

***Cannabis sativa*: DA TOXICIDADE AO POTENCIAL FARMACOLÓGICO**

Laís Victória Lima Silva¹
Manoelly Deusimara da Silva Medeiros Walraven²
Hanna Pinheiro Arruda¹
Gabriel de Sousa Mendonça¹
Alexandrina França Santos Chagas¹
Emanuel Felipe Amorim da Silva¹
Igor Gomes de Araújo³
Arlandia Cristina Lima Nobre de Moraes⁴

RESUMO: O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática sobre as manifestações clínicas pelo uso da *Cannabis sativa*, e o potencial terapêutico do Canabidiol. Trata-se de uma revisão sistemática, realizado no período de março a junho de 2022, utilizando as bases de dados SCIELO e PUBMED. As palavras chaves utilizadas: *Cannabis sativa*, Tetrahydrocannabinol e Canabidiol. Incluídos artigos publicados de 2017 a 2022, em português e inglês e excluídos artigos repetidos, *preprint* e sem correlação. Foram incluídos 18 artigos que demonstram potenciais tóxicos e farmacológicos do Tetrahydrocannabinol e Canabidiol respectivamente. O Tetrahydrocannabinol possui uma ação maior nos receptores CB1 e CB2, gerando efeitos psicotrópicos. O Canabidiol apresenta menor atividade nesses receptores, sendo assim, anticonvulsivante e neuroprotetor. Evidencia-se que o Canabidiol pode ser utilizado no tratamento de patologias.

Palavras-chaves: *Cannabis sativa*; Tetrahydrocannabinol; Canabidiol.

***Cannabis sativa*: FROM TOXICITY TO PHARMACOLOGICAL POTENTIAL**

ABSTRACT: The objective of this study is to carry out a systematic review on the clinical manifestations of the use of *Cannabis sativa*, and the therapeutic potential of Cannabidiol. This is a systematic review, carried out from March to June 2022, using the SCIELO and PUBMED databases. The keywords used: *Cannabis sativa*, Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol. Articles published from 2017 to 2022, in Portuguese and English were included and repeated articles, preprint and without correlation were excluded. Eighteen articles were included that demonstrate toxic and pharmacological potentials of Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol respectively. Tetrahydrocannabinol has a greater action on CB1 and CB2 receptors, generating psychotropic effects. Cannabidiol has lower activity on these receptors, thus being anticonvulsant and neuroprotective. It is evident that Cannabidiol can be used in the treatment of pathologies.

Keywords: *Cannabis sativa*; Tetrahydrocannabinol; cannabidiol.

¹ Graduando(a) em Farmácia pela Universidade de Fortaleza (UNIFOR). Membro do Grupo de Estudos em Toxicologia (GETox-UNIFOR). Fortaleza, Ceará. E-mails: laislimalima1306@gmail.com/hpinheiroarruda@gmail.com/gagabrieldesousa@edu.unifor.br/alexandrinafrancs@hotmail.com/emanuelfelipe2009@gmail.com

² Farmacêutica pela UNIFOR. Membro do Grupo de Estudos em Toxicologia (GETox-UNIFOR). Fortaleza, Ceará. E-mail: marcelomanoelly@gmail.com

³ Farmacêutico pela UNIFOR. Doutorando em Biotecnologia em Saúde pela Universidade Estadual do Ceará (UECE/RENORBIO). Orientador GETox-UNIFOR. Fortaleza, Ceará. E-mail: igorg.araujo7@gmail.com (AUTOR CORRESPONDENTE).

⁴ Farmacêutica pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Mestre e Doutora em Farmacologia pela UFC. Orientadora GETox-UNIFOR. Docente do curso de Farmácia da UNIFOR. Fortaleza, Ceará. E-mail: arlandia@unifor.br

INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* é uma espécie de planta conhecida popularmente como maconha. As principais características morfológicas dessa planta é o seu crescimento em hastes longas e folhas com margens serrilhadas. Nas partes aéreas, como folhas, flores e brácteas, estão os tricomas presentes nas inflorescências femininas de *C. sativa*, que produzem e secretam a resina ativa. Vale ressaltar que a planta é uma espécie dióica, ou seja, pode ser macho ou fêmea. No entanto, produzem a mesma quantidade de CB (MORAIS *et al.*, 2018; LIMA; ALEXANDRE *et al.*, 2021).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 147 milhões de pessoas, ou 2,5% da população mundial, utilizam a maconha, sendo ela a droga ilícita mais cultivada, traficada e abusada mundialmente. Dessa maneira, a depender da forma e concentração utilizada, a maconha pode causar desde intoxicação a dependência química, inerente ao tetrahydrocannabinol (THC), canabinóide (CB) responsável pelos efeitos psicotrópicos e alucinógenos da substância (JESUS *et al.*, 2017). O mecanismo tóxico é rápido, devido a sua distribuição pelos vasos sanguíneos, pulmões e sistema cardiovascular alcançando até o cérebro. Desta forma, o usuário crônico pode desenvolver problemas pulmonares, tendo assim, maior incidência a ter câncer de pulmão (GONÇALVES *et al.*, 2014).

O THC e outros ativos considerados tóxicos conseguem chegar rapidamente no sangue, devido a rápida distribuição no corpo humano. Estes alcançam o Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Cardiovascular. Desta forma, as sintomatologias que mais ocorrem no SNC são: euforia, disforia, despersonalização, como efeitos psicológicos. Já no Sistema Cardiovascular tem-se vasodilatação, vermelhidão conjuntival e hipotensão postural, como efeitos da circulação periférica (PEREIRA *et al.*, 2018).

