<sup>284</sup>To Err is Human: Building a Safer Health System.

Editors

Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America; Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors.

Source

Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.

<sup>285</sup>Sci Rep. 2015; 5: 8126.

Published online 2015 Jan 30. doi: 10.1038/srep08126

PMCID: PMC4311234

PMID: 25634572

Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach

Dirk W. Lachenmeiera,1,2 and Jürgen Rehm

<sup>286</sup>Scientific Mind - Experts Tell the Truth about Pot - Marijuana use can be problematic but only rarely leads to addiction - By Hal Arkowitz, Scott O. Lilienfeld on March 1, 2012 - <https://www.scientificamerican.com/article/the-truth-about-pot/?redirect=1>

<sup>287</sup>C. Anthony, James - Warner, Lynn - Kessler, Ronald PY - 1994/08/01 - SP - 244 EP - 268

Comparative Epidemiology of Dependence on Tobacco, Alcohol, Controlled Substances, and Inhalants: Basic Findings From the National Comorbidity Survey VL - 2 - DOI - 258 Fundamentos para a resolução de um problema social

- 
- 10.1037//1064-1297.2.3.244 - Experimental and Clinical Psychopharmacology
- <sup>288</sup>Lancet. 2007 Mar 24;369(9566):1047-53.  
Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse.  
Nutt D1, King LA, Saulsbury W, Blakemore C.
- <sup>289</sup>Lepore M, Vorel SR, Lowinson J, Gardner EL: Conditioned place preference induced by delta 9-tetrahydrocannabinol: comparison with cocaine, morphine, and food reward. *Life Sci.* 1995, 56: 2073-2080. 10.1016/0024-3205(95)00191-8.
- <sup>290</sup>Tanda G, Munzar P, Goldberg SR: Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nat Neurosci.* 2000, 3: 1073-1074. 10.1038/80577.
- <sup>291</sup>Ameri A: The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol.* 1999, 58: 315-348. 10.1016/S0301-0082(98)00087-2.
- <sup>292</sup>Gardner EL: Addictive potential of cannabinoids: the underlying neurobiology. *Chem Phys Lipids.* 2002, 121: 267-290. 10.1016/S0009-3084(02)00162-7.
- <sup>293</sup>Harm reduction-the cannabis paradox  
Robert Melamede  
Email author  
Harm Reduction Journal20052:17  
<https://doi.org/10.1186/1477-7517-2-17>© Melamede; licensee BioMed Central Ltd. 2005
- <sup>294</sup><https://www.cbsnews.com/pictures/marijuana-7-health-myths-up-in-smoke/6/>
- <sup>295</sup>*Eur Neuropsychopharmacol.* 2017 Aug;27(8):732-743. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.06.004. Epub 2017 Jun 27.  
DSM-5 cannabis use disorder, substance use and DSM-5 specific substance-use disorders: Evaluating comorbidity in a population-based sample.  
Hayley AC1, Stough C2, Downey LA3
- <sup>296</sup>*Subst Abuse Rehabil.* 2017; 8: 9–37.  
Published online 2017 Apr 27. doi: 10.2147/SAR.S109576  
PMCID: PMC5414724  
PMID: 28490916  
The cannabis withdrawal syndrome: current insights  
Udo Bonnet1,2 and Ulrich W Preuss
- <sup>297</sup>revista portuguesa de pedagogia ano 44-2, 2010, 61-79 - O consumo de cannabis na adolescência: dados de um estudo português – A.C.Fonsec -Trabalho realizado no âmbito do projecto de investigação Desenvolvimento Humano e Comportamentos de Risco do Centro de Psicopedagogia – FEDER/160-490: POCI 2010 e do projecto PTDC/ PSI-PED/104849/2008
- <sup>298</sup>Gottfredson, M.R., & Hirschi, T. (1990). *A General Theory of Crime*. Stanford: Stanford University Press.
- <sup>299</sup>What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors.  
Nielsen M, Hansen EH, Gøtzsche PC  
*Addiction.* 2012 May; 107(5):900-8.
- <sup>300</sup>Breggin P. *Psychiatric drug withdrawal: a guide for prescribers, therapists, patients, and their families*. Springer, 2013.
- <sup>301</sup>Exploratory analyses of efficacy data from schizophrenia trials in support of new drug applications submitted to the US Food and Drug Administration.
- <sup>302</sup>Active placebos versus antidepressants for depression.  
Moncrieff J, Wessely S, Hardy R  
*Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (1):CD003012
- <sup>303</sup>Exploratory analyses of efficacy data from schizophrenia trials in support of new drug applications submitted to the US Food and Drug Administration.

---

Khin NA, Chen YF, Yang Y, Yang P, Laughren TP

J Clin Psychiatry. 2012 Jun; 73(6):856-64.

<sup>304</sup>Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications.

Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR

Neuropsychopharmacology. 2006 Oct; 31(10):2318-25.

<sup>305</sup>Editorial| Volume 5, ISSUE 10, P769, October 01, 2018 - The medication debate: time to change the record - The Lancet Psychiatry - Published:October, 2018  
DOI:[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30359-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30359-6)

<sup>306</sup><https://www.cchr.org/quick-facts/psychiatric-drugs-side-effects.html>

<sup>307</sup>Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*2005;331:1169.

<sup>308</sup>Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*2012;345:e6231.

<sup>309</sup>Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*2012;66:869-73

<sup>310</sup>Wu CS, Ting TT, Wang SC, Chang IS, Lin KM. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *Am J Geriatr Psychiatry*2011;19:151-9

<sup>311</sup>Kripke DF. Chronic hypnotic use: deadly risks, doubtful benefit. *Sleep Med Rev*2000;4:5-20.[CrossRefPubMedWeb](#)

<sup>312</sup>Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol*2002;22:285-93.

<sup>313</sup>Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs*2004;18:37-48.

<sup>314</sup>Kripke DF. Greater incidence of depression with hypnotic use than with placebo. *BMC Psychiatry*2007;7:42

<sup>315</sup>Neutel CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol* 1995;5:239-44.

<sup>316</sup>Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med*2013;1-8

<sup>317</sup>Kripke DF. Possibility that certain hypnotics might cause cancer in skin. *J Sleep Res*2008;17:245-50.

<sup>318</sup>Kao CH, Sun LM, Su KP, Chang SN, Sung FC, Muo CH, et al. Benzodiazepine use possibly increases cancer risk: a population-based retrospective cohort study in Taiwan. *n Psychiatry*2012;73:e555-60.

<sup>319</sup>Obiora E, Hubbard R, Sanders RD, Myles PR. The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort. *Thorax*2013;68:163-70.

<sup>320</sup>*BMJ*. 2015; 350: h2435.

Published online 2015 May 12. doi: 10.1136/bmj.h2435

PMCID: PMC4707562

PMID: 25985333

Maudsley Debate

Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good?

Peter C Gøtzsche,

<sup>321</sup>[http://www.cchrstl.org/documents/pseudo\\_EN.pdf](http://www.cchrstl.org/documents/pseudo_EN.pdf)

<sup>322</sup>From Placebo to Panacea: Putting Psychiatric Drugs to the Test

Seymour Fisher (Editor), Roger P. Greenberg (Editor)

ISBN: 978-0-471-14848-7 October 1997

---

<sup>323</sup>NIHR Signal The most effective antidepressants for adults revealed in major review

Published on 3 April 2018

doi: 10.3310/signal-00580

<sup>324</sup>BMC Health Serv Res. 2019 Apr 4;19(1):215. doi: 10.1186/s12913-019-4009-1.

Use of prescription medication prior to suicide in Norway.

Reneflot A1, Kaspersen SL2,3, Hauge LJ4, Kalseth J2

<sup>325</sup>Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study

BMJ 2014; 348 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g1996> (Published 19 March 2014)

Cite this as: BMJ 2014;348:g1996 Scott Weich, professor of psychiatry<sup>1</sup>, Hannah Louise Pearce, prescribing and public health analyst<sup>2</sup>, Peter Croft, professor of primary care epidemiology<sup>3</sup>, Swaran Singh, professor of social and community psychiatry<sup>1</sup>, Ilana Crome, professor of addiction psychiatry<sup>4</sup>, James Bashford, lecturer in primary care research<sup>2</sup>, Martin Frisher, reader in health services research

<sup>326</sup>Bachman, J.G. O'Malley, P.M., Shullenberg J.E. Johnston, L.D., Freedman-Doan,P. & Messersmith, E.E. (2007). The Education-Drug use connection. New York: Lawrence Erlbaum Associates/Taylor & Francis

<sup>327</sup>Am Psychol. 1990 May;45(5):612-30.

Adolescent drug use and psychological health. A longitudinal inquiry.

Shedler J1, Block J.

<sup>328</sup>Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children.

Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R

Science. 2002 Aug 2; 297(5582):851-4.

<sup>329</sup>[https://www.drugpolicy.org/sites/default/files/DebunkingGatewayMyth\\_NY\\_0.pdf](https://www.drugpolicy.org/sites/default/files/DebunkingGatewayMyth_NY_0.pdf)

<sup>330</sup>Int J Environ Res Public Health. 2015 May; 12(5): 5439–5464.

Published online 2015 May 21. doi: 10.3390/ijerph120505439

PMCID: PMC4454978

PMID: 26006122

Gateway Effects: Why the Cited Evidence Does Not Support Their Existence for Low-Risk Tobacco Products (and What Evidence Would)

Carl V. Phillips

<sup>331</sup>Adolescent Addiction: Epidemiology, Assessment, and Treatment - Cecilia A. Essau, Paul Delfabbro - Elsevier, 20/03/2008

<sup>332</sup>Subst Use Misuse. 2015;50(8-9):971-5. doi: 10.3109/10826084.2015.1007679.

Ready for Retirement: The Gateway Drug Hypothesis.

Kleinig J1,2

<sup>333</sup><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK202225/>

<sup>334</sup>Neuropsychopharmacology. 2017 Apr; 42(5): 985–986.

Published online 2017 Jan 18. doi: 10.1038/npp.2016.279

PMCID: PMC5506797

PMID: 28096528

Testing the Gateway Hypothesis

Michael L Miller<sup>1</sup> and Yasmin L Hurd<sup>1</sup>

<sup>335</sup>Acta Paediatr. 2015 Feb;104(2):130-7. doi: 10.1111/apa.12851. Epub 2014 Dec 2.

The Gateway Hypothesis of substance abuse: developmental, biological and societal perspectives.

Kandel D1, Kandel E.

<sup>336</sup> <https://www.psychologytoday.com/intl/blog/ending-addiction-good/201408/marijuana-the-gateway-drug-myth>

<sup>337</sup> \_\_\_\_\_Neuropharmacology. 2013 Nov;74:126-34. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.031. Epub 2013 Apr 15. Nicotine primes the

261 Fundamentos para a resolução de um problema social

---

effect of cocaine on the induction of LTP in the amygdala. [Huang YY1](#), [Kandel DB](#), [Kandel ER](#), [Levine A](#).

