

CANNABIS SATIVA L.: OS PRÓS E CONTRAS DO USO TERAPÊUTICO DE UMA DROGA DE ABUSO

CANNABIS SATIVA L.: PROS AND CONS OF THERAPEUTIC USE OF DRUG ABUSE

Priscila Gomes Raymundo¹ e Paula Regina Knox de Souza²

¹ Discente do Curso de Farmácia na Universidade Municipal de São Caetano do Sul – IMES.

² Docente da Universidade Municipal de São Caetano do Sul – IMES e da Universidade Paulista – UNIP.

RESUMO

O uso de derivados da *Cannabis sativa L.* para finalidades terapêuticas tem sido foco de muitas pesquisas científicas. Apesar de serem usados em alguns países para alívio de dor na esclerose múltipla e como antiemético para pacientes HIV positivos ou com câncer, pesquisas apontam sua possível eficácia também no tratamento de câncer de próstata ou de pele, artrite e outras doenças. Devido a estas novas propriedades terapêuticas, baseadas no uso de canabinóides, várias pesquisas vêm sendo realizadas com a finalidade de mostrar os problemas de saúde relacionados a seu uso: físicos, mentais e sociais.

Palavras-chave: *Cannabis sativa L.*, uso terapêutico, câncer, esclerose múltipla, THC, canabinóides

ABSTRACT

The use of derivatives of *Cannabis sativa L.* for therapeutical purposes has been focus of many scientific researches. Although they had been used in some countries for alleviating pain in multiple sclerosis and as antiemetic for HIV positive patients or with cancer, researches point their possible effectiveness in the treatment of prostate or skin cancer, arthritis, and other illnesses. Due these new possible targets of treatment with cannabinoids, several researches have been carried through with the purpose to show health problems related to its use: physical, mental and social.

Keywords: *Cannabis sativa L.*, therapeutic use, cancer, multiple sclerosis, THC, cannabinoids

I. INTRODUÇÃO

A *Cannabis* é um arbusto originário da Ásia, conhecido pela humanidade há muitos anos, pertencente à família das *cannabaceae*, cujas espécies mais conhecidas são *C. sativa* e *C. indica*, popularmente denominadas como maconha.

A espécie predominante no Brasil é a *Cannabis sativa*, que melhor se adapta ao clima tropical. Suas folhas são cortadas em segmentos lineares e possui flores unissexuais e inconspícuas com pêlos granulados que, nas fêmeas, produzem uma resina. Seu caule possui fibras industrialmente importantes, conhecidas como cânhamo; e a resina tem propriedades estupefacientes, semelhantes às produzidas pelo ópio (COSTA, 1970).

A *C. indica* é mais rasteira e tem grande quantidade uma resina rica em alcalóides, que induzem ao relaxamento muscular e sedativo, enquanto a *Canabis sativa* tem menos resina e possui substâncias que proporcionam um efeito menos sedativo e mais eufórico (HONÓRIO, ARROIO & SILVA, 2006). Porém, em países da Europa, nos Estados Unidos e no Canadá, desde a década de 1970, foram realizados entrecruzamentos entre as espécies, originando as variedades híbridas, dentre as quais o *skunk* seja, talvez, a mais famosa (COSTA, 1972).

Alguns registros históricos comprovam que há 4 mil anos, os chineses já extraíam suas fibras para tecidos, assim como a utilizavam para o tratamento de náuseas, úlceras, febres e, ainda, queimaduras e machucados, através de unguentos feitos a partir de suas raízes. Galeno e outros físicos do período helenístico (323 a 30 a.C.) também defenderam o uso terapêutico da *Cannabis*; posteriormente, em torno do ano 1200, os árabes começaram a utilizá-la. Já na Europa, há registros de que passou a ser conhecida após o retorno de Marco Pólo, em 1297; entretanto, seu uso medicinal ficou mais popular em torno do século XIX, por causa do físico inglês William B. O'Shaugnessy (FRAZZETTO, 2003).