É a partir da resina secretada pela planta feminina que se tem a obtenção do tetrahydrocannabinol (THC), sendo ele o agente intoxicante que gera os efeitos psicotrópicos. Enquanto o THC provoca o estado de euforia, o Canabidiol (CBD) atua inibindo e bloqueando as propriedades do THC. O CBD, isolado da *C. sativa* apresenta doses terapêuticas que, nos dias atuais, tem se mostrado promissor no tratamento de síndromes de dor crônica, complicações de esclerose múltipla, paraplegia, dentre outros (GONÇALVES *et al.*, 2014).

Dentre as principais características do CBD está o seu potencial farmacológico que atua no Sistema Nervoso Central (SNC) e a sua propriedade inibidora contra as ações do THC, sendo também, utilizado na formulação sintética do THC. Desta forma, os dois ativos são considerados antagonísticos estando sempre competindo um com o outro (PESSOA; LIRA; SIQUEIRA, 2021).

Por essa razão, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática sobre o mecanismo tóxico e as manifestações clínicas ocasionadas pela *Cannabis sativa*, como também, abordar sobre o potencial terapêutico do Canabidiol.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de caráter descritivo, de revisão sistemática, sobre o mecanismo tóxico e manifestações clínicas ocasionadas pela *Cannabis sativa*, como também, seu potencial farmacológico.

O estudo foi realizado no período de março a junho de 2022, utilizando as bases de dados SCIELO e PUBMED. As palavras chaves para as buscas foram: *Cannabis sativa*, Tetrahydrocannabinol, Canabidiol.

Os critérios de inclusão foram, artigos publicados nos anos de 2017 a 2022, nos idiomas em português e inglês. Foram desconsiderados artigos repetidos, *preprint* e que não tinham correlação com o objetivo do nosso estudo.

Após a seleção dos artigos que ocorreu até o dia 12 de julho de 2022, às 12:00h e a leitura completa dos trabalhos, as informações foram organizadas em tabelas contendo nome dos autores, título do artigo, tipo de estudo e resultados.

RESULTADOS

No presente estudo foram incluídos 18 artigos (tabela 1), com auxílio das bases de dados SciELO e PubMed. Os artigos demonstram potenciais tóxicos e farmacológicos do THC e CBD respectivamente.

TABELA 1 – Caracterização dos estudos incluídos.

Número	Autores	Título	Tipo de estudo	Resultado	Acesso
1	Britch <i>et al.</i> , (2021).	Canabidiol: farmacologia e alvos terapêuticos.	Revisão	Evidências existentes sobre os potenciais efeitos terapêuticos para distúrbios neurológicos, dor, etc.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33221931/
2	Schurman <i>et al.</i> , (2020).	Mecanismo Molecular e Farmacologia dos Canabinóides.	Revisão	O sistema endocanabinóide desempenha processos fisiológicos, através de receptores, com alvos terapêuticos promissores.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236882/
3	Haspula <i>et al.</i> , (2020).	Receptores canabinóides: uma atualização sobre sinalização celular, papéis fisiopatológicos e oportunidades terapêuticas em doenças neurológicas, cardiovasculares e inflamatórias.	Revisão	Potencial dos receptores canabinóides para tratamento de doenças neurológicas, etc.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080916/
4	Li <i>et al.</i> , (2020).	Insights estruturais e funcionais sobre os receptores canabinóides.	Revisão	Os receptores CB1 e CB2 atuam na prevenção e no controle de disfunções do sistema nervoso central (SNC) e do sistema imunológico.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739033/
5	LU <i>et al.</i> , (2016).	Uma introdução ao sistema canabinóide endógeno.	Revisão	O sistema endocanabinoide é um sistema neuromodulador difundido que desempenha papel importante no desenvolvimento do SNC.	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322315008690

6	Howlett <i>et al.</i> , (2002).	União Internacional de Farmacologia. XXVII. Classificação dos receptores canabinóides.	Resumo	Descreve a atuação dos receptores canabinóides.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12037135/
7	Tam <i>et al.</i> , (2012).	Agonismo inverso do receptor canabinóide-1 periférico reduz a obesidade revertendo a resistência à leptina.	<i>In vivo</i>	Agonistas inversos CB1-R reduzem o peso corporal em camundongos e melhoram as anormalidades metabólicas em indivíduos obesos.	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155041311200277X
8	Cerne, (2020).	Propriedades toxicológicas de $\Delta 9$ - tetrahydrocannabinol e canabidiol.	Revisão	Testes clínicos que estudam a dependência física do THC manifestada em alguns animais e humanos.	https://www.sciencedirect.com/article/10.2478/a1ht-2020-71-3301
9	Saito; Wotjak; Moreira, (2010).	Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide : novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?	Revisão	Experimentos com modelos animais sugerem que drogas que facilitam a ação dos endocanabinóides podem representar uma nova estratégia para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão.	https://www.scielo.br/j/rbp/a/dPP9G5tCc8NNkbBj6cbjcw/?format=pdf&lang=pt
10	Blessing <i>et al.</i> , (2015).	Canabidiol como um tratamento potencial para transtornos de ansiedade.	Revisão	A pesquisa demonstra os efeitos com base na dose administrada na obtenção de efeito ansiolítico.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604171/pdf/13311_2015_Article_387.pdf
11	Ortiz <i>et al.</i> , (2022).	Cannabis Medicinal e Distúrbios do Sistema Nervoso Central.	Revisão	O uso de canabinóides para tratar ansiedade. Canabinóides apresenta capacidade antiespástica no tratamento de convulsões.	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.881810/full
12	Devinsky <i>et al.</i> , (2016).	Canabidiol: Farmacologia e potencial papel terapêutico na epilepsia e outros distúrbios neuropsiquiátricos	Resumo	Estudos pré-clínicos da epilepsia com cannabis inteira ou extrato.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707667/pdf/nihms578159.pdf