<sup>338</sup> The Gateway Hypothesis of substance abuse: developmental, biological and societal perspectives.

[Kandel D1](#), [Kandel E](#).

<sup>339</sup>THE MARIJUANA GATEWAY FALLACY

[Eve Waltermaurer](#) [Gerald Benjamin Leah Mancin](#) – The Benjamim Centre – Sunny New Paltz -  
FOR PUBLIC POLICY INITIATIVES

DISCUSSION BRIEF #18 | SUMMER 2017

<sup>340</sup><https://www.psiconline.com/2016/09/a-diferenca-entre-sindrome-transtorno-e-doenca.html>

<sup>341</sup>J Okla State Med Assoc. 2004 Dec;97(12):538-42.

Caffeine and psychiatric symptoms: a review.

[Broderick P1](#), [Benjamin AB](#)

<sup>342</sup>[Addicott MA](#) (September 2014). "Caffeine Use Disorder: A Review of the Evidence and Future Implications". *Current Addiction Reports*. 1 (3): 186–192. doi:10.1007/s40429-014-0024-9. PMC 4115451. PMID 25089257.

<sup>343</sup>[BMJ Open Diabetes Res Care](#). 2015; 3(1): e000120. Published online 2015 Oct 9. doi: 10.1136/bmjdr-2015-000120 PMCID: PMC4600183 PMID: 26468398  
Diabetes and glucose disturbances in patients with psychosis in Sweden  
[Eric Olsson](#),<sup>1,2</sup> [Jeanette Westman](#),<sup>3</sup> [Dzana Sudic Hukic](#),<sup>2,4</sup> [Sven V Eriksson](#),<sup>5</sup> [Gunnar Edman](#),<sup>3,4,6</sup> [Robert Bodén](#),<sup>7,8</sup> [Erik Jedenius](#),<sup>1</sup> [Johan Reutfors](#),<sup>7</sup> [Anders Berntsson](#),<sup>2</sup> [Agneta Hilding](#),<sup>9</sup> [Martin Schalling](#),<sup>4,9</sup> [Claes-Göran Östenson](#),<sup>9</sup> and [Urban Ösby](#)

<sup>344</sup>*Neurosci Biobehav Rev*. Author manuscript; available in PMC 2009 Jan 1. - Published in final edited form as:

*Neurosci Biobehav Rev*. 2008; 32(1): 20–39.

Published online 2007 May 18. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.04.019

PMCID: PMC2235907

NIHMSID: NIHMS36189

PMID: 17617461

Evidence for sugar addiction: Behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake

[Nicole M. Avena](#), [Pedro Rada](#), and [Bartley G. Hoebel](#)

<sup>345</sup>*Sci Rep*. 2017; 7: 6287.

Published online 2017 Jul 27. doi: 10.1038/s41598-017-05649-7

PMCID: PMC5532289

PMID: 28751637

Sugar intake from sweet food and beverages, common mental disorder and depression: prospective findings from the Whitehall II study

[Anika Knüppel](#), [Martin J. Shipley](#), [Clare H. Llewellyn](#), and [Eric J. Brunner](#)

<sup>346</sup>*Innov Clin Neurosci*. 2016 Nov-Dec; 13(11-12): 25–27.

Published online 2016 Dec 1.

PMCID: PMC5300708

PMID: 28210522

Acute Hyperglycemia Associated with Psychotic Symptoms in a Patient with Type 1 Diabetes Mellitus: A Case Report

[Swapnajeet Sahoo](#), MD, [Aseem Mehra](#), MD, and [Sandeep Grover](#), MD

<sup>347</sup><https://www.medicalnewstoday.com/articles/318818.php>

262 Fundamentos para a resolução de um problema social

---

<sup>348</sup> Acute Hypoglycemia Presenting as Acute Psychosis - Tanveer Padder MD, Aparna Udyawar MD, Nouman Azhar MD, Kamil Jaghab MD From the Department of Psychiatry, Nassau University Medical Center, 2201 Hempstead Turnpike, East Meadow NY 11554 USA. <http://www.priory.com/psych/hypg.htm>

<sup>349</sup> Carbohydrate Reward and Psychosis: An Explanation For Neuroleptic Induced Weight Gain and Path to Improved Mental Health? - Simon Thornley,<sup>1,\*</sup> Bruce Russell,<sup>2</sup> and Rob Kydd<sup>3</sup> *Curr Neuropharmacol.* 2011 Jun; 9(2): 370–375. doi: 10.2174/157015911795596513 - PMID: 22131945

<sup>350</sup> *Sci Rep.* 2017; 7: 6287.

Published online 2017 Jul 27. doi: 10.1038/s41598-017-05649-7

PMCID: PMC5532289

PMID: 28751637

Sugar intake from sweet food and beverages, common mental disorder and depression: prospective findings from the Whitehall II study

Anika Knüppel, Martin J. Shipley, Clare H. Llewellyn, and Eric J. Brunner

<sup>351</sup> *Nutrients.* 2018 Apr; 10(4): 477. Published online 2018 Apr 12. doi: 10.3390/nu10040477 PMID: 29649120 What Is the Evidence for "Food Addiction?" A Systematic Review

Eliza L. Gordon,<sup>1,\*</sup> Aviva H. Ariel-Donges,<sup>1</sup> Viviana Bauman,<sup>1</sup> and Lisa J. Merlo<sup>2</sup>

<sup>352</sup> *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(1):20-39. Epub 2007 May 18.

Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake.

Avena NM<sup>1</sup>, Rada P, Hoebel BG.

<sup>353</sup> *Br J Sports Med.* 2018 Jul;52(14):910-913. doi: 10.1136/bjsports-2017-097971. Epub 2017 Aug 23.

Sugar addiction: is it real? A narrative review.

DiNicolantonio JJ<sup>1</sup>, O'Keefe JH<sup>1</sup>, Wilson WL<sup>2</sup>

<sup>354</sup> *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013 Jul;16(4):434-9. doi: 10.1097/MCO.0b013e328361c8b8.

Sugar addiction: pushing the drug-sugar analogy to the limit.

Ahmed SH<sup>1</sup>, Guillem K, Vandaele Y

<sup>355</sup> Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review.

Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G

*Lancet.* 2007 Jul 28; 370(9584):319-28.

<sup>356</sup> *her Umsch.* 2018 Jun;75(1):37-43. doi: 10.1024/0040-5930/a000964.

[Epidemiology, etiology and treatment of patients with psychosis and co-morbid substance use disorder].

[Article in German; Abstract available in German from the publisher]

Moggi F<sup>1</sup>

<sup>357</sup> Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis.

Degenhardt L, Hall W, Lynskey M

*Drug Alcohol Depend.* 2003 Jul 20; 71(1):37-48.

<sup>358</sup>Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales.

*Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Kirkbride J, Jones PB*

*Addiction. 2007 Apr; 102(4):597-606.*

<sup>359</sup> <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/distúrbios-de-saúde-mental/esquizofrenia-e-transtorno-delirante/esquizofrenia>

<sup>360</sup>Psychiatry Res. 2013 Dec 30;214(3):181-9. doi: 10.1016/j.psychres.2013.07.012. Epub 2013 Oct 17.

The brain effects of cannabis in healthy adolescents and in adolescents with schizophrenia: a systematic review.

James A1, James C, Thwaites T.

<sup>361</sup>Iseger, Tabitha A.; Bossong, Matthijs G. (1 de março de 2015). «A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans». *Schizophrenia Research (em English)*. 162 (1-3): 153–161. ISSN 0920-9964. doi:10.1016/j.schres.2015.01.033

<sup>362</sup>Zuardi, A. W.; Crippa, J. a. S.; Hallak, J. E. C.; Moreira, F. A.; Guimarães, F. S. (2006). «Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug». *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 39 (4): 421–429. ISSN 0100-879X. doi:10.1590/S0100-879X2006000400001

<sup>363</sup>Clin Schizophr Relat Psychoses. 2015 Apr;9(1):30-5. doi: 10.3371/CSRP.SHJO.030813.

Pathways to psychosis in cannabis abuse.

Shrivastava A1, Johnston M2, Terpstra K3, Bureau Y4

<sup>364</sup>[Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia].

[Article in Portuguese]

Sewell RA1, Skosnik PD, Garcia-Sosa I, Ranganathan M, D'Souza DC.

<sup>365</sup>[https://en.wikipedia.org/wiki/History\\_of\\_medical\\_cannabis#Modern\\_history](https://en.wikipedia.org/wiki/History_of_medical_cannabis#Modern_history)

<sup>366</sup>IOM (Institute of Medicine). 1999. Marijuana and medicine: Assessing the science base. Washington, DC: National Academy Press.

<sup>367</sup><https://pt.wikipedia.org/wiki/Sativex>

<sup>368</sup><http://www.ilovegrowingmarijuana.com/sativex-cannabis-extract-spray/>

<sup>369</sup> <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Relatório+público+de+avaliação+do+medicamento+Sativex+2019/c055642c-92fe-4e84-9da6-f72f3a9c0e06>

<sup>370</sup> <http://p3.publico.pt/actualidade/sociedade/14054/portugal-autoriza-primeira-plantacao-de-cannabis-destinada-medicamentos>

<sup>371</sup> <https://www.publico.pt/2019/04/24/sociedade/reportagem/tilray-abriu-unidade-exportar-cannabis-olho-mercado-interno-1870359>

<sup>372</sup> <https://www.agroportal.pt/sababa-investe-16-me-na-producao-de-cannabis-em-campo-maior-e-cria-50-empregos/>

<sup>373</sup> Hermanns-Clausen et al. *Addiction* 108 (3), 534-544. 2012 Nov 01.

<sup>374</sup>Emergency department based intervention with adolescent substance users: 10year economic and health outcomes. Tait RJ, Teoh L, Kelty E, Geelhoed E, Mountain D, Hulse GK. *Drug Alcohol Depend*. 2016 Aug 1;165:168-74. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.06.005. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27317044

<sup>375</sup><http://phoenixtears.ca/>

<sup>376</sup>Resultados do motor de busca da internet google para palavras chave “cannabis oil cancer” em Maio de 2017

<sup>377</sup>Alguns destes relatos pessoais encontram-se na lista do canal de youtube cannabis and science

<sup>378</sup>Case Rep Oncol. 2013 Sep-Dec; 6(3): 585–592.