Ultimamente, estão sendo testadas drogas, elaboradas nos Estados Unidos (Marinol®) e no Canadá (nabilone), que contêm como princípio ativo o Δ-9 THC (Dronabinol®). Em alguns países, seu uso para fins terapêuticos como antiemético e analgésico é legalizado, principalmente para pacientes com câncer que fazem quimioterapia e em pacientes HIV positivos, atuando no aumento do apetite (ZUARDI, 2005);

porém, no Brasil, seu uso é ilegal, pois ela faz parte da lista E da Portaria nº 344/98, correspondente a plantas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas (ANVISA, 2007).

Apesar disso, muitos estudos apontam efeitos adversos devidos à sua utilização, geralmente associados às suas propriedades entorpecentes, bem como à sua toxicidade, e efeitos crônicos sistêmicos em pacientes que a utilizam em grandes quantidades, o que torna imprescindível a realização de estudos complementares, assim como uma comparação entre os diferentes pontos de vista relacionados aos usos terapêuticos de uma das mais populares drogas de abuso conhecidas pela humanidade, a fim de determinar seus prós e contras.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Características botânicas da *Cannabis sativa*

A *Cannabis sativa* L. é uma planta anual e dióica, de caules eretos e ramificados na base, cujas folhas pecioladas têm segmentos lanceolados serrados na margem. Assim, as plantas masculinas diferem das femininas por possuírem um porte maior, ramos mais finos e folhas mais longamente lanceoladas. Sua altura pode variar de um a cinco metros, quando cultivada em condições favoráveis, e geralmente morre após polinizar a feminina. Por outro lado, as plantas fêmeas são menores, e suas flores aparecem resumidas em espigas de glomérulos contraídas, porém nelas encontra-se a maior porcentagem de compostos psicoativos (entre 10 a 20%) (COSTA, 1970).

Alguns fatores ecológicos interferem em seu desenvolvimento, principalmente a fertilidade do terreno, a temperatura, pois se desenvolve melhor em climas temperados e tropicais, e a latitude, além de fatores genéticos da própria planta. Assim, em regiões quentes ou temperadas de solo fértil e úmido, há variedades com uma produção de resina mais abundante, que reveste folhas e inflorescências, correspondente aos compostos canabinólicos, que possuem efeitos farmacológicos e psicoativos (COSTA, 1970; COSTA, 1972).

Para o aproveitamento de suas fibras, na produção têxtil, e de sementes, cujo óleo é usado para pintura, e o bagaço usado na alimentação de gado de alguns países, cultivam-se outras variedades da planta de maior desenvolvimento e com fibras facilmente separáveis. Suas sementes possuem de 20 a 35% de óleo,

onde se pode encontrar cerca 10% de ácidos saturados, 12,6% de ácido oléico, 53% de ácido linoléico e 24% de ácido linolênico. Encontram-se, ainda, proteínas, vitamina K, colina, trigonelina, lecitina, enzimas, resinas e canabinóides (COSTA, 1972).

Os estomas da *Cannabis sativa L* localizam-se na epiderme inferior, já as glândulas encontram-se predominantemente nas inflorescências femininas e são formadas por oito células dispostas em prato e envolvidas pela cutícula distendida de secreção acumulada. Estas células apresentam tricomas que, em sua base, possuem inclusões com cristal de carbonato de cálcio, denominadas cristólito. É importante ressaltar que não é apenas nas glândulas que se encontram os canabinóides; a droga é constituída, também, pelas extremidades floridas masculinas ou femininas, e pelas folhas desenvolvidas secas (COSTA, 1970).