13	Pagano <i>et al.</i> , (2022).	Canabinóides: Uso Terapêutico na Prática Clínica	Revisão	Canabinoides no tratamento de Doenças neurodegenerativas.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8952215/pdf/ijms-23-03344.pdf
14	Alves <i>et al.</i> , (2020).	Cannabis sativa: Muito mais além do $\Delta 9$ - tetrahydrocannabinol	Revisão	Vários ensaios clínicos sobre o uso de canabinoides em doenças neurodegenerativas.	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661820311300#bib0045
15	Crippa <i>et al.</i> , (2010).	Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria.	Revisão	Uso de canabinoides no tratamento de epilepsia.	https://www.scielo.br/j/rbp/a/SLJjHfPvnpyKPQX79wbnztp/?lang=pt
16	Freeman <i>et al.</i> , (2019).	Unidades padrão de THC': uma proposta para padronizar a dose em todos os produtos de cannabis e métodos de administração.	Revisão	Métodos de administração para orientar os consumidores e promover padrões de uso mais seguros.	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/add.14842
17	Filbey, (2020).	A viabilidade de uma unidade de THC padrão.	Revisão	O THC em baixas doses minimiza o potencial de seus efeitos intoxicantes.	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.14961
18	Childs <i>et al.</i> , (2017).	Efeitos relacionados à dose de delta-9-THC nas respostas emocionais a estresse psicossocial agudo.	<i>In vivo</i>	7,5mg de THC reduziu significativamente a angústia. Por outro lado, 12,5mg de THC aumentou o humor negativo em geral.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6349031/pdf/nihms-936254.pdf

Fonte: dados da pesquisa, 2022.

DISCUSSÃO

Sistema Endocanabinoide

O sistema endocanabinoide é constituído pelos endocanabinoides (eCBs), anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Estes se ligam aos principais receptores canabinoides CB1 (receptor canabinóide tipo 1) e CB2 (receptor canabinóide tipo 2). Ademais, a anandamida e THC atuam como agonistas parciais de CB1 e CB2 e, o 2-AG é o principal agonista do receptor CB1. A proteína G acoplada aos receptores da família dos CB, que no caso seriam CB1 e CB2. Portanto, o sistema endocanabinoide (SECB) é bastante complexo e atua em

diferentes regiões do organismo humano, entre eles, o sistema nervoso, sistema imunológico e em vários processos biológicos (SANTOS *et al.*, 2019).

A partir da breve síntese sobre o sistema endocanabinoide, pode-se inferir que o THC possui uma ação maior nos receptores CB1 e CB2, gerando os efeitos psicotrópicos. No entanto, o canabidiol (CBD) apresenta menor atividade em relação a esses receptores, sendo assim, anticonvulsivante e neuroprotetor (SANTOS *et al.*, 2019).

O THC é bastante lipossolúvel, possui ação rápida devido à facilidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Desta forma, o mecanismo do THC possui ação agonista nos neuro receptores CB1 que se encontram distribuídos no sistema nervoso central e controlam níveis e atividade da maioria dos outros neurotransmissores. Os efeitos psicóticos desencadeados em alguns indivíduos, estão relacionados com o aumento do efluxo pré-sináptico de dopamina no córtex pré-frontal medial, gerando respostas nos receptores CB1 que atuam estimulando a fome e contribuindo no peso, principalmente em pacientes com câncer e portadores de HIV. Os receptores CB2 se encontram na região do sistema nervoso periférico, ou seja, responsáveis pelo funcionamento inflamatório, imunológico e da dor (MATOS *et al.*, 2017).

Uma vez que o THC atua no SECB, efeitos físicos e mentais podem surgir, devido a ligação do THC com os receptores CB1 e CB2 e a sua capacidade de destruir células imunitárias e tecidos do corpo que são importantes na proteção contra doenças. A fome, inibição da dor, euforia, alucinações e alterações perceptivas são os principais efeitos causados pelo componente psicoativo (MATOS *et al.*, 2017).

Já o outro canabinoide, o CBD, tem mecanismos de atuação nos sistemas neuronais e sistema endocanabinoide. Não exerce ação significativa nos receptores CB, pois resultaria nos efeitos psicoativos, como o THC. A partir dessa característica, este canabinoide desempenha ações como: neuroprotetor, anti-epiléticos, ansiolíticos e antipsicóticos, como também apresenta propriedades anti-inflamatórias e antitumorais. Todavia, o mesmo não possui interação com o sistema dopaminérgico, por isso não provoca euforia, agitação ou eventos motores. E os efeitos ansiolíticos são mediados pelo receptor serotoninérgico 5-HT1A (SANTOS *et al.*, 2019).

No tratamento de indivíduos epiléticos que apresentam quadros de convulsões constantes, o CBD age modulando a transmissão sináptica por bloqueio dos canais de cálcio (Ca^{2+}) e potássio (K^+) dependentes de voltagem. É evitando a superexcitação das transmissões neurais que ocorre a inibição das crises epiléticas. Por essa razão, o uso de canabidiol se tornou a principal forma terapêutica para controle e tratamento dos eventos convulsivos em pacientes com epilepsia (SANTOS *et al.*, 2019).

Vale ressaltar que o uso do CBD para tratar epiléticos segue em estudos para elucidar o seu mecanismo de ação, a fim de averiguar a janela terapêutica em casos de terapia prolongada. Bem como, a maioria dos indivíduos acometidos pela doença são jovens que ainda se encontram em desenvolvimento cognitivo (SANTOS *et al.*, 2019).

