

**Brazilian Journal of Forensic Sciences,
Medical Law and Bioethics**

Journal homepage: www.ipebj.com.br/forensicjournal



**Revisão Bibliográfica Sistemática – Sistema de Endocanabinoides
Tendências de Uso na Farmacologia**

**Systematic Bibliographic Review – Endocannabinoid System Trends for Use in
Pharmacology**

Leonardo Tibiriçá Corrêa, Cleber Fernandes Plata, Esther Lopes Ricci,
Maria Aparecida Nicoletti, Erico Chagas Caperuto, Helenice de Souza Spinoza,
Juliana Weckx Peña Muñoz, André Rinaldi Fukushima

*Department of Pathology, School of Veterinary Medicine and Animal Science, University of São Paulo,
São Paulo, Brazil*

Received 24 July 2019

Resumo. A maconha é uma planta utilizada desde a Antiguidade com finalidade medicinal, atuando clinicamente como sedativo, analgésico e antiemético. O principal efeito colateral é a perturbação do sistema nervoso central, causando euforia e alucinações, levando a movimentação popular em favor da proibição, apesar de ser menos viciante e perigoso que etanol e derivados opioides. Em 1964, foi isolado o Δ^9 -tetrahydrocannabinol, principal psicoativo da maconha, levando a hipótese de que seu mecanismo de ação seria semelhante aos anestésicos gerais. Em 1988, foi descoberto os receptores canabinoides, dando início a exploração de seu sistema endógeno. Em 1992, a descoberta do primeiro mediador endógeno, denominado anandamida. Em 1994, é lançado o primeiro medicamento atuante no sistema de endocanabinoides, denominado rimonabanto, com a finalidade de inibir o apetite e tratar a obesidade. Em 2008, o rimonabanto é retirado do mercado por induzir a depressão e ansiedade e dispor de relação com a ocorrência de suicídio. Em 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária regulamentou os requisitos de fabricação, dispensação e receituário com a RDC 327/19. Atualmente, o sistema de canabinoides possui maior conhecimento e é possível estabelecer diversas aplicações clínicas, por exemplo, atuando na atenuação dos sintomas motores da Doença de Parkinson, na dor neuropática ou inflamatória, diminuição da pressão intraocular no glaucoma e como antiemético durante a quimioterapia. O presente trabalho visa revisar os aspectos históricos da maconha no Brasil e o trajeto das

descobertas de seus derivados, assim como a biossíntese e sinalização endocanabinoide e as aplicações clínicas em uma abordagem farmacológica.

Palavras-chave: Sistema endocanabinóide; Planta medicinal; História; Farmacologia.

Abstract. Marijuana is a plant used since ancient times for medicinal purposes, acting clinically as a sedative, analgesic and antiemetic. The main side effect is disturbance of the central nervous system, causing euphoria and hallucinations, leading to popular movement in favor of prohibition, despite being less addictive and dangerous than ethanol and opioid derivatives. In 1964, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, the main psychoactive of marijuana, was isolated, leading to the hypothesis that its mechanism of action would be similar to general anesthetics. In 1988, the cannabinoid receptors were discovered, beginning the exploration of its endogenous system. In 1992, the discovery of the first endogenous mediator, called anandamide. In 1994, the first drug acting on the endocannabinoid system called rimonabant was launched to inhibit appetite and treat obesity. In 2008, rimonabant is withdrawn from the market because it induces depression and anxiety and is related to the occurrence of suicide. In 2019, the National Health Surveillance Agency regulated manufacturing, dispensing and prescription requirements with RDC 327/19. Currently, the cannabinoid system is more knowledgeable and it is possible to establish several clinical applications, for example, acting on the attenuation of the motor symptoms of Parkinson's Disease, neuropathic or inflammatory pain, decreased intracellular pressure in glaucoma and as antiemetic during chemotherapy. This paper aims to review the historical aspects of marijuana in Brazil and the path of discoveries of its derivatives, as well as endocannabinoid biosynthesis and signaling and clinical applications in a pharmacological approach.