Sua resina, conhecida como haxixe, é encontrada na forma de um extrato alcoólico, devido a seu processo de extração, onde, da destilação por vapor da planta, separam-se os óleos essenciais. Na seqüência, realiza-se uma extração alcoólica e uma nova destilação, que elimina o álcool usado como solvente. Ao resíduo final, adiciona-se uma solução aquosa alcalina, para se eliminarem os ácidos, e, assim, obtém-se a resina, insolúvel em água, mas solúvel em álcool, o que indica que a molécula é lipofílica. Justamente em decorrência dessa característica, os solventes ideais para a extração dos compostos da *Cannabis* são o éter de petróleo e o clorofórmio (COSTA, 1972).

2.2. Compostos canabinóides

Os ácidos canabinólicos presentes na *Cannabis*, todos sem atividade psicotrópica, originam, por meio de descarboxilação, os compostos canabinóides, encontrados em diferentes concentrações por toda a planta, e que têm suas atividades fisiológicas diminuídas, conforme o seu peso molecular. Por outro lado, sabe-se que o Δ^9 THC tende a ter sua concentração diminuída das flores para as folhas, as raízes e os frutos (COSTA, 1972).

Assim, cerca de 61 tipos de compostos canabinóides são encontrados, entre eles, canabigerol, canabicromeno, canabidiol, Δ^9 THC, Δ^8 THC, canabicitolol, canabielsoin, canabinol, canabinodiol, canabitriol. Além disso, podem-se encontrar outros compostos, como cetonas simples, ácidos simples, ácidos graxos, ésteres, esteróides, açúcares, aminoácidos, proteínas, hidrocarbonetos, enzimas, alcoóis simples, aldeídos simples,

vitaminas e pigmentos (HONÓRIO, ARROIO & SILVA, 2006).

O ácido- Δ^9 trans tetrahydrocannabinólico, um de seus principais constituintes, pode ser encontrado em concentrações variáveis, porém a utilização da *Cannabis* através do fumo, leva à sua descarboxilação, originando Δ^9 trans tetrahydrocannabinol (Δ^9 THC), o principal canabinóide psicoativo que, ao ser metabolizado, gera o composto bioativo: 11-OH- Δ^9 THC (HONÓRIO, ARROIO & SILVA, 2006).

O precursor do Δ^9 THC, denominado canabidiol, não possui efeito psicoativo, porém apresenta sinais de um possível uso terapêutico quando testado no tratamento da artrite. Enquanto o canabidiol possui ação sedativa no sistema nervoso central (SNC), o canabigerol possui atividade antibiótica contra bactérias Gram-positivas e a friedelina, uma acetona triterpênica pentacíclica isolada das raízes, é relacionada com uma atividade cardíaca semelhante àquela apresentada por compostos digitálicos (MALFAIT, GALLILY, SUMARIVALLA *et al.*, 2000).

2.3. Receptores canabinóides

Algumas pesquisas comprovaram que os compostos canabinóides atuam através de sua ligação a receptores canabinóides (CB) diferentes, responsáveis por efeitos bioquímicos e farmacológicos: CB₁, localizados predominantemente no SNC, e CB₂, localizados predominantemente no sistema nervoso periférico (SNP). Além disso, em algumas áreas do cérebro, é muito comum encontrarem-se CB1 e CB2, sendo a maior parte verificada nas células dos gânglios basais, responsáveis pela coordenação corporal. Entretanto, CB1 é, também, abundante no cerebelo, no hipocampo e no córtex cerebral (PETROCELLIS, CASCIO & MARZO, 2004).

Apesar de as diferenças funcionais entre eles serem desconhecidas, as diferenças estruturais dão indícios de que elas existam e indicam que algumas substâncias devem atuar especificamente sobre algum deles, levando à sua ativação (agonistas) ou ao bloqueio de ação (antagonistas). Por isso, vários estudos são realizados com o objetivo de identificar um composto que se ligue especificamente a um receptor, gerando efeitos específicos (PETROCELLIS, CASCIO & MARZO, 2004).

Os receptores são ativados por ligantes, como a anandamida ou Δ^9 THC, levando a uma série de

reações, cujo resultado final depende do tipo de célula e de outras moléculas. Além destes, existem outros tipos de agonistas para os receptores canabinóides, classificados por sua potência de interação e pela eficácia do sinal transmitido às células. Por exemplo, os compostos sintéticos são mais potentes e eficazes que os agonistas endógenos.