---

Published online 2013 Nov 28. doi: 10.1159/000356446

PMCID: PMC3901602

PMID: 24474921

Cannabis Extract Treatment for Terminal Acute Lymphoblastic Leukemia with a Philadelphia Chromosome Mutation

Yadvinder Singha,\* and Chamandeep Bali

<sup>379</sup>Pacher, Pál, and George Kunos. "Modulating the endocannabinoid system in human health and disease—successes and failures." *FEBS Journal* 280.9 (2013): 1918-1943

<sup>380</sup>Pleiotropic effects of the CB2 cannabinoid receptor activation on human monocyte migration: implications for atherosclerosis and inflammatory diseases, Pál Pacher<sup>1</sup> and Zoltán Ungvári, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Author manuscript; available in PMC 2008 Mar 14. Published in final edited form as:

*Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Mar; 294(3): H1133–H1134. Published online 2008 Jan 18. doi: 10.1152/ajpheart.00020.2008

<sup>381</sup>*Neuro Endocrinol Lett*. 2004 Feb-Apr;25(1-2):31-9.

Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions?

Russo EB1.

<sup>382</sup>Russo E, Mathre ML, Byrne A, Velin R, Bach PJ, Sanchez-Ramos J, Kirlin KA. Chronic Cannabis Use in the Compassionate Investigational New Drug Program: An Examination of Benefits and Adverse Effects of Legal Clinical Cannabis. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2002;3–56. doi: 10.1300/J175v02n01\_02. [CrossRef]

<sup>383</sup>**The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin.**

**Pertwee RG**

***Br J Pharmacol*. 2008 Jan; 153(2):199-215.**

<sup>384</sup>Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort

Eric P. Baron,<sup>1</sup> Philippe Lucas,<sup>2,3,4</sup> Joshua Eades,<sup>2</sup> and Olivia Hogue<sup>5</sup>

<sup>385</sup>*Pain*. Author manuscript; available in PMC 2018 Jul 1.

Published in final edited form as:

*Pain*. 2017 Jul; 158(7): 1373–1379.

doi: 10.1097/j.pain.0000000000000899

PMCID: PMC5845915

NIHMSID: NIHMS857572

PMID: 28328576

Chronic Pain Patients' Perspectives of Medical Cannabis

Brian J Piper,<sup>1,\*</sup> Monica L Beals,<sup>2</sup> Alexander T Abess,<sup>3</sup> Stephanie D Nichols,<sup>4</sup> Maurice Martin,<sup>5</sup> Catherine M. Cobb,<sup>6</sup> and Rebecca M DeKeuster<sup>7</sup>

<sup>386</sup>Pharmacotherapy of chronic orofacial pain - Rafael Benoliel, Yair Sharav, in *Orofacial Pain and Headache*, 2008

<sup>387</sup>Update of Cannabis and its medical use - Bertha K. Madras - Professor of Psychobiology - Department of Psychiatry - Harvard Medical School - McLean Hospital - Alcohol and Drug Abuse Research Program -Oaks Building, Rm 342, 115 Mill Street, Belmont, MA 02478

<sup>388</sup><https://www.cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=35&lng=es>

<sup>389</sup>Parecer do Grupo de Trabalho da Ordem dos Farmacêuticos sobre a Utilização de Canábis com Fins Terapêuticos - grupo de trabalho, constituído por, Doutor Bruno Miguel Reis da Fonseca, Professor Doutor Hélder Dias Mota Filipe, Professor Doutor Félix Dias Carvalho e Professora 265 Fundamentos para a resolução de um problema social

---

Doutora Maria da Graça Campos - 20 Fevereiro de 2018.

<sup>390</sup><https://edition.cnn.com/2013/08/07/health/charlotte-child-medical-marijuana/index.html>

<sup>391</sup><https://www.upalliance.org/>

<sup>392</sup><https://www.medicalcannabis.com/about/health-care-professionals/supporting-organizations/>

<sup>393</sup>[https://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_cannabis\\_rights\\_organizations](https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_cannabis_rights_organizations)

<sup>394</sup><https://marijuanapatient.org/about-us/>

<sup>395</sup>Am J Public Health. 2015 November; 105(11): e29–e49. - Published online 2015 November. doi: [10.2105/AJPH.2015.302843] - PMID: 26451760 - Worldwide Prevalence and Trends in Unintentional Drug Overdose: A Systematic Review of the Literature - Silvia S. Martins, MD, PhD, Laura Sampson, BA, Magdalena Cerdá, MPH, DrPH, and Sandro Galea, MD, MPH, DrPH

<sup>396</sup>Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, et al. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. JAMA 2012;307:173–181.

<sup>397</sup>Dr. Robert Melamede, Ph.D. - Associate Professor and Biology Chairman UCCS (Retired), - CEO and President - Cannabis Science (Retired), - Program Director Phoenix Tears, (Denver CO) - Executive Director Masada -(Kingston, Jamaica) Science Advisor, Spannabis (Columbia) testimony to support dargan december 2017

<sup>398</sup>

Front Integr Neurosci. 2018 Oct 18;12:51. doi: 10.3389/fnint.2018.00051. eCollection 2018. Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology.

Russo EB1

<sup>399</sup>Publicação apresentada via Facebook em 2018 pelo Professor Doutor Robert Melamede antigo diretor do departamento de Biotecnologia moléculas da Universidade do Colorado.

<sup>400</sup><https://www.uni-bonn.de/news/128-2017>

<sup>401</sup> <http://www.jns.org/news-briefs/2017/5/11/cannabis-could-cure-dementia-says-joint-israeli-german-study#.WTLJ04WcEq0=>

<sup>402</sup> <https://www.telegraph.co.uk/news/2019/02/15/cannabis-based-treatment-will-offered-dementia-patients/>

<sup>403</sup>Milton N.G., (2002) Anandamide and noladin ether prevent neurotoxicity of the human amyloid- beta peptide. Neurosci Lett 332: 127–130

<sup>404</sup>J Alzheimers Dis. 2015;43(3):977-91. doi: 10.3233/JAD-141014.

Cannabis-based medicine reduces multiple pathological processes in A $\beta$ PP/PS1 mice.

Aso E1, Sánchez-Pla A2, Vegas-Lozano E3, Maldonado R4, Ferrer I1

<sup>405</sup> Ramirez et al. 2005. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids. The Journal of Neuroscience 25: 1904-1913.

<sup>406</sup>J Alzheimers Dis. 2014;42(3):973-84. doi: 10.3233/JAD-140093.

The potential therapeutic effects of THC on Alzheimer's disease.

Cao C1, Li Y2, Liu H1, Bai G2, Mayl J3, Lin X1, Sutherland K4, Nabar N5, Cai J2.

<sup>407</sup> Israel National News. December 16, 2010. "Israeli research shows cannabidiol may slow Alzheimer's disease."

<sup>408</sup> Eubanks et al. 2006. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. Molecular Pharmaceutics 3: 773-777.

<sup>409</sup> Salk News. June 27, 2016. "Cannabinoids remove plaque-forming Alzheimer's proteins from brain cells"

<sup>410</sup> Science Daily. May 8, 2017. "Cannabis reverses aging process in the brain, study suggests."

- 
- <sup>411</sup> Shelef et al. 2016. Safety and efficacy of medical cannabis oil for behavioral and psychological symptom of dementia: An open label, add-on, pilot study. *Journal of Alzheimer's Disease* 51: 15-19.
- <sup>412</sup> Balash Y, Bar-Lev Schleider L, Korczyn AD, et al. Medical cannabis in Parkinson disease: Real-life patients' experience. *Clin Neuropharmacol.* 2017;40(6):268-272.
- <sup>413</sup> Lotan I, Treves TA, Roditi Y, Djaldetti R. Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. *Clin Neuropharmacol.* 2014;37(2):41-44.
- <sup>414</sup> Kindred JH, Li K, Ketelhut NB, et al. Cannabis use in people with Parkinson's disease and multiple sclerosis: A web-based investigation. *Complement Ther Med.* 2017;33:99-104.
- <sup>415</sup> Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Jul 7;95(14):8268-73.  
Cannabidiol and (-)Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants.  
Hampson AJ1, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D.  
<sup>416</sup> *Br J Pharmacol.* 2004 Mar; 141(5): 775-785.  
Published online 2004 Feb 2. doi: 10.1038/sj.bjp.0705667  
PMCID: PMC1574256  
PMID: 14757702  
Cannabinoids and neuroinflammation  
Lisa Walter<sup>1</sup> and Nephi Stella  
<sup>417</sup> *Behav Neurol.* 2013;27(1):119-24. doi: 10.3233/BEN-120276.  
Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids.  
Müller-Vahl KR1.  
<sup>418</sup> *Eur J Neurol.* 2006 Mar;13(3):277-82.  
Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules.  
Mohanraj R1, Brodie MJ.  
<sup>419</sup> *Drugs R D.* 2003;4(5):306-9.  
Cannabis-based medicines--GW pharmaceuticals: high CBD, high THC, medicinal cannabis--  
GW pharmaceuticals, THC:CBD.  
[No authors listed]  
<sup>420</sup> *J Epilepsy Res.* 2017 Dec; 7(2): 61-76.  
Published online 2017 Dec 31. doi: 10.14581/jer.17012  
PMCID: PMC5767492  
PMID: 29344464  
Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last?  
Emilio Perucca<sup>1,2</sup>  
<sup>421</sup> *BMJ.* 2017 May 24;357:j2564. doi: 10.1136/bmj.j2564.  
Cannabis based drug shows promise in children with resistant epilepsy. Hawkes N1.  
<sup>422</sup> Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial.  
Devinsky O1, Marsh E2, Friedman D3, Thiele E4, Laux L5, Sullivan J6, Miller I7, Flamini R8, Wilfong A9, Filloux F10, Wong M11, Tilton N6, Bruno P4, Bluvstein J3, Hedlund J3, Kamens R2, Maclean J2, Nangia S5, Singhal NS6, Wilson CA10, Patel A12, Cilio MR6.  
*Lancet Neurol.* 2016 Mar;15(3):270-8. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8. Epub 2015 Dec 24.  
<sup>423</sup> *Epilepsia.* 2014 Jun;55(6):791-802. doi: 10.1111/epi.12631. Epub 2014 May 22.  
Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. Devinsky O1, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, Katz R, Di Marzo V, Jutras-Aswad D, Notcutt WG, Martinez-Orgado J, Robson PJ, Rohrback BG, Thiele E, Whalley B, Friedman D.  
<sup>424</sup> *Epilepsy Behav.* 2015 Jun;47:138-41. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.009. Epub 2015 Apr 29.  
Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy:

---

A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. Hussain SA1, Zhou R2, Jacobson C2, Weng J2, Cheng E2, Lay J2, Hung P2, Lerner JT2, Sankar R2.

<sup>425</sup>Front Neurol. 2018 Sep 12;9:759. doi: 10.3389/fneur.2018.00759. eCollection 2018.

Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis.