Canabidiol (CBD)

Apesar de, atualmente, o uso do CBD para terapêutica clínica estar sendo mais aceito e aumentando número de prescrições pelos médicos para variadas condições sintomatológicas ou patológicas, poucos ensaios clínicos com alto padrão de controle foram conduzidos visando melhor explanação do alcance e capacidade terapêutica, pois, muitos dos estudos conduzidos não tiveram aprovação regulamentada (SCHURMAN *et al.*, 2020; BRITCH *et al.*, 2021).

Receptores CB, enzimas com função de síntese e catabolismo de endocanabinóide (lipídios endógenos que reagem com receptores canabidóides); sendo anandamida (N-

araquidonoil etanolamina) e sn-2-araquidonoilglicerol (2-AG), os quais precursores são presentes em membranas lipídicas, os mais estudados, formam o SECB (LU *et al.*, 2016). Os receptores CB, receptores acoplados à proteína G, são nomeados por ordem de descoberta e identificados pela sigla CB (CB1, CB2), os dois são diferenciados por predição de sequência de aminoácidos, mecanismos de sinalização e distribuição tecidual (HOWLETT *et al.*, 2002).

Dentre os receptores citados, o CB1 é mais expresso, sendo encontrado no córtex cerebral, hipocampo, cerebelo e núcleos basais, responsável por regular os processos fisiológicos centrais e periféricos, incluindo modulação nociceptiva, neuro gênese e neuromodulação, aprendizado e memória, além de metabolismo e balanço energético (LU *et al.*, 2016). Enquanto o CB2 é localizado em micróglia do SNC, órgãos periféricos tecidos, células do sistema imune, caracterizando-o como um atraente alvo farmacológico para inflamações, dores, neuro inflamações, distúrbios neurodegenerativos e tranquilizantes. O desenvolvimento e uso terapêutico de drogas que utilizam como alvo CB1 e CB2, já se encontram no mercado ou estão em desenvolvimento (TAM *et al.*, 2012; HASPULA *et al.*, 2020; LI X *et al.*, 2020).

Dentre os medicamentos com alvo em CB1 com viés concernente à síndrome metabólica, tem-se o Rimonabanto, primeira classe de antagonista de CB1. Vem sendo estudado por ligação entre ECS e percepção da ação hiperativa de CB1R na fisiopatologia de obesidade e síndrome metabólica, apesar de sua eficácia em reduzir o peso corporal, diminuir tolerância insulínica, diminuição de gordura hepática e resultados positivos no quadro de dislipidemia. Também houve relatos de efeitos neuropsiquiátricos indesejados no caso dos antagonistas de primeira classe, incluindo hipofagia passageira, porém significativa, com hipótese de hiperleptinemia causada por inibição de CB1R nos adipócitos. Os antagonistas de CB1 também são estudados com objetivo de uso terapêutico para a adicção ligado ao uso de drogas de abuso e obesidade (TAM *et al.*, 2012; LI X *et al.*, 2020).

Existem diversas potencialidades para uso do CBD, como mostra o estudo de Abichabki *et al.*, (2022), que demonstrou que em testes *in vitro*, o CBD combinado ao antibiótico Polimixina B, teve atividade antibacteriana sinérgica contra superbactérias resistentes, até mesmo ao antibiótico isolado. Dentre essas bactérias, a *Klebsiella pneumoniae*, causadora de infecções graves como pneumonia, infecções no sangue e meningite; *Staphylococcus*, causadora de faringite e endocardite; *Enterococcus*, causadora de infecções no trato digestório e urinário; *Streptococcus*, que pode provocar faringite, escarlatina, febre reumática, pneumonia e meningite; *Micrococcus*, que interfere no equilíbrio da microbiota de pele; *Rhodococcus*, envolvida em infecções respiratórias; *Mycobacterium sp.*, *Neisseria sp.* e *Moraxella sp.*, causadoras de infecções nas vias aéreas e sexualmente transmissíveis.

Tetrahydrocannabinol (THC)

O Tetrahydrocannabinol tem como característica a sua alta afinidade pelos receptores CB1, presente no sistema nervoso e CB2, localizados no sistema imunológico, diferentemente do canabidiol que possui baixa afinidade. Devido a isso, o principal efeito dessa substância é a ação psicoativa, bem como o seu efeito viciante (CERNE, 2020).

Um estudo foi realizado em humanos com a finalidade de estudar o mecanismo de dependência do THC. Desta forma, os receptores CB1 localizados nas áreas do cérebro que faz parte da via dopaminérgica mesocorticolímbica atuam nos processos motivacionais e de recompensa. Foi estudado a dependência ocasionada pelo THC, um agonista parcial do receptor CB1 juntamente com seus análogos. O seguinte estudo resultou que o THC em altas concentrações nos receptores CB1 aumentam os níveis de dopamina sináptica no corpo, porém

são encontrados em quantidades menores comparadas a anfetaminas, cocaína (10-15%) e nicotina (10%). Ademais, estudos mais recentes utilizaram o análogo dronabinol (1-6 µg/kg) por via intravenosa confirmando a presença dos efeitos recompensadores do THC em macacos-estilo. Já em humanos foi administrado nabilona (4–8 mg/dia) e dronabinol (10–20 mg/dia) produzindo sequelas mais fortes semelhantes à maconha (CERNE, 2020).

Por conseguinte, a terapia crônica com dronabinol pode levar à dependência física. Em doses altas de 210 mg/dia administradas por 12 a 16 dias consecutivos produziram, em humanos, síndrome de abstinência dentro de 12 h após a interrupção da droga. O indivíduo apresentou sintomas iniciais, como irritabilidade, insônia e inquietação. Após 24 horas da interrupção, os sintomas de abstinência intensificaram-se manifestando ondas de calor, sudorese, rinorreia, fezes moles, soluços e anorexia. No momento, estudos ainda não comprovam os possíveis efeitos de dependência física ao tratamento com nabilona (CERNE, 2020).