Vários compostos agonistas aos CB foram identificados, entre eles, compostos derivados diretamente da própria planta, como o Δ^9 THC, Δ^8 THC e 11-OH- Δ^9 THC, e substâncias sintéticas análogas ao THC, como o dronabinol, que é o Δ^9 THC sintetizado pelo laboratório norte-americano Roxane e comercializado sob o nome de Marinol[®]. Existe, ainda, o nabilone, comercializado como Cesamet[®], sintetizado pelo laboratório norte-americano Eli Lilly, que foi recentemente liberado para uso terapêutico no Reino Unido. Estes dois compostos sintéticos são usados na terapêutica para amenizar náuseas associadas à quimioterapia e para estimular o apetite, prevenindo a perda de peso de pacientes HIV positivos. Entre outros análogos ao THC, podem-se citar também as substâncias CP55940 (canabinóide sintético), o Levonantradol e o HU210, que é de cem a 800 vezes mais potente do que o THC (HONÓRIO, ARROIO & SILVA, 2006; PETROCELLIS, CASCIO & MARZO, 2004).

Além destes compostos canabinóides agonistas, foram identificados compostos canabinóides endógenos, como anandamida e o 2-glicerol aracdonil (2-AG), que se ligam seletivamente aos receptores canabinóides, por intermédio de um mecanismo de ação desconhecido, e que apresentam propriedades fisiológicas desconhecidas.

A anandamida (aracdoniletanolamina), o primeiro canabinóide endógeno descoberto, tem afinidade moderada pelo receptor CB₁, quando comparada ao Δ^9 THC, e é metabolizada pelas amidases. Ainda não se sabe em qual região cerebral ela é produzida, porém é possível encontrá-la em diversas regiões do cérebro humano, principalmente onde os receptores CB₁ são abundantes, como hipocampo e cerebelo, o que fornece indícios de um papel fisiológico dos canabinóides endógenos nas funções cerebrais. Além disso, ela também pode ser encontrada no tálamo, onde existem poucos receptores CB₁, bem como no restante do corpo, em locais como baço, onde há elevado número de receptores CB₂, e no coração, em pequenas concentrações (ATAKAN, 2001).

Já entre os antagonistas, estão duas estruturas sintetizadas e patenteadas pelo laboratório francês Sanofi-Sinthelab: o SR 141716 A, desenvolvido em 1994 e antagonista específico para os receptores CB₁, e o SR 144528, desenvolvido em 1997 e antagonista para receptores CB₂ (HONÓRIO, ARROIO & SILVA, 2006).

2.4. Uso terapêutico dos derivados canabinóides

Atualmente, o uso medicinal da *Cannabis sativa L.* e de seus derivados é legalizado em alguns Estados americanos e países, como Bélgica e Holanda, onde a planta é usada para tratamento de esclerose múltipla, síndrome de Tourette e no alívio de náuseas de pacientes com câncer (PAGE & VERHOFF, 2006).

Estudos laboratoriais mostram que alguns canabinóides possuem uma potência 200 vezes maior que a da morfina, efeito que é supostamente atribuído à inibição da neurotransmissão nas vias nociceptivas (HONÓRIO, ARROIO & SILVA, 2006). Considerando essa informação, uma pesquisa mostrou um efeito positivo do canabinóide Dronabinol para amenizar a dor nos casos de esclerose múltipla, porém tal pesquisa foi realizada em ratos, e teve um efeito dose-dependente (SVENDSEN, JENSEN & BACH, 2004).

Além disso, a administração de doses orais de nabilone e dronabinol, assim como de levonantradol intramuscular, em pacientes submetidos à quimioterapia, permite a avaliação de sua eficácia como antiemético, assim como possibilita compará-los com outros medicamentos utilizados para este fim, e avaliar o custo-benefício do tratamento (TRAMER, CARROLL, CAMPBELL *et al.*, 2001).