Pamplona FA1, da Silva LR2, Coan AC

<sup>426</sup>Cannabinoid receptor type 2, but not type 1, is up-regulated in peripheral blood mononuclear cells of children affected by autistic disorders. Siniscalco D, Sapone A, Giordano C, Cirillo A, de Magistris L, Rossi F, Fasano A, Bradstreet JJ, Maione S, Antonucci N - J Autism Dev Disord. 2013 Nov; 43(11):2686-95

<sup>427</sup>The in vitro GcMAF effects on endocannabinoid system transcriptionomics, receptor formation, and cell activity of autism-derived macrophages.

Siniscalco D, Bradstreet JJ, Cirillo A, Antonucci N

J Neuroinflammation. 2014 Apr 17; 11():78.

<sup>428</sup>Excitation/Inhibition Imbalance in Animal Models of Autism Spectrum Disorders.

Lee E, Lee J, Kim E

Biol Psychiatry. 2017 May 15; 81(10):838-847.

<sup>429</sup> GABAergic signaling as therapeutic target for autism spectrum disorders. Cellot G, Cherubini E - Front Pediatr. 2014; 2():70.

<sup>430</sup> Endocannabinoids and synaptic function in the CNS.

Hashimoto Y, Ohno-Shosaku T, Kano M

Neuroscientist. 2007 Apr; 13(2):127-37.

<sup>431</sup>Lastres-Becker I, Bizat N, Boyer F, Hantraye P, Fernández-Ruiz J.J., Brouillet E., (2004) Potential involvement of cannabinoid receptors in nitropropionic acid toxicity in vivo: implication for Huntington's disease. Neuroreport 15: 2375–2379

<sup>432</sup><https://www.health.europa.eu/medicinal-cannabis-ms-uk/90751/>

<sup>433</sup>Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis

Gareth Pryce Zubair Ahmed Deborah J. R. Hankey Samuel J. Jackson J. Ludovic Croxford Jennifer M. Pocock Catherine Ledent Axel Petzold Alan J. Thompson Gavin Giovannoni ... Show more

Brain, Volume 126, Issue 10, 1 October 2003, Pages 2191–220

<sup>434</sup>Front Neurol. 2017; 8: 299.

Published online 2017 Jun 23. doi: 10.3389/fneur.2017.00299

PMCID: PMC5481305

PMID: 28690588

Cannabis and Multiple Sclerosis—The Way Forward

Thorsten Rudroff<sup>1,2,\*</sup> and Justin M. Honce

<sup>435</sup>

Complementary Therapies in Medicine

Volume 33, August 2017, Pages 99-104

Cannabis use in people with Parkinson's disease and Multiple Sclerosis: A web-based investigation

Author links open overlay panel

John H. Kindred, Lia Nathaniel, B. Ketelhuta, Felix Proessla, Brett W. Flinga, Justin M. Honce, William R. Shaffer, Thorsten Rudroff

<sup>436</sup>American Academy of Neurology. Medical marijuana in certain neurological disorders. <https://www.aan.com/Guidelines/Home/GetGuidelineContent/650>. 2014

<sup>437</sup>MultiCannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis  
268 Fundamentos para a resolução de um problema social

---

Gareth Pryce Zubair Ahmed Deborah J. R. Hankey Samuel J. Jackson J. Ludovic Croxford Jennifer M. Pocock Catherine Ledent Axel Petzold Alan J. Thompson Gavin Giovannoni ... Show more

Brain, Volume 126, Issue 10, 1 October 2003, Pages 2191–220 ple Sclerosis and Extract of Cannabis: Results of the MUSEC Trial

JP Zajicek et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 83 (11), 1125-1132. 2012 Jul 12

<sup>438</sup>Lakhan SE, Rowland M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. BMC Neurol. 2009;9:59. doi: 10.1186/1471-2377-

<sup>439</sup>Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, et al. The treatment of spasticity with Delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. Spinal Cord. 2007;45:551–562.

<sup>440</sup>Curr Pharm Des. 2008;14(23):2306-16.

The endocannabinoid system in amyotrophic lateral sclerosis.

Bilsland LG1, Greensmith L.

<sup>441</sup>Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2004 Mar;5(1):33-9.

Amyotrophic lateral sclerosis: delayed disease progression in mice by treatment with a cannabinoid.

Raman C1, McAllister SD, Rizvi G, Patel SG, Moore DH, Abood ME.

<sup>442</sup>Bilsland LG, Dick JRT, Pryce G, Petrosino S, Di Marzo V, Baker D, Greensmith L. Increasing cannabinoid levels by pharmacological and genetic manipulation delay disease progression in SOD1 mice. FASEB J. 2006;20:1003–1005.

<sup>443</sup>Weydt P, Hong S, Witting A, Moller T, Stella N, Kliot M. Cannabinol delays symptom onset in SOD1 (G93A) transgenic mice without affecting survival. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2005;6:182–184

<sup>444</sup>Avraham Y, Israeli E, Gabbay E, Okun A, Zolotarev O, Silberman I, et al. Endocannabinoids affect neurological and cognitive function in thioacetamide induced hepatic encephalopathy in mice. Neurobiol Dis. 2005;12:12

<sup>445</sup>Dagon Y, Avraham Y, Ilan Y, Mechoulam R, Berry EM. Cannabinoids ameliorate cerebral dysfunction following liver failure via AMP-activated protein kinase FASEB J 2007(in press)

<sup>446</sup>Richter et al. 2002. Effects of pharmacological manipulations of cannabinoid receptors on severe dystonia in a genetic model of paroxysmal dyskinesia. European Journal of Pharmacology 454: 145-151.

<sup>447</sup>Chatterjee et al. 2002. A dramatic response to inhaled cannabis in a woman with central thalamic pain and dystonia. The Journal of Pain and Symptom Management 24: 4-6.

<sup>448</sup>Roca et al. 2004. Cannabis sativa and dystonia secondary to Wilson's disease. Movement Disorders 20: 113-115.

<sup>449</sup>Jabusch et al. 2004. Delta-9-tetrahydrocannabinol improves motor control in a patient with musician's dystonia (PDF). Movement Disorders 19: 990-991.

<sup>450</sup>Fox et al. 2002. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. Movement Disorders 17: 145-149.

<sup>451</sup>Deutsch et al. 2008. Current status of cannabis treatment in multiple sclerosis with an illustrative case presentation of a patient with MS, complex vocal tics, paroxysmal dystonia, and marijuana dependence treated with dronabinol. CNS Spectrums 13: 393-403

<sup>452</sup>Barbara Koppel. 2015. Cannabis in the treatment of dystonia, dyskinesias, and tics. Neurotherapeutics 12: 788792

<sup>453</sup>Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2001 Mar 29;356(1407):381-408. - The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. - Elphick MR1, Egertová M

<sup>454</sup>Front Pharmacol. 2018; 9: 1259.

Published online 2018 Nov 13. doi: 10.3389/fphar.2018.01259

PMCID: PMC6277878

---

PMID: 30542280

Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules

Sonja Vučković,<sup>1,\*</sup> Dragana Srebro,<sup>1</sup> Katarina Savić Vujović,<sup>1</sup> Čedomir Vučetić,<sup>2,3</sup> and Milica Prostran<sup>1</sup>

<sup>455</sup> GW Pharma Ltd. Product Monograph – Sativex 2012.  
[https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00016162.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00016162.PDF)

<sup>456</sup>Allan GM, Finley CR, Ton J, et al. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Can Fam Physician*. 2018; 64(2):e78-e94. <http://cfp.ca/content/cfp/64/2/e78.full.pdf>

<sup>457</sup>Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial  
Mark A. Ware, Tongtong Wang, Stan Shapiro, Ann Robinson, Thierry Ducruet, Thao Huynh, Ann Gamsa, Gary J. Bennett and Jean-Paul Collet

*CMAJ* October 05, 2010 182 (14) E694-E701; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.091414>

<sup>458</sup>*CMAJ*. 2010 Oct 5; 182(14): E694–E701.

doi: 10.1503/cmaj.091414

PMCID: PMC2950205

PMID: 20805210

Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial

Mark A. Ware, MBBS, Tongtong Wang, PhD, Stan Shapiro, PhD, Ann Robinson, RN, Thierry Ducruet, MSc, Thao Huynh, MD, Ann Gamsa, PhD, Gary J. Bennett, PhD, and Jean-Paul Collet, MD PhD

<sup>459</sup> *J Pain*. 2013 Feb;14(2):136-48. doi: 10.1016/j.jpain.2012.10.009. Epub 2012 Dec 11.

Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain.

Wilsey B1, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H.

<sup>460</sup>Neuropsychopharmacology. Author manuscript; available in PMC 2011 Mar 29.

Published in final edited form as:

*Neuropsychopharmacology*. 2009 Feb; 34(3): 672–680.

Published online 2008 Aug 6. doi: 10.1038/npp.2008.120

PMCID: PMC3066045

NIHMSID: NIHMS277052

PMID: 18688212

Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial

Ronald J Ellis,<sup>\*,1</sup> Will Toperoff,<sup>1</sup> Florin Vaida,<sup>2</sup> Geoffrey van den Brande,<sup>3</sup> James Gonzales,<sup>4</sup> Ben Gouaux,<sup>5</sup> Heather Bentley,<sup>5</sup> and J Hampton Atkinson<sup>5</sup>

<sup>461</sup>*CMAJ*. 2010 Oct 5; 182(14): E694–E701.

doi: 10.1503/cmaj.091414

PMCID: PMC2950205

PMID: 20805210

Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial

Mark A. Ware, MBBS, Tongtong Wang, PhD, Stan Shapiro, PhD, Ann Robinson, RN, Thierry Ducruet, MSc, Thao Huynh, MD, Ann Gamsa, PhD, Gary J. Bennett, PhD, and Jean-Paul Collet, MD PhD

<sup>462</sup>Light, M. K., A. Orens, B. Lewandowski, and T. Pickton. 2014. Market size and demand for marijuana in Colorado. The Marijuana Policy Group.  
<https://www.colorado.gov/pacific/sites/default/files/Market%20Size%20and%20>

<sup>463</sup>Pain. Author manuscript; available in PMC 2018 Jul 1.

Published in final edited form as:

270 Fundamentos para a resolução de um problema social

---

Pain. 2017 Jul; 158(7): 1373–1379.

doi: 10.1097/j.pain.0000000000000899

PMCID: PMC5845915

NIHMSID: NIHMS857572

PMID: 28328576

Chronic Pain Patients' Perspectives of Medical Cannabis

Brian J Piper,<sup>1,\*</sup> Monica L Beals,<sup>2</sup> Alexander T Abess,<sup>3</sup> Stephanie D Nichols,<sup>4</sup> Maurice Martin,<sup>5</sup> Catherine M. Cobb,<sup>6</sup> and Rebecca M DeKeuster<sup>7</sup>

<sup>464</sup>J Pain. 2016 Jun;17(6):739-44. doi: 10.1016/j.jpain.2016.03.002. Epub 2016 Mar 19.

Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain.

Boehnke KF<sup>1</sup>, Litinas E<sup>2</sup>, Clauw DJ<sup>3</sup>.

<sup>465</sup>Health Aff (Millwood). 2016 Jul 1;35(7):1230-6. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1661.

Medical Marijuana Laws Reduce Prescription Medication Use In Medicare Part D.

Bradford AC<sup>1</sup>, Bradford WD<sup>2</sup>.

<sup>466</sup>Zaka et al. 2017. Comparative in silico analyses of Cannabis sativa, Prunella vulgaris and Withania somnifera compounds elucidating the medicinal properties against rheumatoid arthritis. Journal of Molecular Graphs & Modeling 74: 296-304.

<sup>467</sup>Gui et al. 2015. The endocannabinoid system and its therapeutic implications in rheumatoid arthritis. International Immunopharmacology 26: 86-91

<sup>468</sup>Swift et al. 2005. Survey of Australians using cannabis for medical purposes. Harm Reduction Journal 4: 2-18.

<sup>469</sup>Ware et al. 2005. The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey. International Journal of Clinical Practice 59: 291-295.

<sup>470</sup>Aggarwal et al. 2009. Characteristics of patients with chronic pain accessing treatment with medical cannabis in Washington state. Journal of Opioid Management 5: 257-286.

<sup>471</sup>Blake et al. 2006. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. Rheumatology 45: 50-52.

<sup>472</sup>Croxford and Yamamura. 2005. Cannabinoids and the immune system: potential for the treatment of inflammatory diseases. Journal of Neuroimmunology 166: 3-18.

<sup>473</sup>Fukuda et al. 2014. Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis. BMC Musculoskeletal Disorders 15: 275

<sup>474</sup>Izzo et al. 2009. Non-psychotropic plant cannabinoids: New therapeutic opportunities from an ancient herb. Trends in Pharmaceutical Sciences 30: 515-527.

<sup>475</sup>Radwan et al. 2009. Biologically active cannabinoids from high-potency Cannabis sativa. Journal of Natural Products 72: 906-911

<sup>476</sup>Appendino et al. 2008. Antibacterial cannabinoids from cannabis sativa: a structure study. Journal of Natural Products 71: 1427-1430.

<sup>477</sup>Radwan et al. 2008. Non-cannabinoid constituents from a high potency cannabis sativa variety. Phytochemistry 69: 26727-2633.

<sup>478</sup>Ethan Russo. 2011. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. British Journal of Pharmacology 163: 1344-1364.

<sup>479</sup>Ahmed et al. 2015. Minor oxygenated cannabinoids from high potency Cannabis sativa L. Phytochemistry 117: 194-199. David Bearman

<sup>480</sup>Ste-Marie et al. 2012. Association of herbal cannabis use with negative psychosocial parameters in patients with fibromyalgia. Arthritis Care & Research 64: 1202-1208.

<sup>481</sup>Swift et al. 2005. Survey of Australians using cannabis for medical purposes. Harm Reduction Journal 4: 2-18.

<sup>482</sup>Ware et al. 2005. The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey.

- <sup>483</sup> Trout and DiDonato. 2015. Medical cannabis in Arizona: Patient characteristics, perceptions, and impressions of medical cannabis legalization. *Journal of Psychoactive Drugs* 47: 259-266
- <sup>484</sup> Dale Gieringer. 2001. Medical use of cannabis: experience in California. In: Grotenhermen and Russo (Eds). *Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential*. New York: Haworth Press: 153-170
- <sup>485</sup> Schley et al. 2006. Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. *Current Medical Research and Opinion* 22: 1269-1276.
- <sup>486</sup> Skrabek et al. 2008. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *The Journal of Pain* 9: 164-173.
- <sup>487</sup> Fiz et al. 2011. Cannabis use in patients with fibromyalgia: Effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One* 6 [open access journal].
- <sup>488</sup> Ofek et al. 2006. Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103: 696-701
- <sup>489</sup> Itia Bab. 2007. Regulation of Skeletal Remodeling by the Endocannabinoid System. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1116: 414-422
- <sup>490</sup> Bab et al. 2009. Cannabinoids and the skeleton: from marijuana to reversal of bone loss. *Annals of Medicine* 41: 560-567.
- <sup>491</sup> <https://www.medicaljane.com/2016/04/25/dea-approves-first-ever-marijuana-study-for-veterans-with-ptsd/>
- <sup>492</sup> Nuemeister et al. 2013. Elevated brain cannabinoid CB1 receptor availability in post-traumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Molecular Psychiatry* 18: 1034-1040.
- <sup>493</sup> Passie et al. 2012. Mitigation of post-traumatic stress symptoms by cannabis resin: A review of the clinical and neurobiological evidence. *Drug Testing and Analysis* 4: 649-659.
- <sup>494</sup> Rabinak et al. 2012. Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans. *Neuropharmacology* 64: 396-402.
- <sup>495</sup> Rabinak and Phan. 2014. Cannabinoid modulation of fear extinction brain circuits: A novel target to advance anxiety treatment. *Current Pharmaceutical Design* 20: 2212-2217.
- <sup>496</sup> Roitman et al. 2014. Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral delta-9-tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder. *Clinical Drug Investigation* 34: 587-591
- <sup>497</sup> Cameron et al. 2014. Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for posttraumatic stress disorder-related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction, and other indications: a retrospective evaluation. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 34: 559-564
- <sup>498</sup> Fraser G. 2009. The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). *CNS Neuroscience & Therapeutics* 15: 84-88.
- <sup>499</sup> Greer et al. 2014. PTSD symptom reports of patients evaluated for the New Mexico Medical Cannabis Program. *Journal of Psychoactive Drugs* 46: 73-77
- <sup>500</sup> Johnson et al. 2016. Mental health symptom severity in cannabis using and non-using Veterans with probable PTSD. *Journal of Affective Disorders* 190: 439-442.
- <sup>501</sup> Ruglass et al. 2017. Impact of cannabis use on treatment outcomes among adults receiving cognitivebehavioral treatment of PTSD and substance use disorders. *Journal of Clinical Medicine* 7 [online ahead of print
- <sup>502</sup> Medscape. December 15, 2004. "Medical marijuana may worsen PTSD symptoms, increase violence
- <sup>503</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2017. Medical marijuana for post-traumatic stress disorder: A review of clinical effectiveness and guidelines

- 
- <sup>504</sup> Stephanie Yarnell. 2015. The use of marijuana in post traumatic stress disorder: A review of the current literature. *The Primary Care Companion for CNS Disorders* 17
- <sup>505</sup> *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006; 8(4): 224–233. PMID: 16964318
- New Developments in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Primary Care
- <sup>506</sup> *Subst Use Misuse*. 2014 Mar;49(4):427-34. doi: 10.3109/10826084.2013.841251. Epub 2013 Oct 4.
- Subtypes of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and cannabis use.
- Loflin M1, Earleywine M, De Leo J, Hobkirk A
- <sup>507</sup><https://www.medicalnewstoday.com/articles/321589.php>
- <sup>508</sup>*BMC Psychiatry*. 2012; 12: 112.
- Published online 2012 Aug 16. doi: [10.1186/1471-244X-12-112] - PMID: PMC3480923 - PMID: 22897939 - Cannabis use and depression: a longitudinal study of a national cohort of Swedish conscripts
- Edison Manrique-Garcia,<sup>1</sup> Stanley Zammit,<sup>2</sup> Christina Dalman,<sup>3</sup> Tomas Hemmingsson,<sup>4</sup> and Peter Allebeck<sup>1</sup>
- <sup>509</sup>*J Affect Disord*. 2016 Mar 15;193:103-8. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.045. Epub 2015 Dec 31.
- Cannabis use, depression and anxiety: A 3-year prospective population-based study.
- Danielsson AK<sup>1</sup>, Lundin A<sup>2</sup>, Agardh E<sup>3</sup>, Allebeck P<sup>2</sup>, Forsell Y<sup>2</sup>
- <sup>510</sup>Guimarães, F. S.; Chiaretti, T. M.; Graeff, F. G.; Zuardi, A. W. (1990). «Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze». *Psychopharmacology*. 100 (4): 558–559. ISSN 0033-3158. PMID 1969666
- <sup>511</sup>Lemos, José Inácio; Resstel, Leonardo Barbosa; Guimarães, Francisco Silveira (11 de fevereiro de 2010). «Involvement of the prelimbic prefrontal cortex on cannabidiol-induced attenuation of contextual conditioned fear in rats». *Behavioural Brain Research*. 207 (1): 105–111. doi:10.1016/j.bbr.2009.09.045
- <sup>512</sup>Bergamaschi, Mateus M.; Queiroz, Regina Helena Costa; Chagas, Marcos Hortes Nisihara; de Oliveira, Danielle Chaves Gomes; De Martinis, Bruno Spinosa; Kapczinski, Flávio; Quevedo, João; Roesler, Rafael; Schröder, Nadja (maio de 2011). «Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients». *Neuropsychopharmacology (em inglês)*. 36 (6): 1219–1226. ISSN 0893-133X. PMID 21307846. doi:10.1038/npp.2011.6
- <sup>513</sup>Campos, Alline Cristina; Soares, Vanessa de Paula; Carvalho, Milene C.; Ferreira, Frederico Rogerio; Vicente, Maria Adrielle; Brandão, Marcus Lira; Zuardi, Antonio Waldo; Zangrossi, Hélio; Guimarães, Francisco Silveira (1 de março de 2013). «Involvement of serotonin-mediated neurotransmission in the dorsal periaqueductal gray matter on cannabidiol chronic effects in panic-like responses in rats». *Psychopharmacology (em inglês)*. 226 (1): 13–24. ISSN 0033-3158. doi:10.1007/s00213-012-2878-
- <sup>514</sup><http://www.buffalo.edu/news/releases/2015/02/004.html>
- <sup>515</sup>*Neuropsychopharmacology*. 2011 Jun; 36(7): 1349–1358.
- Published online 2011 Mar 16. doi: 10.1038/npp.2011.19
- PMCID: PMC3096804
- PMID: 21412227
- The Cannabinoid Receptor Agonist THC Attenuates Weight Loss in a Rodent Model of Activity-Based Anorexia
- Aaron NA Verty,<sup>1,\*</sup> Megan J Evetts,<sup>1</sup> Geraldine J Crouch,<sup>1</sup> Iain S McGregor,<sup>2</sup> Aneta Stefanidis,<sup>1</sup> and Brian J Oldfield
- <sup>516</sup>*Br J Pharmacol*. 2017 Aug;174(16):2682-2695. doi: 10.1111/bph.13892. Epub 2017 Jul 11.
- Cannabinoid CB1 /CB2 receptor agonists attenuate hyperactivity and body weight loss in a rat model of activity-based anorexia.