Keywords: Endocannabinoid system; Medicinal plant; History; Pharmacology.

1. Introdução

A exploração do sistema de endocanabinoides começou com a descoberta do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), principal ativo da *Cannabis* e cresceu a descoberta do receptor CB₁ e posteriormente o CB₂. A *Cannabis sativa* dispunha de efeitos analgésicos, antieméticos e tranquilizantes, assim sendo utilizada para fins medicinais por vários séculos^{1,2}.

As preparações da *Cannabis* possuem histórico no uso abusivo como entorpecente do sistema nervoso central, possuindo efeitos típicos como: amnésia, sedação, sensação de bem-estar, fome e paranoia².

A maconha, como a *Cannabis* é conhecida no Brasil, está intrinsecamente ligada à história da chegada dos portugueses em 1500. As velas e cordames eram

feitas de cânhamo, outra forma como também é conhecida, ao qual forma anagrama para maconha³.

Em síntese, considera-se uma descoberta tardia dos fitocanabinoides quando comparado ao isolamento de compostos naturais, como por exemplo, a morfina, por possuir natureza altamente lipídica. Com isso, acreditava-se que o mecanismo de ação do THC era através das modificações físico-químicas das membranas lipídicas. O descobrimento dos receptores acoplados no cérebro de mamíferos marcou a nova possibilidade do desenvolvimento de novos compostos farmacológicos que podem promover ações anti-obesidade/ anti-anorexígeno, antiemético, antiepiléptico, uso no tratamento de desordens mentais e doenças neurodegenerativas^{2,4-6}.

Com isso, o presente trabalho busca revisar os conceitos da biossíntese e degradação do sistema de endocanabinoides bem como relacionar com a possibilidade do surgimento de novos fármacos.

2. Metodologia

Para realização deste artigo, foi realizado levantamento bibliográfico em artigos originais, de revisão e meta-análises obtidos na base de dados do PubMed entre os anos 1959 a 2019. Como estratégia de busca, foram utilizados os termos: receptores de endocanabinoides, canabinoides sintéticos, *Cannabis*, sistema de endocanabinoides, bem como seus sinônimos (*MeshTerms*) interligados pelos termos booleanos “OR” e “AND”. Totalizou-se 7033 trabalhos encontrados na base de dados. Como critérios de exclusão foram adotados a tempo limitante de 1959 a 2019, não relação com as estratégias de buscas, resumos (*abstract*) sem aspecto farmacológico do sistema de endocanabinoides e artigos duplicados. Dois autores dividiram entre si o total de trabalhos encontrados, efetuando a avaliação da significância, por meio dos resumos, com o tema do presente trabalho (aspectos farmacológicos no sistema de endocanabinoides”). Em seguida, os trabalhos excluídos foram trocados entre os autores para nova avaliação. Por fim, foram acessados na íntegra para construção do presente trabalho, totalizando 91 trabalhos científicos para seu desenvolvimento. Para o mapeamento científico deste trabalho, foram incluídos resoluções, portarias e capítulos de livros que abordem a visão farmacológica, mecanismo de ação, biossíntese e legislação no Brasil.

3. Histórico

Há indícios de que a maconha tem sido utilizada desde a Antiguidade como planta medicinal e manteve-se com este uso por muitos séculos, entretanto, preparações como haxixe e marijuana, que busca concentrar o THC e produzir maiores efeitos perturbadores do sistema nervoso central, tem longo histórico como droga de abuso^{1,2}.

O documento oficial do Ministério das Relações Exteriores do Governo Brasileiro (1959) relatou que a introdução da maconha no Brasil se deve através da vinda dos escravos em 1549⁷.

No século XVIII, a coroa portuguesa começa a incentivar o cultivo devido a um interesse não muito esclarecido. Com o passar dos anos, a maconha tomou uso não medicinais entre os escravos e se disseminou para a cultura indígena, onde passaram a manter o próprio cultivo. Devido ao uso restrito pelas classes socioeconômicas menos favorecidas, não despertava interesse da elite branca, com exceção da Rainha Carlota Joaquina, que tinha a “Hora do Chá de Maconha”, enquanto viveu pelo Brasil³.