Neste caso, verificou-se que o uso dos canabinóides, apesar de uma menor eficácia como antieméticos, obteve a preferência dos pacientes, devido a seus efeitos benéficos, como sensação de bem-estar, euforia, sedação e sonolência, porém seu uso também pode ser relacionado a alguns efeitos colaterais importantes, como alucinações, hipotensão arterial, paranóia e depressão (TRAMER, CARROLL, CAMPBELL *et al.*, 2001).

Estudos realizados através da administração de tipos diferentes de *Cannabis*, cada um com teor diferente de THC, umidade, cheiro e coloração, demonstram que os pacientes, se puderem escolher, preferem a *Cannabis* que apresente o maior teor de THC e tenha sido cultivada em condições ideais

(WARE, DUCRUET & ROBINSON, 2006). Enquanto que a interação entre canabinóides e quimioterápicos, como irinotecan e docetaxel, não causa alterações no processo farmacocinético, ou seja, não interfere na ação destes quimioterápicos, o que favorece o uso da *Cannabis* e de seus derivados por pacientes submetidos a quimioterapia (ENGELS, JONG, SPARREBOOM *et al.*, 2007).

Por outro lado, algumas pesquisas demonstraram que os canabinóides podem ser utilizados para o tratamento de câncer, pois, devido à ativação dos receptores canabinóides CBI e CB2, há regressão da patologia e considerável diminuição da angiogênese em tumores de pele, em razão da presença destes receptores na pele normal e no tumor de pele de ratos e humanos, o que induziu as células tumorais à apoptose (BIFULCO, LAZZA, PISANTI *et al.*, 2006).

Além disso, a administração local de agonistas de CBI e CB2 inibiu consideravelmente o tamanho do tumor (CASANOVA, BLÁZQUEZ, PALACIO *et al.*, 2003). Considerando-se o câncer de próstata, especificamente, o uso *in vitro* de agonistas dos receptores CBI e CB2, WIN-55,212-2, induz as células tumorais à apoptose, diminuindo os níveis de proteínas e a expressão de RNA mensageiro, e conseqüentemente, a angiogênese de células tumorais, ou seja, diminuindo o tumor (SARFARAZ, AFAQ, ADHAMI *et al.*, 2005).

Além disso, estudos demonstram o potencial terapêutico do canabidiol, composto da *Cannabis sativa L.* sem atividade psicoativa, no tratamento de artrite induzida por colágeno em ratos, similar à artrite reumatóide humana, devido ao seu provável efeito imunossupressor na resposta do linfócito T *helper* e à sua provável ação antiinflamatória, reduzindo os níveis de fato de necrose tumoral (TNF) no líquido sinovial (MALFAIT, GALLILY, SUMARIWALLA *et al.*, 2000).

2.5. Problemas devidos ao uso terapêutico da *Cannabis sativa L.* e seus derivados

Vários trabalhos têm indicado problemas em decorrência do uso terapêutico da *Cannabis sativa L.* e de seus derivados em algumas circunstâncias, tanto devido aos efeitos adversos e colaterais resultantes de seu uso (TRAMER, CARROLL, CAMPBELL *et al.*, 2001) quanto devido à necessidade da utilização de altas doses de compostos canabinóides, a fim de obter-se a ação terapêutica desejada (WARE, DUCRUET & ROBINSON, 2006).

Assim, considerando a diminuição da pressão intraocular no tratamento de glaucoma, seu uso terapêutico não é muito indicado, pois sua atividade vasodilatadora nesse local tem curta duração e requer uso de altas doses. Por tal motivo, seu uso para esse tipo de tratamento só é indicado nos casos mais graves da doença (FLACH, 2002).