---

Scherma M1, Satta V1, Collu R1, Boi MF2, Usai P2, Fratta W1,3, Fadda P1,3.

<sup>517</sup> Literature Review of articles in Cannabinoids – Glioma Systematic Reviews - Cell Cycle Arrest – Apoptosis Systematic review of the literature on clinical and experimental trials on the antitumor effects of cannabinoids in gliomas -Article · Literature Review in Journal of Neuro-Oncology 116(1) · October 2013

<sup>518</sup> <https://www.medicinalgenomics.com/cannabis-and-cancer-reference-links-from-dr-robert-melamed/>

<sup>519</sup> Cannabinoids for Cancer Treatment: Progress and Promise- Cancer Research -Sami Sarfaraz, Vaqar M. Adhami, Deeba N. Syed, Farrukh Afaq and Hasan Mukhtar  
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2785 Published January 2008

<sup>520</sup> <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/complementary-and-alternative-medicine/marijuana-and-cancer.html>

<sup>521</sup> <http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2012/07/25/cannabis-cannabinoids-and-cancer-the-evidence-so-far/#investigating>

<sup>522</sup> <http://www.medicalnewstoday.com/articles/279571.php>

<sup>523</sup> Velasco G, Sanchez C, Guzman M. Endocannabinoids and cancer. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;231:449–72. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_16).

<sup>524</sup> Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Afaq F, Mukhtar H. Cannabinoids for cancer treatment: Progress and promise. *Cancer Res.* 2008;68(2):339–42. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2785>.

<sup>525</sup> Chakravarti B, Ravi J, Ganju RK. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: Current status and future implications. *Oncotarget.* 2014;5(15):5852–72. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2233>.

<sup>526</sup> *Cancer Med.* 2018 Mar; 7(3): 765–775.

Published online 2018 Feb 23. doi: 10.1002/cam4.1312

PMCID: PMC5852356

PMID: 29473338

The current state and future perspectives of cannabinoids in cancer biology

Paweł Śledziński, 1 Joanna Zeyland, 1 Ryszard Słomski, 1, 2 and Agnieszka Nowak

<sup>527</sup> Antineoplastic Activity of Cannabinoids 2 A. E. Munson L. S. Harris M. A. Friedman W. L. Dewey R. A. Carchman J Natl Cancer Inst (1975) 55 (3): 597-602. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/55.3.597>

<sup>528</sup> Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *Br J Pharmacol.* 2011 Aug; 163(7): 1411-22.

<sup>529</sup> PMID: 21475304 *PM Cancer Res.* 2008 Mar 15;68(6):1945-52. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5176.

Cannabinoids inhibit glioma cell invasion by down-regulating matrix metalloproteinase-2 expression.

Blázquez C1, Salazar M, Carracedo A, Lorente M, Egia A, González-Feria L, Haro A, Velasco G, Guzmán M.

<sup>530</sup> Dihydroceramide accumulation mediates cytotoxic autophagy of cancer cells via autolysosome destabilization. Hernández-Tiedra S1,2, Fabriàs G3, Dávila D1,2, Salanueva ÍJ1, Casas J3, Montes LR4, Antón Z4, García-Taboada E1, Salazar-Roa M1, Lorente M1,2, Nylandsted J5, Armstrong J6,7, López-Valero I1,2, McKee CS6, Serrano-Puebla A1,8, García-López R1, González-Martínez J1,2, Abad JL3, Hanada K9, Boya P8, Goñi F4, Guzmán M1,10, Lovat P6, Jäättelä M5, Alonso A4, Velasco G1,2. *Autophagy.* 2016 Nov;12(11):2213-2229. Epub 2016 Sep 16.

<sup>531</sup> *Cell Adh Migr.* 2017; 11(1): 54–67.

Published online 2016 May 5. doi: 10.1080/19336918.2016.1183867

---

PMCID: PMC5308229

PMID: 27149140

The influence of biomechanical properties and cannabinoids on tumor invasion

Tim Hohmann, Urszula Grabcic, Chalid Ghadban, Kerstin Feese, and Faramarz Dehghani

<sup>532</sup>Anti-tumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma: role of AMPK-dependent activation of autophagy. Vara D1, Salazar M, Olea-Herrero N, Guzmán M, Velasco G, Díaz-Laviada I. Erratum in Cell Death Differ. 2011 Jul;18(7):1237. Cell Death Differ. 2011 Jul;18(7):1099-111. doi: 10.1038/cdd.2011.32. Epub 2011 Apr 8.

<sup>533</sup>Turned-off Cannabinoid Receptor Turns on Colorectal Tumor Growth - 01/08/08 3:37 AMNewswise

<http://www.newswise.com/p/articles/view/542994/>

Raymond DuBois, M.D., Ph.D. Provost and Executive Vice President at M. D. Anderson Cancer Center: University of Texas M. D. Anderson Cancer Center Co-authors with DuBois are first author Dingzhi Wang, Ph.D., Haibin Wang, Ph.D., Wei Ning, Michael Backlund, Ph.D., and Dushansu K. Dey, Ph.D., all of the Vanderbilt-Ingram Cancer Center

<sup>534</sup>Differential Expression of Cannabinoid Receptors in the Human Colon: Cannabinoids Promote Epithelial Wound Healing – Gastroenterology Volume 129, Issue 2, August 2005, Pages 437-453, Karen Wright, Nicholas Rooney, Mark Feeney, Jeremy Tate, Duncan Robertson, Melanie Welham, Stephen War

<sup>535</sup>Biochem Soc Trans. 2005 Aug;33(Pt 4):712-4. Cannabinoids and cancer: potential for colorectal cancer therapy. Patsos HA1, Hicks DJ, Greenhough A, Williams AC, Paraskeva C.

<sup>536</sup>Cannabinoid Receptor Activation Induces Apoptosis through Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Mediated Ceramide De novo Synthesis in Colon Cancer Cells

Fabio Cianchi, Laura Papucci, Nicola Schiavone, Matteo Lulli, Lucia Magnelli, Maria Cristina Vinci, Luca Messerini, Clementina Manera, Elisa Ronconi, Paola Romagnani, Martino Donnini, Giuliano Perigli, Giacomo Trallori, Elisabetta Tanganelli, Sergio Capaccioli and Emanuela Masini

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0799 Published December 2008

<sup>537</sup>Chemopreventive effect of the non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol on experimental colon cancer - Journal of Molecular Medicine-August 2012, Volume 90, Issue 8, pp 925–934 Aviello, G., Romano, B., Borrelli, F. et al. J Mol Med (2012) 90: 925. doi:10.1007/s00109-011-0856-x

<sup>538</sup>Phytomedicine. 2014 Apr 15;21(5):631-9. doi: 10.1016/j.phymed.2013.11.006. Epub 2013 Dec 25.

Inhibition of colon carcinogenesis by a standardized Cannabis sativa extract with high content of cannabidiol.

Romano B1, Borrelli F2, Pagano E2, Cascio MG3, Pertwee RG3, Izzo AA4

<sup>539</sup>Cancer Therapeutics Insights

The Cannabinoid WIN 55,212-2 Decreases Specificity Protein Transcription Factors and the Oncogenic Cap Protein eIF4E in Colon Cancer Cells - Sandeep Sreevalsan and Stephen Safe

DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0486 Published November 2013

<sup>540</sup>Journal of Molecular Medicine

April 2013, Volume 91, Issue 4, pp 449–458

O-1602, an atypical cannabinoid, inhibits tumor growth in colitis-associated colon cancer through multiple mechanisms - ulia Kargl Johannes Haybaeck Angela Stančić Liisa Andersen Gunther Marsche Akos Heinemann Rudolf Schicho.

<sup>541</sup>The endogenous cannabinoid, anandamide, induces cell death in colorectal carcinoma cells: a possible role for cyclooxygenase 2 H A Patsos1, D J Hicks1, R R H Dobson1, A Greenhough1, N Woodman1, J D Lane2, A C Williams1, C Paraskeva

- 
- <sup>542</sup>Carcinogenesis. 2014 Dec;35(12):2787-97. doi: 10.1093/carcin/bgu205. Epub 2014 Sep 30. Colon carcinogenesis is inhibited by the TRPM8 antagonist cannabigerol, a Cannabis-derived non-psychoactive cannabinoid. Borrelli F1, Pagano E1, Romano B1, Panzera S1, Maiello F2, Coppola D2, De Petrocellis L3, Buono L3, Orlando P4, Izzo AA5
- <sup>543</sup>Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Oct;11(10):1276-1280.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.034. Epub 2013 May 4. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. Naftali T1, Bar-Lev Schleider L, Dotan I, Lansky EP, Sklerovsky Benjaminov F, Konikoff FM
- <sup>544</sup>Di Sabatino A, Battista N, Biancheri P, Rapino C, Rovedatti L, Astarita G, Vanoli A, Dainese E, Guerci M, Piomelli D, Pender SL, MacDonald TT, Maccarrone M, Corazza GR. The endogenous cannabinoid system in the gut of patients with inflammatory bowel disease. Mucosal Immunol. 2011;4:574–583. [PubMed] [Google Scholar]
- <sup>545</sup>Pharmacology. Author manuscript; available in PMC 2014 Jul 1.

Published in final edited form as:

Pharmacology. 2014; 93(0): 1–3.

Published online 2013 Dec 17. doi: 10.1159/000356512

PMCID: PMC4076530

EMSID: EMS57264

PMID: 24356243

Cannabis finds its way into treatment of Crohn's disease

Rudolf Schicho<sup>1</sup> and Martin Storr<sup>2</sup>

<sup>546</sup>Dermatol Online J. 2018 Jun 15;24(6). pii: 13030/qt7pn8c0sb.

Cannabinoids in dermatology: a scoping review.

Eagleston LRM, Kalani NK, Patel RR, Flaten HK, Dunnick CA, Dellavalle RP1.

<sup>547</sup> Trusler et al. 2017. The endocannabinoid system and its role in eczematous dermatoses. Dermatitis 28: 22-32.

<sup>548</sup> Science News. "Cannabinoids may soothe certain skin diseases, say researchers," April 18, 2017

<sup>549</sup> Neff et al. 2002. Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. American Journal of Gastroenterology 97: 2117-2119

<sup>550</sup> Dvorak et al. 2003. Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin (PDF). Inflammation Research 25: 238-245.

<sup>551</sup> Dvorak et al. 2003. Cannabinoid agonists attenuate capsaicin-induced responses in human skin. Pain 102: 283-288.