Em 1930, a maconha ganha ampla prescrição como extrato fluído com finalidade hipnótica e sedativa e dispepsias gástricas. Entretanto, nesta mesma década, houve forte repressão que impulsionou a proibição da maconha no Brasil. No mesmo documento do Ministério das Relações Exteriores do Governo Brasileiro, estudos de desde 1915 até a Conferencia Internacional do Ópio em 1924, não houve relato clínico algum que relacionasse morte e a exposição aos fitocannabinoides³.

Atualmente, sabe-se que os receptores de endocannabinoides são amplamente distribuídos pelo cérebro, com exceção da região do tronco-encefálico, indicando que não há indução da depressão das funções vitais por superdosagem. A tolerância e a dependência também são inferiores ao álcool e aos opioides. A síndrome de abstinência promove sintomas semelhantes ao uso de etanol e morfina, mas em menor escala⁵.

O estudo dos sistemas de endocannabinoides, bem como os compostos fitoquímicos da *Cannabis* é um dos mais recentes a serem descobertos. Em 1964, foi descoberto o THC, como agonista dos receptores endocannabinoides⁵.

Raphael Mechoulam et al. (1970)⁶ isolaram o THC e descreveram como sendo o principal composto psicotativo da *Cannabis sativa*. Depois deste marco, conseguiu-se identificar mais de 60 substâncias nesta mesma erva, por exemplo, canabidiol,

canabinol, canabicromeno, dentre outras substâncias. Entretanto, não há total elucidação do mecanismo de ação ou o uso terapêutico destas substâncias^{2,5}.

Neste contexto, o amplo estudo do mecanismo de ação e biologia molecular levou a descoberta dos receptores de canabinoides descritos como receptores acoplados a proteína G: CB₁ e CB₂ em 1988. Isto levou a busca por mediadores endógenos que se ligassem a esses receptores. O primeiro sucesso foi avaliação, extração e marcação do ligante a radiofármaco em frações de cérebro de porco, resultando na purificação do N-araquidoniletanolamida, mediador eicosanoide, batizado como anandamida, posteriormente, descobriu-se o 2-araquidonoil glicerol (2-AG)⁸.

Através da elucidação dos mecanismos fisiológicos de atuação do sistema de endocanabinoides, surge o primeiro medicamento atuante neste sistema: rimonabanto, antagonista CB₁ em 1994. O intuito era inibir o receptor CB₁, que possui ampla distribuição no sistema nervoso central, e promover diminuição do apetite, tratando a obesidade. Este efeito é observado no THC que atua como agonista e promove aumento do apetite como efeito clássico do abuso de maconha. O principal efeito colateral, que culminou na saída do mercado, em 2008, foi a indução a depressão e suicídio, possivelmente pelo envolvimento destes receptores no mecanismo compensatório anti-estresse. Tanto os antagonistas, como agonistas e até mesmo inibidores metabólicos do sistema de endocanabinoides, são objetos de intenso estudo para tratamento de sintomas da doença de Parkinson, epilepsia, antianorexigênos, promoção e redução de peso, antieméticos, analgesia, anti-inflamatório, traumatismo craniano e desordens mentais^{2,9-11}.

Em 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹² decidiu incluir a *Cannabis Sativa* como planta medicinal na Lista Completa de Denominações Comuns Brasileiras (DCB). O mesmo órgão já havia reconhecido o canabidiol em 2015 e o THC em 2016, sendo um grande avanço para o desenvolvimento de novos medicamentos bem como promover o tratamento fitoterápico de doenças já conhecidas.

Em 2019, A Comissão de Direitos Humanos e Legislação Participativa (CDH) promove o debate do Projeto de Lei do Senado nº 514/2017 que visa a regulamentação do uso da *Cannabis sativa* para fins de controle da dor no tratamento do câncer e de convulsões em pacientes com epilepsia. Ressalta que o THC ainda se encontra na Portaria nº 344/1998 como sendo substância de uso proscrito¹³.