Além disso, sua utilização crônica em forma de fumo aumenta a incidência de problemas respiratórios e, até mesmo, de câncer de pulmão, devido às alterações provocadas nas células do trato respiratório e à maior concentração de substâncias tóxicas na *Cannabis sativa L.*, quando comparadas a um cigarro de tabaco (MELAMEDE, 2005). Neste caso, o uso de um vaporizador, a fim de extrair os compostos ativos da planta, sem as substâncias nocivas que também estão presentes no cigarro de tabaco, diminuiria a incidência de complicações pulmonares em pacientes que fizessem seu uso terapêutico (EARLEYWINE & BARNWELL, 2007).

Os compostos canabinóides também afetam diretamente o sistema cardiovascular, provocando hipotensão arterial e bradicardia (MENDIZABAL & GRASCHINSKY, 2007).

Embora, pesquisas mostrem que o uso da *Cannabis sativa L.* e de seus derivados não cause dependência física, pois a suspensão do seu uso não leva à síndrome de abstinência, assim como a causada pelo consumo de álcool e nicotina, o uso crônico dos canabinóides pode causar dependência psicológica, devido aos seus efeitos psicoativos (HALL, 2006), cujos sintomas são câimbras, agitação, irritabilidade, insônia e náuseas. Assim, seu uso é considerado uma via de introdução ao uso de outras drogas ilícitas mais potentes, como a cocaína e a heroína (SWIFT, GATES & DILLON, 2005).

O consumo contínuo de *Cannabis sativa L.* eleva a concentração plasmática de Δ^9 -tetraidrocannabinol, seu principal componente, induzindo crises de ansiedade, de esquizofrenia e alterações psicóticas precocemente, em pessoas predispostas geneticamente (BENSON, LEONARDS, LOTHIAN *et al.*, 2006; DEGENHARDT, ROXBURGH & MCKETIN, 2007). Apesar disso, um outro composto canabinóide, o canabidiol, parece possuir ação ansiolítica e antipsicótica, podendo ser usado, após estudos mais profundos, no tratamento de pacientes psiquiátricos (ZUARDI, CRIPPA, HALLAK *et al.*, 2006; PATEL & HILLARD, 2006).

Além disso, apesar de ser ilícita no Brasil, seu consumo combinado ao uso de álcool parece estar,

em alguns casos, relacionado a acidentes, segundo o demonstrado por uma pesquisa realizada em salas de emergência de hospitais brasileiros com pacientes que sofreram traumas em acidentes, após o consumo concomitante destas substâncias (REIS, FIGLIE & LARANJEIRA, 2006).

3. DISCUSSÃO

Quanto mais são pesquisados os efeitos terapêuticos da *Cannabis*, aumenta o número de pesquisas que demonstram os problemas relacionados a ela. Assim, devido à necessidade de doses altas da planta (SKOSNIK, KRISHNAN, AYDT *et al.*, 2006) e aos seus efeitos adversos (WARE, DUCRUET & ROBINSON, 2006), o uso da *Cannabis* levanta muitas questões sociais, que devem ser consideradas principalmente por ser uma droga ilícita em muitos países (ZUARDI, 2005; ANVISA, 2007; ATAKAN, 2001).

Em alguns casos, o uso de outros medicamentos ainda é uma escolha mais vantajosa do que o uso de compostos canabinóides, como no tratamento do glaucoma (FLACH, 2002) e na sua utilização como antiemético em pacientes submetidos à quimioterapia (TRAMER, CARROLL, CAMPBELL *et al.*, 2001), onde a dose necessária para atingir o efeito farmacológico de outros medicamentos é muito alta.

Em contrapartida, seu uso para o tratamento de alguns tipos de câncer (BIFULCO, LAZZA, PISANTI *et al.*, 2006) tem sido justificado por meio de alguns estudos pré-clínicos, que demonstraram que a utilização de agonistas dos receptores CB1 e CB2 induz apoptose nas células tumorais e inibe a angiogênese no tumor, levando à sua regressão, em decorrência da presença de receptores canabinóides em células tumorais (CASANOVA, BLÁZQUEZ, PALACIO *et al.*, 2003; SARFARAZ, AFAQ, ADHAMI *et al.*, 2005).