Concentrações do THC

A aprovação legal da *C. sativa* está em crescimento e vem se tornando cada vez mais comum produtos que contenham seus ativos. Suas concentrações contendo THC e CBD são cada vez mais variáveis. Porém altas doses que contenham THC podem elevar os danos à saúde (FREEMAN *et al.*, 2019).

As diretrizes de uso da *C. sativa* de baixo risco carecem de informações que possam direcionar qual a quantidade seria apropriada para uso seguro. Atualmente não há padronização entre a diferenciação de produtos e métodos de administração. Com bases em dados experimentais e ecológicos, considerando a saúde pública e políticas existentes, é proposto que a unidade padrão de THC seja fixada em 5 mg para todos os produtos de *C. sativa* e métodos de administração. Essa unidade padrão é importante para orientar os pacientes, a fim de garantir sua segurança (FREEMAN *et al.*, 2019).

Segundo Filbey (2020), existem complexidades acerca da padronização de produtos à base de plantas, como é o caso da *C. sativa*. Os efeitos farmacológicos interativos de outros constituintes desta planta, como o CBD é uma das problemáticas. Sabendo que existem mais de 100 CB atualmente identificados na *C. sativa*, a sinergia interativa entre esses compostos pode ser crítica para o alívio dos sintomas em condições médicas além dos efeitos isolados do THC e CBD. Portanto, é indispensável que unidades padronizadas de compostos de *C. sativa*, não apenas em uma perspectiva de prevenção de risco, mas também terapêutica, possam reduzir as lacunas entre THC e CBD. Estabelecer uma dosagem padrão baixa pode promover níveis mais baixos de consumo médio. Alguns estudos sugerem que um efeito paradoxal do THC, onde efeitos positivos em baixas doses resultam em consequências negativas em altas doses. Em 2017, um estudo mostrou que em comparação com placebo 7,5 mg de THC reduziram significativamente o sofrimento subjetivo autorrelatado, enquanto 12,5 mg de THC aumentaram o humor negativo (CHILDS *et al.*, 2017).

Manifestações clínicas, conduta e tratamento na intoxicação por maconha (*Cannabis sativa*).

As flores e folhas secas da maconha podem ser fumadas ou ingeridas, sendo que a forma mais comum é a fumada. Neste primeiro caso, a maconha é absorvida pela via pulmonar e atinge o Sistema Nervoso Central em apenas alguns segundos, sendo utilizada a via oral, sua absorção é lenta ao equivalente de 30 a 60 minutos. Dentre os sintomas mais comuns referentes ao uso da maconha fumada estão: hiperemia da conjuntiva ocular, fala arrastada, boca seca, aumento do apetite, taquipneia, taquicardia, dentre outros (SÃO PAULO, 2017).

Sinais psíquicos: Sendo relativo a depender da quantidade fumada/ingerida pelo usuário. Estes sinais incluem relaxamento, diminuição da ansiedade, euforia, hilaridade espontânea, aumento do apetite, prejuízo da memória de curto prazo, falta de coordenação motora, prejuízo da atenção e concentração, alteração da percepção, exacerbação de transtornos "neuróticos" e "psicóticos" preexistentes (SÃO PAULO *et al.*, 2017).

Diagnóstico clínico: Identificado pela anamnese do paciente e pelos sinais e sintomas específicos da *C. sativa*, dentre eles estão: vermelhidão ocular, taquicardia, alteração de humor e da cognição (SÃO PAULO *et al.*, 2017).

Exames complementares: Testes qualitativos em urina - Testes imunocromatográficos utilizando fitas reagentes mono ou multidrogas para triagem são rápidos e eficientes (SÃO PAULO *et al.*, 2017).

Tratamento: Medidas de suporte, administrar oxigênio suplementar quando necessário, monitorizar sinais vitais, manter acesso venoso calibroso (SÃO PAULO *et al.*, 2017).

Descontaminação: Está indicada apenas nos casos de ingestão de grandes quantidades, com lavagem gástrica seguida por carvão ativado (SÃO PAULO *et al.*, 2017).

O uso de canabinoides no tratamento de Transtornos Psiquiátricos

Ansiedade

A ansiedade se mostrou cada vez mais presente na sociedade atual, principalmente após a pandemia do novo coronavírus, os transtornos, como ansiedade e depressão se tornaram mais comuns. Os ansiolíticos podem ser empregados nesses casos a fim de tratar os sintomas. No entanto, algumas pessoas apresentam efeitos colaterais, como perda de memória, fadiga, diminuição da concentração e outros efeitos que comprometem o tratamento. Então, os medicamentos à base de *C. sativa* são alternativas promissoras no tratamento da ansiedade. O CBD é o responsável por diminuir essas reações do sistema nervoso, pois possui propriedades ansiolíticas quando estão em maiores concentrações. Já o THC possui efeitos ansiolíticos em menor proporção, porém o seu uso é limitado devido a sequelas psicoativas, risco de abuso e efeitos ansiogênicos (ORTIZ *et al.*, 2022).

O mecanismo envolvido para obter o controle da ansiedade é a atuação dos principais receptores CB1 e os receptores 5-HT1A que se encontram nas regiões como o hipocampo, amígdala e córtex cerebral (SAITO *et al.*, 2010). A ativação do CB1 é ansiogênico obtendo uma resposta neuroendócrina ao estresse e protege contra efeitos adversos do estresse crônico. Desta forma, possibilitou o desenvolvimento de vários medicamentos com alvo nesse receptor para gerar os efeitos e combater a ansiedade. O receptor 5-HT1A, também, é um ansiolítico alvo. Estudos pré-clínicos mostram que os agonistas 5-HT1AR são ansiolíticos em animais modelos de ansiedade geral, prevenindo os efeitos adversos do estresse. O receptor 5-HT1ARs tanto pré como pós-sinápticos são acopladas as proteínas Gi que nos neurônios serotoninérgicos

exercem função auto inibitória, como também outras regiões do cérebro envolvidas no medo e na ansiedade (BLESSING *et al.*, 2015). Desse modo, O CBD foi indicado como um potencial tratamento de vários transtornos de ansiedade, como o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) ou transtorno de ansiedade (TAS), bem como a ansiedade excessiva associado ao transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) (ORTIZ *et al.*, 2022).