Por fim, ainda em 2019, a ANVISA aprovou a criação de uma nova categoria de produtos derivados de *Cannabis* a fim de atender e beneficiar pacientes que, até então, não encontravam estes produtos no mercado nacional. O plantio em território foi vetado, porém as empresas estrangeiras e nacionais podem importar matéria-prima semielaborada para fabricação em território brasileiro. A categoria “produtos derivados de Cannabis”, pois o atual estágio técnico-científico não é suficiente para aprovação como medicamento. Quanto ao receituário é determinado segundo o teor de THC, delimitado até 0,2%, receituário tipo B e com tarja preta contendo “venda sob prescrição médica” e “retenção de receita”, quando superior, receituário tipo A e com tarja preta contendo “venda sob prescrição médica” e “atenção: o uso deste produto pode causar dependência física ou psiquiátrica”. A RDC 327/19 dispõe do procedimento de concessão da Autorização Sanitária e requisitos para fabricação e importação, bem como comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos derivados da *Cannabis*¹².

A Figura 1 esquematiza de maneira resumida os trajeto histórico da *Cannabis* e a descoberta do sistema de endocanabinoide.

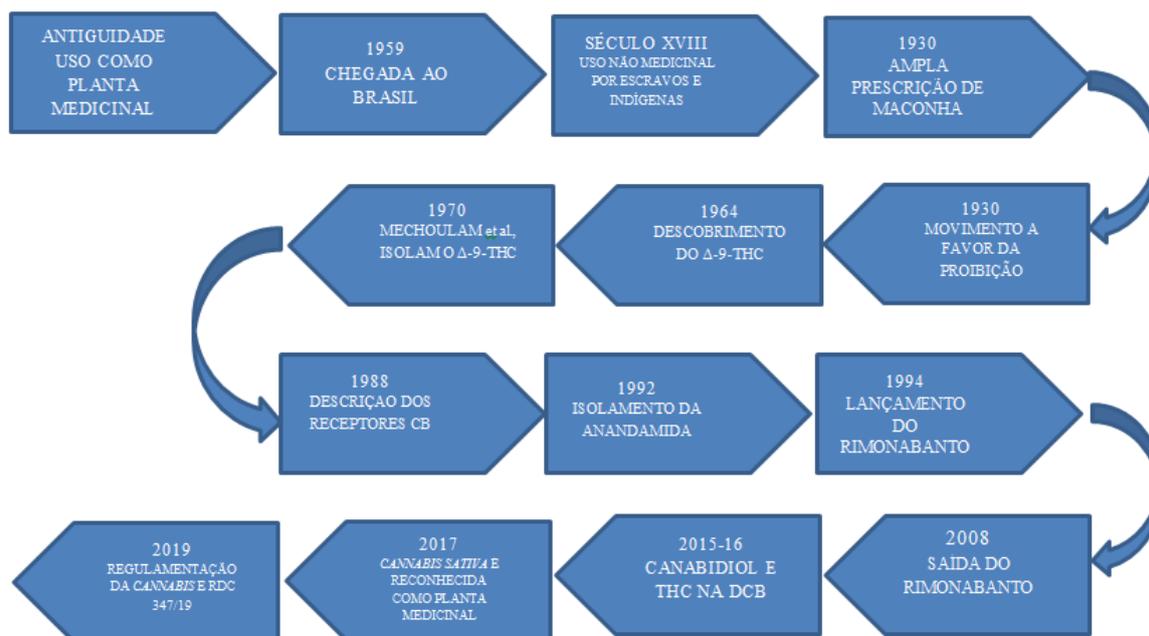


Figura 1. Linha do tempo da história da maconha e de seus derivados.

4. Farmacocinética da *Cannabis*

O efeito da *Cannabis* administrada via pulmonar devido ao fumo, leva cerca de 1 hora para desenvolvimento completo com duração de 2 a 3 horas. Uma fração do THC sofre metabolização e é convertido em hidroxil-THC, tornando-o mais potente que a molécula primária e sendo responsável pelos efeitos do fumo. O restante do THC é convertido em metabólitos inativos e submetidos à conjugação e redistribuição. Devido a alto caráter lipofílico, o THC e seus metabólitos são armazenados em tecido adiposo e tecidos com alto teor lipofílico, promovendo eliminação detectável durante semanas com uma única dose⁵.