Além disso, o uso de compostos canabinóides para o tratamento da esclerose múltipla apresenta uma resposta dose-dependente eficaz na redução da dor dos pacientes (SVENDSEN, JENSEN & BACH, 2004); e seu uso para tratamento de artrite induzida por colágeno em ratos, similar à artrite reumatóide humana, demonstrou um efeito imunossupressor do canabidiol

relacionado com a resposta do linfócito T-helper, o que levou à diminuição dos níveis de TNF no líquido sinovial (MALFAIT, GALLILY, SUMARIWALLA *et al.*, 2000).

Apesar de todas as pesquisas realizadas, o sistema endocanabinóide ainda não é completamente conhecido, devido à sua complexidade, e, por esse motivo, não há evidências que comprovem a segurança do uso da *Cannabis* e de seus derivados para fins terapêuticos, pois, além de efeitos colaterais como hipotensão arterial, bradicardia e dependência psicológica, não se sabe exatamente quais outros efeitos ela pode causar (MENDIZABAL & GRASCHINSKY, 2007).

O fumo crônico da *Cannabis* aumenta os riscos de câncer no pulmão, devido à sua alta concentração de substâncias tóxicas, maior do que a encontrada no tabaco (MELAMEDE, 2005; EARLEYWINE & BARNWELL, 2007), assim como está associado ao desenvolvimento de déficit de atenção (COMEAU, 2007), o que põe em xeque seu uso terapêutico por períodos longos.

Não se pode deixar de considerar os fatores sociais que envolvem o uso terapêutico da *Cannabis sativa L.* e de seus derivados (ZUARDI, 2005; ANVISA, 2007; ATAKAN, 2001), pois, embora ela não cause dependência física, está comprovado que pode causar dependência psicológica, e existem suspeitas de que seja a porta de entrada para drogas mais potentes, como cocaína e heroína (HALL, 2006), apesar de alguns indícios que relacionam o álcool como início de consumo de drogas mais pesadas (SWIFT, GATES & DILLON, 2005).