Epilepsia

A epilepsia é uma condição médica determinada pela emissão, descargas ou impulsos elétricos anormais dos neurônios no cérebro. Os sinais que caracterizam a doença são convulsões, perda de consciência e crise de consciência. Ademais, existem muitos pacientes que não correspondem aos tratamentos médicos convencionais ou pelo uso de medicamentos utilizados durante o tratamento, mas também, muitos acabam aderindo às terapias alternativas como o uso da *C. sativa* (DEVINSKY *et al.*, 2016).

Por meio de estudos realizados desde a década de 1970, é descrito que outros CB interferem com os efeitos do THC. O CBD é um típico canabinoide não-psicoativo presente em grande quantidade na *C. sativa*, sendo responsável pela ação anticonvulsante (DEVINSKY *et al.*, 2016).

Com base em um estudo, realizado em voluntários saudáveis, o CBD (1mg/kg) administrado por via oral, simultaneamente com uma dose elevada de THC (0,5mg/kg), atenuou significativamente a ansiedade e os sintomas psicóticos induzidos pelo THC. Sabe-se que nesta dose e com a administração simultânea o CBD não altera, por interação farmacocinética, os níveis plasmáticos de THC, assim, estes resultados sugeriram um efeito ansiolítico e/ou antipsicótico próprio do CBD (CRIPPA *et al.*, 2010).

O CBD possui uma ação terapêutica/farmacológica complexa, contudo seus efeitos benéficos foram observados primeiramente em ratos e depois nos seres humanos. No estudo clínico principal, oito pacientes foram tratados com doses diárias de CBD (200 a 300 mg/dia por quatro meses), sendo que três indivíduos apresentaram uma melhora parcial, enquanto uma pessoa não manifestou qualquer resposta ao tratamento, quatro indivíduos apresentaram-se livres de convulsões. Mas, somente um dos pacientes que recebeu placebo obteve melhora clínica (CRIPPA *et al.*, 2010).

Doenças Neurodegenerativas

A doença neurodegenerativa, refere-se a várias condições que atacam o sistema nervoso ocorrendo a morte dos neurônios e afetando todo o funcionamento do SNC como um todo. A neurodegeneração é uma deterioração da cognição e memória das principais células capazes de transmitir impulsos nervosos, que quando acontece de forma progressiva leva a piora do quadro do indivíduo com perda de funções neurológicas e movimentos. As principais doenças neurodegenerativas são: Alzheimer, Parkinson, Esclerose múltipla e Huntington (PAGANO *et al.*, 2022).

Na doença de Alzheimer (DA), o uso de CB atua na prevenção de excitotoxicidade e neuroinflamação, pois estudos realizados em camundongos demonstraram uma maior eficácia utilizando CBD e THC juntos do que as substâncias separadas (PAGANO *et al.*, 2022). O mecanismo da DA ocorre, devido acúmulo de agregados de beta-placas amilóides (A β) levando à inflamação crônica e dano oxidativo, tendo como consequência a morte neural (ALVES *et al.*, 2020). Vale ressaltar que o CBD combate os insultos induzidos pela agregação de beta-

placas amilóides (A β) reduzindo o estresse oxidativo, fosforilação da tau e expressão de sintase de óxido nítrico induzível (PAGANO *et al.*, 2022).

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa que resulta da perda de neurônios dopaminérgicos situados na região do cérebro denominada substância negra, tendo como sintomas a disfunção motora, bradicinesia e rigidez muscular. Como também, distúrbios não motores como ansiedade, depressão, sintomas psicóticos e déficit cognitivo. O CBD possui ação neuroprotetora que previne a ruptura da homeostase da dopamina. Indivíduos que apresentam psicose é mais difícil de tratar, porém em um ensaio clínico em que participaram 6 pacientes com DP, passaram por um tratamento de 4 semanas com CBD, por fim, houve melhora no quadro dos sintomas (ALVES *et al.*, 2020).

No estudo de Almeida *et al.*, (2022), utilizando análise proteômica de shotgun baseada em espectroscopia de massa e ferramentas de biologia *in silico*, foram importantes para determinar vias de sinalização e mecanismos moleculares desencadeados em células oligodendríticas humanas (MO3.13) por vários estímulos farmacológicos. Foi observado que os CB promovem a proliferação dos oligodendrócitos. Com isso, condições como depressão e esquizofrenia podem ser beneficiadas com novos tratamentos.