5. Biossíntese dos endocanabinoides

Acredita-se que o sistema de endocanabinoides está atrelado ao mecanismo de sinapses inibitórias. O sinal sináptico do sistema de endocanabinoides possui fluxo retrógrado, ou seja, o início da sinapse se dá no neurônio pós-sináptico e seus receptores CB nos neurônios pré-sinápticos. Sendo assim, a concentração aumentada de Ca^{2+} no líquido intracelular é, provavelmente, o principal gatilho estimulante para ativar a biossíntese de endocanabinoides e, além disso, não são armazenadas em vesículas⁵.

A principal síntese da anandamida é formada através da transacilação-fosfodiesterase: a fosfatidilcolina junto com a fosfatidiletanolamina são convertidas pela N-acetiltransferase (NAT) em N-araquidonilfosfatidiletanolamina (NAPE). NAPE é posteriormente hidrolisado pela N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina-fosfolipase D (NAPE-PLD), enzima zinco-metalo-hidrolase estimulada pelo Ca^{2+} e por poliaminas, produzindo, assim, a anandamida. O término do sinal se dá pela rápida difusão passiva pela membrana neuronal ou pela reação enzimática hidrolítica mediada pelo ácido graxo amida hidrolase (FAAH), encontrada nos compartimentos intracelulares do neurônio pós-sináptico, que converte anandamida em ácido araquidônico e etanolamina. Acredita-se também que há proteínas de recaptura que atuam no transporte facilitado de endocanabinoides, sendo um novo alvo molecular para possíveis fármacos^{5,8,14-20}.

O 2-AG é sintetizado a partir da hidrólise pela via FLC β -DAGL (fosfolipase C-beta, diacilglicerol-lipase). Esta enzima converte fosfoinosítídeos membranares em 1,2-diacilglicerol, que é hidrolisado pela DAGL, finalmente, em 2-AG. A inativação se dá pela enzima monoacilglicerol-lipase (MAGL) nos neurônios pré-sinápticos por

reação de hidrólise. Há potencial participação da FAAH e α/β -hidrolase-6 e 12. As rotas alternativas incluem a reação pela cicloxigenase-2 (COX-2), originando as prostaglandinas-etanolamidas (prostamidas) e 12 ou 15-lipoxigenase^{5,8,14-16,18,19,21}.

A Figura 2 esquematiza a rota de biossíntese dos endocanabinoides, bem como a etapa de inativação.

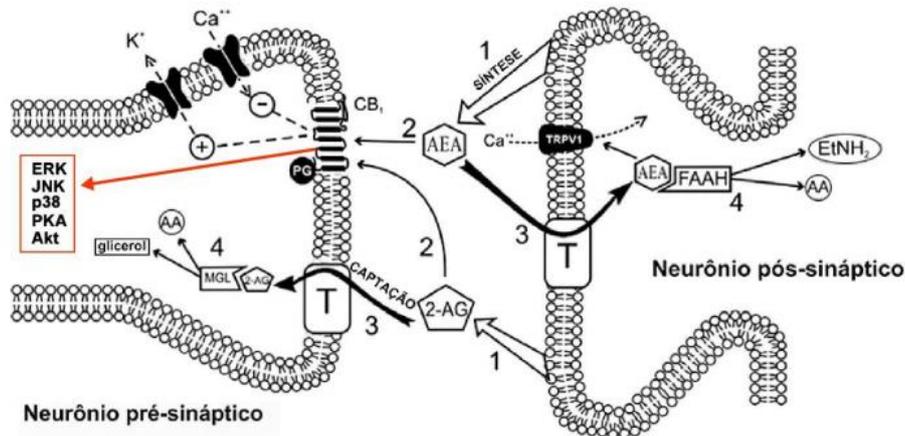


Figura 2. Esquematização da biossíntese dos endocanabinoides e a terminação de seus sinais. Figura adaptada².