4. CONCLUSÃO

Apesar dos muitos efeitos terapêuticos relacionados à *Cannabis sativa L.* e a seus derivados, ainda existem muitas conseqüências indesejáveis a eles relacionados, principalmente os efeitos alucinógenos. Por isso, ainda há muita controvérsia a respeito do seu uso terapêutico, de modo que ainda existe muito a ser pesquisado sobre a droga e seus mecanismos de ação, a fim de minimizarem-se o máximo possível os efeitos colaterais e ter-se uma resposta terapêutica mais eficiente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANVISA – AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Atualizada em: 31/08/2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/paf/lista_med_proibidos.pdf>. Acesso em: 25 de agosto de 2007.
- ATAKAN, Z. Marijuana as medicine? The science beyond the controversy. *BMJ*, 323(7305): 171, 2001.
- BENSON, J.P.; LEONARDS, U.; LOTHIAN, M.R. et al. Visual scan paths in first-episode schizophrenia and *Cannabis*-induced psychosis. *J Psychiatry Neurosci*, 32(4): 267-274, 2006.
- BIFULCO, M.; LAZZA, C.; PISANTI, S. et al. Cannabinoids and cancer: pros and cons of an antitumour strategy. *B J Pharmacol*, 148: 123-135, 2006.
- CASANOVA, M.; BLÁZQUEZ, C.; PALACIO, J. et al. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J Clin Invest*, 111(1): 43-50, 2003.
- COMEAU, P. New dosage limits for medical marijuana: But where's the science. *CaMed Ass J*, sept; 77(6): 556-557, 2007.
- COSTA, A.F. *Farmacognosia*. 3.ed. Lisboa: Editora Coloust Gulbenkian, 1970; 1:90- 95.
- _____. *Farmacognosia*. 5.ed. Lisboa: Editora Coloust Gulbenkian, 1972; 2:190-198.
- DEGENHARDT, L.; ROXBURGH, A. & MCKETIN, R. Hospital separations for cannabis and methamphetamine-related psychotic episodes in Austrália. *Med J Aust*, Apr;186(7):342-5, 2007.
- EARLEYWINE, M. & BARNWELL, S.S. Decreased respiratory symptoms in *Cannabis* users who vaporize. *Harm Reduct J*, 4(11): n p, 2007.
- ENGELS, K.F.; JONG, A.F.; SPARREBOOM, A. et al. Medicinal *Cannabis* does not influence the clinical pharmacokinetics of Irinotecan and Docetaxel. *Oncologist*, 12: 291-300, 2007.
- FLACH, J.A. Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of end-stage open-angle glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 100: 215-224, 2002.
- FRAZZETTO, G. Does marijuana have a future in pharmacopeia? *Embo Rep*, 4(7): 651-653, 2003.
- HALL, W. The mental health risks of adolescent *Cannabis* use. *Plos Med*, 3(2): n p, 2006.
- HONÓRIO, K.; ARROIO, A. & SILVA, A. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Química Nova*, 29(2): 318-325, 2006.
- MALFAIT, A.; GALLILY, R.; SUMARIWALLA, P. et al. The nonpsychoactive *Cannabis* constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*; 97(17): 9.561-9.566, 2000.
- MELAMEDE, R. *Cannabis* and tobacco smoke are not equally carcinogenic. *Harm Reduct J*, 2: 21, 2005.
- MENDIZABAL, V. & GRASCHINSKY, A. Cannabinoids as therapeutic agents in cardiovascular disease: a tale of passions and illusions. *B J Pharmacol*, 151: 247-440, 2007.
- PAGE, S. & VERHOFF, M. Medicinal marijuana use. *Can Fam Physician*, 52(1): 65, 2006.
- PATEL, S. & HILLARD, C.J. Pharmacological evaluation of cannabinoid receptor ligands in a mouse model of anxiety: further evidence for an anxiolytic role for endogenous cannabinoid signaling. *J Pharmacol Exper Therap*, 318(1): 304-311, 2006.
- PETROCELLIS, L.; CASCIO, G.M. & MARZO, V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol*, 141: 765-774, 2004.
- REIS, D.A.; FIGLIE, B.N. & LARANJEIRA, R. Prevalence of substance use among trauma patients treated in Brazilian emergency room. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(3): 191-195, 2006.
- SARFARAZ, S.; AFAQ, F.; ADHAMI, M.V. et al. Cannabinoid Receptor as a novel target for the treatment of prostate cancer. *Cancer Res*, 65(5): 1.635-1.640, 2005.
- SKOSNIK, P.D.; KRISHNAN, G.P.; AYDT, E.E. et al. Psychophysiological evidence of altered neural synchronization in cannabis use: relationship to schizotypy. *Am J Psychiatry*, oct; 163(10): 1.798-1.805, 2006.
- SVENDSEN, K.; JENSEN, T. & BACH, F. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*, 329(7460): 253, 2004.

SWIFT, W.; GATES, P. & DILLON, P. Survey of Australians using *Cannabis* for medical purposes. *Harm Reduct J*, 2:18, 2005.

TRAMER, M.; CARROLL, D.; CAMPBELL, F. *et al.* Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*, 323(7003): 16, 2001.

WARE, A.M.; DUCRUET, T. & ROBINSON, R.A. Evaluation of herbal *Cannabis* characteristics by medical users: a randomized trial. *Harm Reduct J*, 3(32): n p., 2006.

ZUARDI, W.A. History of *Cannabis* as medicine: A review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(2): 153-157, 2005.

ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.S.; HALLAK, J.E.C. *et al.* Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res*, 39(4): 421-429, 2006.

Endereço para correspondência:

Rua Santo Antônio, 50 - São Caetano do Sul - SP
E-mail: paula.souza@imes.edu.br