Outros estudos demonstram a aplicabilidade dos CB, como o estudo de Li *et al.*, (2022), que analisou que 91,94% dos participantes (n= 1.224), apresentaram diminuição da fadiga após o consumo de flores de *C. sativa* consumidas *in vivo*. Já o estudo de Dall’Stella *et al.*, (2019), mostrou que dois pacientes com diagnóstico de gliomas de alto grau (graus III/IV), apresentaram melhora na resposta da quimiorradiação e melhora nos sintomas do câncer após o uso de CBD.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), até o presente momento, 13 de julho de 2022, autorizou 15 produtos medicinais à base de *C. sativa*, conforme dispõe a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 327/2019. Dentre os 15 produtos, cinco são à base de extratos de *C. sativa* e dez do fitofármaco canabidiol. São eles: Canabidiol Active Pharmaceutical (20 mg/mL); Canabidiol Prati-Donaduzzi (20 mg/mL; 50 mg/mL e 200 mg/mL); Canabidiol NuNature (17,18 mg/mL); Canabidiol NuNature (34,36 mg/mL); Canabidiol Farmanguinhos (200 mg/mL); Canabidiol Verdemed (50 mg/mL); Canabidiol Belcher (150 mg/mL); Canabidiol Aura Pharma (50 mg/mL); Canabidiol Greencare (23,75 mg/mL); Canabidiol Verdemed (23,75 mg/mL); Extrato de *Cannabis sativa* Promediol (200 mg/mL); Extrato de *Cannabis sativa* Zion Medpharma (200 mg/mL); Extrato de *Cannabis sativa* Alafiamed (200 mg/mL); Extrato de *Cannabis sativa* Greencare (79,14 mg/mL); Extrato de *Cannabis sativa* Ease Labs (79,14 mg/mL) (BRASIL, 2022).

É explícito as propriedades farmacológicas dos CB, THC e CBD extraídos da *Cannabis sativa*. Portanto, diante deste levantamento científico, consideramos necessário investimentos e realização de pesquisas científicas envolvendo as áreas farmacológicas e biotecnológicas.

CONCLUSÕES

Esse estudo de revisão sistemática permitiu compreender as manifestações clínicas da *Cannabis sativa*, tratamento adequado em caso de intoxicação, como também investigar o seu potencial farmacológico no tratamento de diversas patologias.

É perceptível que o CBD possui vários alvos biológicos e boa aceitação por manifestar menos efeitos colaterais que alguns medicamentos já comercializados. Constatou-se ainda, que o CBD possui uma ação terapêutica/farmacológica complexa.

Evidencia-se que o CBD pode ser utilizado no tratamento de dores, obesidade, transtornos psiquiátricos e doenças neurodegenerativas, câncer, tratamento da fadiga e outros. Contudo, deve ser explorada para outras finalidades devido ao seu potencial terapêutico e possibilidade da realização de estudos, visando o reposicionamento do CBD. Além disso, estimulamos o desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas, realização de novos ensaios pré-clínicos e testes clínicos em seres humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABICHABKI, N.; ZACHARIAS, L. V.; MOREIRA, N. C *et al.* Potential cannabidiol (CBD) repurposing as antibacterial and promising therapy of CBD plus polymyxin B (PB) against PB-resistant gram-negative bacilli. **Scientific reports**, v. 12, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-10393-8#citeas> Acesso em: 13 de julho de 2022.

ALMEIDA, V.; SEABRA, G.; REIS-DE-OLIVEIRA, G *et al.* Cannabinoids modulate proliferation, differentiation, and migration signaling pathways in oligodendrocytes. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 272, n.7, p. 1311-1323, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35622101/> Acesso em: 13 de julho de 2022.

ALVES, P.; AMARAL, C.; TEIXEIRA, N *et al.* *Cannabis sativa*: Muito mais além do $\Delta 9$ - tetrahydrocannabinol. **Pharmacological Research**, v. 157, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661820311300#bib0045> Acesso em: 14 de maio de 2022.

BLESSING, E. M; STEENKAMP, M. M.; MANZANARES, J *et al.* Canabidiol como um tratamento potencial para transtornos de ansiedade. **The American Society for Experimental NeuroTherapeutics**, v. 12, p. 825-836, 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604171/pdf/13311_2015_Article_387.pdf Acesso em: 14 de maio de 2022.

BRASIL. Anvisa aprova novo produto medicinal à base de *Cannabis*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Ministério da Saúde. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-novo-produto-medicinal-a-base-de-cannabis-1> Acesso em: 13 de julho de 2022.

BRITCH, S. C.; BABALONIS, S.; WALSH, S. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 238, n. 1, p. 9-28, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33221931/> Acesso em: 25 de Maio de 2022.

CERNE, K. Propriedades toxicológicas de $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol e canabidiol. **Archives of Industrial Hygiene and Toxicology**, v. 71, n. 1, 2020. Disponível em: <https://www.sciendo.com/article/10.2478/aiht-2020-71-3301>. Acesso em: 07 de Julho de 2022.

CHILDS, E.; LUTZ, J. A.; WIT, H. Dose-related effects of delta-9-THC on emotional responses to acute psychosocial stress. **HHS Public Access**, v. 117, p. 136-144, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6349031/pdf/nihms-936254.pdf>. Acesso em: 07 de julho de 2022.

CRIPPA, J. A. S.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E. C. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/SLJjHfPvnpYKPQX79wbnztp/?lang=pt> Acesso em: 15 de maio de 2022.

DALL’STELLA, P. B.; DOCEMA, M. F. L.; MALDAUN, M. V. C *et al.* Case report: Clinical Outcome and Image Response of Two Patients with Secondary High-Grade Glioma Treated

with Chemoradiation, PCV, and Cannabidiol. **Frontiers in Oncology**, v, 8, 2019. Disponível em: <https://www.fcmsantacasasp.edu.br/wp-content/uploads/2019/02/CASE-REPORT-CLINICAL-OUTCOME-AND-IMAGE-RESPONSE-OF-TWO-PATIENTS-WITH-SECONDARY-HIGH-GRADE-GLIOMA-TREATED-WITH-CHEMORADIATION-PCV-AND-CANNABIDIOL.pdf> Acesso em: 13 de julho de 2022.

DEVINSKY, O.; CILIO, M. R.; CROSS, H *et al.* Canabidiol: Farmacologia e potencial papel terapêutico na epilepsia e outros distúrbios neuropsiquiátricos. **HHS Public Access**, v. 55, n. 6, p. 791-802, 2016.