<sup>552</sup> Szepietowski et al. 2005. Efficacy and tolerance of the cream containing structured physiological lipid endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: a preliminary study. Acta Dermatovenerologica Croatica (Croatia) 13: 97-103.

<sup>553</sup> Paus et al. 2006. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. Journal of Clinical Investigation 116: 1174-1185

<sup>554</sup> Mounessa et al. 2017. The role of cannabinoids in dermatology. Journal of the American Academy of Dermatology 77: 188-190.

<sup>555</sup> Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabis Oil for the Treatment of Subjects With Hidradenitis Suppurativa - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03929835 – (UK) - <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03929835?cond=Cannabis>

<sup>556</sup> Dermatol Online J. 2018 Jun 15;24(6). pii: 13030/qt7pn8c0sb.

Cannabinoids in dermatology: a scoping review.

Eagleston LRM, Kalani NK, Patel RR, Flaten HK, Dunnick CA, Dellavalle RP1

<sup>557</sup> [https://www.naadac.org/assets/2416/dustin\\_sulak\\_cannabinoids\\_in\\_harm\\_ac16.pdf](https://www.naadac.org/assets/2416/dustin_sulak_cannabinoids_in_harm_ac16.pdf)

- 
- <sup>558</sup><https://www.medicaljane.com/category/cannabis-classroom/consuming-cannabis/juicing/>
- <sup>559</sup>Tashkin DP, Reiss S, Shapiro BJ, Calvarese B, Olsen JL, Lodge JW. Bronchial effects of aerosolized delta 9-tetrahydrocannabinol in healthy and asthmatic subjects. *American Review of Respiratory Disease* 1977;115(1):57-65.
- <sup>560</sup>Williams SJ, Hartley JP, Graham JD. Bronchodilator effect of delta1-tetrahydrocannabinol administered by aerosol of asthmatic patients. *Thorax* 1976;31(6):720-723
- <sup>561</sup>Tashkin DP, Shapiro BJ, Lee YE, Harper CE. Effects of smoked marijuana in experimentally induced asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1975;112(3):377-386
- <sup>562</sup>Vachon L, Mikus P, Morrissey W, FitzGerald M, Gaensler E. Bronchial effect of marijuana smoke in asthma. In: Braude MC, Szara S, eds. *The pharmacology of marijuana*. Raven Press: New York: 1976;777-784.
- <sup>563</sup>Franjo Grotenhermen. 2006. Clinical pharmacodynamics of cannabinoids. In Russo et al (Eds) *Handbook of Cannabis Therapeutics*. Binghampton, New York: Haworth Press.
- <sup>564</sup>Rodondi et al. 2006. Marijuana use, diet, body mass index and cardiovascular risk factors. *American Journal of Cardiology* 98: 478-484.
- <sup>565</sup>Intraocular pressure, ocular toxicity and neurotoxicity after administration of cannabinol or cannabigerol.  
Colasanti BK, Craig CR, Allara RD  
*Exp Eye Res.* 1984 Sep; 39(3):251-9.
- <sup>566</sup>Intraocular pressure, ocular toxicity and neurotoxicity after administration of delta 9-tetrahydrocannabinol or cannabichromene.  
Colasanti BK, Powell SR, Craig CR  
*Exp Eye Res.* 1984 Jan; 38(1):63-71.
- <sup>567</sup>Liu JHK, Dacus AC. Central nervous system and peripheral mechanisms in ocular hypotensive effect of cannabinoids. *Arch Ophthalmol* 1987;105:245-8
- <sup>568</sup>Cannabinoids and glaucoma, I Tomida,1 R G Pertwee,2 and A Azuara-Blanco1 Accepted 2003 Oct 4. PMID: PMC1772142
- <sup>569</sup>*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Jun 1;57(7):3287-96. doi: 10.1167/iovs.16-19356.  
Harnessing the Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol to Lower Intraocular Pressure in a Murine Model. Miller S1, Leishman E1, Hu SS2, Elghouche A1, Daily L1, Murataeva N1, Bradshaw H1, Straiker A1.
- <sup>570</sup>Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. Systematic review: efficacy and safety of medical cannabis in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014 Apr 29; 82(17): 1556-63. PMID: PMC4011465.
- <sup>571</sup><https://medicalmarijuana.procon.org/view.resource.php?resourceID=000207>
- <sup>572</sup>*HIV AIDS (Auckl).* 2016; 8: 37-45. Published online 2016 Feb 10. doi: 10.2147/HIV.S81420 – PMID: PMC4755463 - PMID: 26929669 - Clinical utility of dronabinol in the treatment of weight loss associated with HIV and AIDS - Melissa E Badowski1 and Sarah E Perez
- <sup>573</sup>Alshaarway and Anthony. 2015. Cannabis smoking and diabetes mellitus: Results from meta-analysis with eight independent replication samples. *Epidemiology* 26: 597-600
- <sup>574</sup>Croxford and Yamamura. 2005. Cannabinoids and the immune system: Potential for the treatment of inflammatory diseases. *Journal of Neuroimmunology* 166: 3-18.
- <sup>575</sup>Lu et al. 2006. The cannabinergic system as a target for anti-inflammatory therapies. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 13: 1401-1426
- <sup>576</sup>Weiss et al. 2006. Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity* 39: 143-151
- <sup>577</sup>Wargent et al. 2013. The cannabinoid  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabivarin (THCV) ameliorates insulin sensitivity in two mouse models of obesity. *Nutrition & Diabetes* 3 [open access journal].

- 
- <sup>578</sup> El-Remessy et al. 2006. Neuroprotective and blood-retinal barrier preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes. *American Journal of Pathology* 168: 235-244.
- <sup>579</sup> Dogrul et al. 2004. Cannabinoids block tactile allodynia in diabetic mice without attenuation of its antinociceptive effect. *Neuroscience Letters* 368: 82-86.
- <sup>580</sup> Ulugol et al. 2004. The effect of WIN 55,212-2, a cannabinoid agonist, on tactile allodynia in diabetic rats. *Neuroscience Letters* 71: 167-170.
- <sup>581</sup> Rajesh et al. 2010. Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 56: 2115-2125.
- <sup>582</sup> Wallace et al. 2015. Efficacy of inhaled cannabis on painful diabetic neuropathy. *The Journal of Pain* 16: 616627.
- <sup>583</sup> Klevens et al. 2007. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *Journal of the American Medical Association* 298: 1763-1771.
- <sup>584</sup> Izzo et al. 2009. Non-psychotropic plant cannabinoids: New therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmaceutical Sciences* 30: 515-527.
- <sup>585</sup> Radwan et al. 2009. Biologically active cannabinoids from high-potency *Cannabis sativa*. *Journal of Natural Products* 72: 906-911
- <sup>586</sup> Appendino et al. 2008. Antibacterial cannabinoids from *cannabis sativa*: a structure study. *Journal of Natural Products* 71: 1427-1430
- <sup>587</sup> Radwan et al. 2008. Non-cannabinoid constituents from a high potency *cannabis sativa* variety. *Phytochemistry* 69: 26727-2633
- <sup>588</sup> Ethan Russo. 2016. Clinical endocannabinoid deficiency reconsidered: Current research supports the theory in migraine, fibromyalgia, irritable bowel, and other treatment-resistant syndromes. *Cannabis and Cannabinoid Research* 1: 154-165.
- <sup>589</sup> Ethan Russo. 2004. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): Can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? *Neuroendocrinology Letters* 25: 31-39
- <sup>590</sup> Greco et al. 2010. The endocannabinoid system and migraine. *Experimental Neurology* 224: 85-91.
- <sup>591</sup> Cupini et al. 2003. Abnormal degradation of endocannabinoids in migrainous women. *Cephalalgia* 23: 684
- <sup>592</sup> Sarchielli et al. 2007. Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure. *Neuropsychopharmacology* 32:1384–1390
- <sup>593</sup> Cupini et al. 2008. Degradation of endocannabinoids in chronic migraine and medication overuse headache. *Neurobiology of Diseases* 30: 186–189.
- <sup>594</sup> Rossi et al. 2008. Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels. *European Journal of Clinical Pharmacology* 64: 1-8.
- <sup>595</sup> E. Baron. 2015. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache. *Headache* 55: 885-916.
- <sup>596</sup> Lochte et al. 2017. The use of cannabis for headache disorders. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2 [open access journal].
- <sup>597</sup> Robbins et al. 2009. Cluster attacks responsive to recreational cannabis and dronabinol. *Headache* 49: 914916.
- <sup>598</sup> Piper et al. 2017. Substitution of medical cannabis for pharmaceutical agents for pain, anxiety, and sleep. *Journal of Psychopharmacology* 31: 569-575
- <sup>599</sup> Sexton et al. 2017. A cross-sectional survey of medical cannabis users: Patterns of use and perceived efficacy. *Cannabis and Cannabinoid Research* 1: 131-138
- <sup>600</sup> Rhyne et al 2016. Effects of medical marijuana on migraine headache frequency in an adult population. *Pharmacotherapy* 36: 505-510