FILBEY, F. M. The viability of a standard THC unit. **Society for the Study of Addiction**, v. 115, n. 7, p. 1218-1219, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/add.14961> Acesso em: 07 de julho de 2022.

FREEMAN, T. P.; LORENZETTI, V. ‘Standard THC units’: a proposal to standardize dose across all cannabis products and methods of administration. **Society for the Study of Addiction**. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/add.14842> Acesso em: 07 de julho de 2022.

GONÇALVES, G. A. M; SCHLICHTING, C. L. R. Efeitos Benéficos e Maléficos da *Cannabis sativa*. **Rev. Uningá Review**, v. 20, n. 1, 2014. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1560> Acesso em: 14 de março de 2022.

HASPULA, D.; CLARK, M. A. Cannabinoid Receptors: An Update on Cell Signaling, Pathophysiological Roles and Therapeutic Opportunities in Neurological, Cardiovascular, and Inflammatory Diseases. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 20, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080916/> Acesso em: 25 de Maio de 2022.

HOWLETT, A. C.; BARTH, F.; BONNER, T. I *et al.* International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. **Pharmacol Rev**, v. 54, n. 2, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12037135/> Acesso em: 25 de Maio de 2022.

HUI-CHEN, LU.; MACKIE, K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. **Biological Psychiatry**, v. 79, n. 7, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322315008690> Acesso em: 25 de Maio de 2022.

JESUS, A. C. J.; FERNANDES, L. R.; ELIAS, P. S *et al.* Legalização da maconha para fins medicinais. **Rev. do Curso de Direito da Universidade Braz Cubas**, v. 1 n. 1, 2017. Disponível em: <https://revistas.brazcubas.br/index.php/revdubc/article/view/247> Acesso em: 20 de março de 2022.

LI, X.; DIVIANT, J. P.; STITH, S. S *et al.* The effects of consuming *Cannabis* Flower for treatment of fatigue. **Medical Cannabis and Cannabinoids**, v. 5, p. 76-84, 2022. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/524057> Acesso em: 13 de julho de 2022.

LI, X.; SHEN, L.; HUA, T *et al.* Structural and Functional Insights into Cannabinoid Receptors. **Trends Pharmacol Sci**, v. 41, n. 9, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739033/> Acesso em: 25 de Maio de 2022.

LIMA, A. A.; ALEXANDRE, U. C.; SANTOS, J. S. O uso da maconha (*Cannabis sativa* L.) na indústria farmacêutica: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n.12, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19829/17958> Acesso em: 20 de março de 2022.

LU, H. C.; MACKIE, K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. **Biological Psychiatry**, v. 79, n. 7, p. 516-525, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322315008690> Acesso em: 13 de julho de 2022.

MATOS, R. L. A.; SPINOLA, L. A.; BARBOZA, L. L *et al.* O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017. Disponível em: <http://static.sites.sbgq.org.br/rvq.sbgq.org.br/pdf/v9n2a24.pdf> Acesso em: 24 de abril de 2022.

MORAIS, M. E. F.; CARVALHO, B. L.. *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae). Uma Abordagem Morfológica e Medicinal. 2018. 38f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Biológicas) - Centro de Formação de Professores, Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, Paraíba, Brasil, 2018. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/8121> Acesso em 18 de março de 2022.

ORTIZ, Y. T.; MCMAHON, L. R.; WILKERSON, J. L. Cannabis Medicinal e Distúrbios do Sistema Nervoso Central. **Review Article**, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.881810/full> Acesso em: 14 de maio de 2022

PAGANO, C.; NAVARRA, G.; COPOLLA, L *et al.* Canabinóides: Uso Terapêutico na Prática Clínica. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8952215/pdf/ijms-23-03344.pdf> Acesso em: 14 de maio de 2022.

PEREIRA, J. R; SOUSA, C. V; SHIGAKI, H. B *et al.* *Cannabis sativa*: Aspectos Relacionados ao Consumo de Maconha no Contexto Brasileiro. **Rev. de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde**, v. 15, n. 1, 2018. Disponível em: <https://revistas.face.ufmg.br/index.php/rahis/article/view/01-16> Acesso em: 14 de março de 2022.

PESSOA, D. O. C; LIRA, I. V.; SIQUEIRA, L. P. *Cannabis sativa*: uma revisão integrativa dos aspectos legais, toxicológicos e farmacoterapêuticos. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/22408/19961/271192> Acesso em: 18 de março de 2022.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. 1, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/dPP9G5tCc8NNkbBj6cbjcwk/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 14 de maio de 2022.

SANTOS, A. B.; SCHERF, J.; MENDES, R. C. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. **Acta Brasiliensis**, v. 3, n. 1, p. 30-34, 2019. Disponível em: <http://revistas.ufcg.edu.br/ActaBra> Acesso em: 24 de abril de 2022.

SÃO PAULO. Manual de Toxicologia clínica: orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. 1ª edição, São Paulo, 2017. Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/MANUAL%20DE%20TOXICOLOGIA%20CL%3%8DNICA%20-%20COVISA%202017.pdf> Acesso em: 14 de julho de 2022.

SCHURMAN, L. D.; LU, D.; KENDALL, D. A *et al.* Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. **Handb Exp Pharmacol**, v. 258, p. 323-353, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236882/> Acesso em: 25 de Maio de 2022.

TAM, J.; CINAR, R.; LIU J *et al.* Peripheral Cannabinoid-1 Receptor Inverse Agonism Reduces Obesity by Reversing Leptin Resistance. **Cell Metabolism**, v. 16, n. 2, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155041311200277X> Acesso em: 25 de Maio de 2022.