- 
- <sup>601</sup> EAN Congress Press Office. “Cannabinoids suitable for migraine prevention.” June 24, 2017.
- <sup>602</sup> Carley et al. 2002. Functional role for cannabinoids in respiratory stability during sleep. *Sleep* 25: 399-400
- <sup>603</sup> Calik et al. 2014. Intranodose ganglion injections of dronabinol attenuate serotonin-induced apnea in Sprague-Dawley rat. *Respiratory, Physiology & Neurobiology* 190: 20-24.
- <sup>604</sup> Prasad et al. 2013. Proof of concept trial of dronabinol in obstructive sleep apnea. *Frontiers in Psychiatry* [open access journal].
- <sup>605</sup> Carley et al. 2017. Pharmacotherapy of apnea by cannabimimetic enhancement, the PACE clinical trial: effects of dronabinol on obstructive sleep apnea. *Sleep* [online ahead of print].
- <sup>606</sup> Babson et al. 2017. Cannabis, cannabinoids, and sleep: A review of the literature. *Current Psychiatry Reports* 19: 23.
- <sup>607</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=hemp+seed+nutricional>
- <sup>608</sup> <https://www.forbes.com/sites/davidcarpenter/2018/12/20/legal-hemp-in-2019-may-be-a-boon-for-stressed-out-american-farmers/>
- <sup>609</sup> <https://www.entrepreneur.com/article/316893>
- <sup>610</sup> Journal of Textile and Apparel Technology and Management - ver referencia na NET
- <sup>611</sup> [https://pt.wikipedia.org/wiki/Cannabis#Uso\\_comercial](https://pt.wikipedia.org/wiki/Cannabis#Uso_comercial)
- <sup>612</sup> <https://pt.wikipedia.org/wiki/C%C3%A2nhamo>
- <sup>613</sup> <https://www.ksat.com/health/medical-marijuana/marijuana-based-products-showing-up-in-shops-around-sa-are-they-legal>
- <sup>614</sup> Benefits of Hemp Plastic Over Traditional Plastic - Posted by Leah Concialdi on May 03, 2016 - <https://discovercbd.com/blogs/cbd-news/105784134-benefits-of-hemp-plastic-over-traditional-plastic>
- <sup>615</sup> <https://hempmedsbr.com/hempcrete-o-canhamo-na-construcao-civil/>
- <sup>616</sup> <https://www.forbes.com/sites/debraborchardt/2016/12/12/the-cannabis-market-that-could-grow-700-by-2020/>
- <sup>617</sup> <https://www.forbes.com/sites/irisdorbian/2019/03/12/cbd-market-could-pull-in-16-bln-by-2025-says-study/>
- <sup>618</sup> <https://prohbt.com/cotton-vs-hemp> – citando - <https://www.sei.org/>
- <sup>619</sup> <https://www.nkytribune.com/2015/02/bardstown-company-to-sell-industrial-hemp-products-through-vending-machines-in-select-ky-cities/>
- <sup>620</sup> <http://finola.fi/nutrition/>
- <sup>621</sup> <https://www.youtube.com/watch?v=IlsBGXNkJYU> - Interview during Seventh National Clinical Conference on Cannabis Therapeutics in Tucson, AZ, April 2012. Dr. Courtney, a physician in California, explains why juicing raw cannabis accesses more cannabinoids and other phyto-compounds than heated cannabis - Interview conducted by Mark Pedersen for Patients Out of Time, hosts of the conference.
- <http://MedicalCannabis.com>
- <sup>622</sup> <https://www.medicaljane.com/category/cannabis-classroom/consuming-cannabis/juicing/#juicing-health-benefits>
- <sup>623</sup> *Plant Foods Hum Nutr.* 2018 Jun;73(2):108-115. doi: 10.1007/s11130-018-0660-7. Nutritional Value of Commercial Protein-Rich Plant Products. Mattila P1, Mäkinen S2, Euroola M2, Jalava T2, Pihlava JM2, Hellström J2, Pihlanto A
- <sup>624</sup> *Br Poult Sci.* 2019 Feb;60(1):39-46. doi: 10.1080/00071668.2018.1547360. Epub 2018 Dec 12. Effects of heat-treated hempseed supplementation on performance, egg quality, sensory evaluation and antioxidant activity of laying hens. Konca Y1, Yuksel T1, Yalcin H2, Beyzi SB1, Kaliber M1

- 
- <sup>625</sup>[http://www.who.int/substance\\_abuse/facts/cannabis/en/](http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/)
- <sup>626</sup> <https://24.sapo.pt/atualidade/artigos/meio-milhao-de-portugueses-consomem-cannabis-regularmente-legalizacao-do-uso-recreativo-em-debate-esta-quinta-feira>
- <sup>627</sup>[https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis\\_and\\_religion](https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_and_religion)
- <sup>628</sup><https://en.wikipedia.org/wiki/Thandai>
- <sup>629</sup><https://en.wikipedia.org/wiki/Rastafari>
- <sup>630</sup>[https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis\\_and\\_religion#Taoism](https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_and_religion#Taoism)
- <sup>631</sup> <https://www.royalqueenseeds.es/blog-breve-historia-del-consumo-de-cannabis-en-religiones-del-mundo-n624>
- <sup>632</sup><https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Map-of-world-cannabis-laws.svg>
- <sup>633</sup> <https://mjbizdaily.com/chart-u-s-marijuana-industrys-economic-impact-approach-70b-2021/>
- <sup>634</sup><http://agriculturaemar.com/producao-de-cannabis/>
- <sup>635</sup><https://edition.cnn.com/2013/08/07/health/charlotte-child-medical-marijuana/index.html>
- <sup>636</sup><https://edition.cnn.com/2014/03/10/health/medical-marijuana-refugees/index.html>
- <sup>637</sup><https://complexchild.org/articles/2014-articles/may/medical-marijuana/>
- <sup>638</sup> Producers, TechKnow (August 25, 2015). "The chemical brothers: Colorado family makes good in medical pot business". Al Jazeera America. Retrieved February 21, 2017
- <sup>639</sup>[https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis\\_refugee](https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_refugee)
- <sup>640</sup>
- <sup>641</sup><https://cannabis.net/blog/opinion/medical-cannabis-refugees-the-darker-side-of-prohibition>
- <sup>642</sup>[https://en.wikipedia.org/wiki/Charlotte%27s\\_web\\_%28cannabis%29](https://en.wikipedia.org/wiki/Charlotte%27s_web_%28cannabis%29)
- <sup>643</sup> <http://www.military.com/daily-news/2015/12/09/marijuana-refugees-wounded-veterans-willing-move-medicinal-pot.html>
- <http://wnpr.org/post/connecticut-medical-marijuana-refugees-will-stay-maine>
- <http://www.nbcnews.com/business/consumer/marijuana-refugees-looking-new-homes-pot-legal-states-n22781>
- [https://www.democracynow.org/2014/5/9/marijuana\\_refugees\\_virginia\\_family\\_moves\\_to](https://www.democracynow.org/2014/5/9/marijuana_refugees_virginia_family_moves_to)
- <http://www.derryjournal.com/news/billy-caldwell-s-big-brother-kyle-is-bringing-cannabis-run-to-derry-1-7714964> (Ireland)
- [http://missoulain.com/lifestyles/health-med-fit/marijuana-refugees-families-relocating-to-colorado-so-kids-can-use/article\\_0e0670aa-dabb-11e3-8c2d-0019bb2963f4.html](http://missoulain.com/lifestyles/health-med-fit/marijuana-refugees-families-relocating-to-colorado-so-kids-can-use/article_0e0670aa-dabb-11e3-8c2d-0019bb2963f4.html)
- <http://www.csmonitor.com/USA/Society/2015/0327/How-marijuana-refugees-brought-legal-cannabis-to-Georgia-video>
- <sup>644</sup> [https://www.google.com/search?biw=1242&bih=592&ei=bILRXIjKNZ2ajLsP\\_5WGkAg&q=marijuana+refugees&oq=marijuana+refugees&gs\\_l=psy-ab.3..0i7i30i1912j0i1912j0i30i19.8285.9169..11839...0.0..0.355.1670.3-5.....0....1..gws-wiz.tQXt-oZ0jpl](https://www.google.com/search?biw=1242&bih=592&ei=bILRXIjKNZ2ajLsP_5WGkAg&q=marijuana+refugees&oq=marijuana+refugees&gs_l=psy-ab.3..0i7i30i1912j0i1912j0i30i19.8285.9169..11839...0.0..0.355.1670.3-5.....0....1..gws-wiz.tQXt-oZ0jpl)
- <sup>645</sup><https://www.naturalblaze.com/>
- <sup>646</sup> [https://www.google.com/url?sa=i&rct=j&q=&src=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjExN2me\\_eAhVNExoKHdbxDX8QjRx6BAgBEAU&url=https%3A%2F%2Fwww.washingtonpost.com%2Fnews%2Fwonk%2Fwp%2F2017%2F12%2F11%2Ffollowing-marijuana-legalization-teen-drug-use-is-down-in-colorado%2F&psig=AOvVaw0OEr-PDZhJrfZk8GkwWkX&ust=1543249144186263](https://www.google.com/url?sa=i&rct=j&q=&src=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjExN2me_eAhVNExoKHdbxDX8QjRx6BAgBEAU&url=https%3A%2F%2Fwww.washingtonpost.com%2Fnews%2Fwonk%2Fwp%2F2017%2F12%2F11%2Ffollowing-marijuana-legalization-teen-drug-use-is-down-in-colorado%2F&psig=AOvVaw0OEr-PDZhJrfZk8GkwWkX&ust=1543249144186263) (washington post fonte: national survey on drug use)
- <sup>647</sup> <https://www.zerohedge.com/news/2017-06-05/after-legalizing-weed-unemployment-colorado-has-collapsed-record-lows>
- <sup>648</sup><https://news.medicalmarijuanainc.com/colorado-after-legalization-statistics-what-they-mean/>
- <sup>649</sup><https://www.mentalhealthamerica.net/issues/ranking-states>
- <sup>650</sup> <https://www.marijuanamoment.net/medical-marijuana-laws-dont-increase-crime-new-study-280>

- 
- says/
- <sup>651</sup> <https://realestate.usnews.com/places/colorado/denver/crime>
- <sup>652</sup> <https://www.statista.com/statistics/597692/cannabis-use-europe-by-country/>
- <sup>653</sup> [https://pt.wikipedia.org/wiki/Cannabis\\_nos\\_Pa%C3%ADses\\_Baixos](https://pt.wikipedia.org/wiki/Cannabis_nos_Pa%C3%ADses_Baixos)
- <sup>654</sup> <http://hdr.undp.org/en/composite/HDI>
- <sup>655</sup> <http://hdr.undp.org/en/countries/profiles/PRT>
- <sup>656</sup> "Age-standardized DALYs per 100,000 by cause, and Member State, 2004". Global burden of disease: 2004 update. World Health Organization (WHO). 2004
- <sup>657</sup> [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Schizophrenia,\\_2005\\_\(period\\_prevalence\).png#filelinks](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Schizophrenia,_2005_(period_prevalence).png#filelinks)
- <sup>658</sup> <http://pt.euronews.com/2017/02/21/holanda-legaliza-cultivo-de-canabis>
- <sup>659</sup> «Uruguay government aims to legalise marijuana». BBC News
- <sup>660</sup> «Uruguay's Plan to Legalize Marijuana Sales: Should the Rest of the World Follow?». TIME
- <sup>661</sup> «Vargas Llosa: "Valerosa decisión" uruguaya de legalizar venta de marihuana» (em espanhol). La Red 21.
- <sup>662</sup> «Uruguay considers legalising marijuana as 'experiment', says President Jose Mujica». news.com.au.
- <sup>663</sup> <http://www.reuters.com/article/us-uruguay-marijuana-vote-idUSBRE9BA01520131211>
- <sup>664</sup> <http://www.independent.co.uk/news/world/americas/uruguay-pharmacies-legalise-marijuana-cannabis-a7673621.html>
- <sup>665</sup> [https://elpais.com/elpais/2018/10/16/inenglish/1539687522\\_144922.html](https://elpais.com/elpais/2018/10/16/inenglish/1539687522_144922.html)
- <sup>666</sup> Nutt, David J; et al. (Novembro de 2010). «[Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis](#)». *The Lancet*. **376** (9752): 1558–65. PMID 21036393. doi:10.1016/S0140-6736(10)61462-6.
- <sup>667</sup> Grinspoon, Lester (5 de maio de 2006). *Los Angeles Times*, ed. «Puffing is the best medicine».