6. Receptores de endocanabinoides

O receptor CB₁ demonstrou alta distribuição pelo sistema nervoso central equiparado as vias glutamatérgicas. Verifica-se a presença destes receptores para controle motor, resposta emocional, aprendizagem, memória, comportamentos orientados por objetivos, homeostase energética e cognitiva. Nos tecidos periféricos, há baixa expressão. A sua ativação resulta na inibição da adenilato-ciclase, consequentemente, diminuição da atividade das proteínas-quinases, com diminuição da fosforilação dos canais de K⁺ e aumento da saída do mesmo nos terminais pré-sinápticos. Além disso, inibe canais de Ca²⁺ sensíveis à voltagem tipo N e P/Q e canais de K⁺. Assim, possuem caráter hiperpolarizante das células neuronais e diminuem a liberação de neurotransmissores pré-sinápticos. Os receptores pós-sinápticos regulam a excitabilidade e plasticidade sináptica via modulação de canais de K⁺ e inibição da adenilato-ciclase^{14,16,17,21-27}.

O receptor CB₂ foi uma das maiores surpresas, pois diferentemente do CB₁, não expressa alterações no humor, comportamentais e cognitivo-motoras, sobretudo

possui alta expressão no sistema imunológico, descrito, principalmente, nas células da micróglia e neurônios pós-sinápticos. Foi constatada que CB₂ está elevado em estados de dor crônica, sendo de interesse clínico a promoção de medicamentos antiinflamatórios, analgesia, artrite, modulação da dor em quadros como câncer e nefrotoxicidade^{21,24-28}.

Outros receptores canabinoides, agrupados como não-CB, por exemplo, receptor potencial transitório de vaniloide tipo-1 (TRPV-1), um canal iônico. Este receptore é ativado por calor, pH baixo e capsaicina (substância encontrada na pimenta malagueta). No sistema nervoso central, é expresso em terminais pós-sinápticos e pode ser ativado pela anandamida. Sua ativação leva a despolarização aumentada de membranas neuronais, demonstrando ação antagonista ao CB₁. A potencialização deste receptor pode ser de interesse em produzir analgesia periférica e seu bloqueio potencializar as ações da anandamida ao CB₁ e produzir efeitos semelhantes a ansiolíticos e antidepressivos. Outros receptores que foram encontrados, mas pouco estudados são: GPR55, CB/mDA-R₂, CB₁-CB₁-splening alternativo^{2,19,21}.

7. Distribuição dos endocanabinoides no sistema nervoso central

O sistema de endocanabinoides é amplamente distribuído por todo sistema nervoso central. A Tabela 1 relaciona a área do sistema nervoso central com os respectivos endocanabinoides descobertos²⁹.

Tabela 1. Distribuição do sistema endocanabinoides pelo sistema nervoso central.

ÁREA	FUNÇÃO	ENDOCANABINOIDES
Retina	Visão	CB ₁ ; FLCβ-DAG; FAAH
Neocórtex	Somatosensor e somatomotor	CB ₁ ; NAPE-PLD; DAGLα; FAAH
Bulbo olfativo	Olfato	CB ₁ ; NAPE-PLD; DAGLα; DAGLβ; FAAH
Hipocampo	Memória e atenção	CB ₁ ; NAPE-PLD; DAGLα; FAAH
Amígdala	Memória emocional	CB ₁ ; NAPE-PLD; DAGLα; FAAH
Estriado dorsal	Comportamento e locomotor	CB ₁ ; NAPE-PLD; DAGLα; FAAH
Estriado ventral e accumbens		CB ₁ ; DAGLα; FAAH; MAGL
Estriado medial		CB ₁ ; NAPE-PLD; FAAH
Estriado caudal		CB ₁

Córtex cerebelar	Coordenação motora, tônus e equilíbrio	CB ₁ ; NAPE-PLD; DAGL α ; DAGL β ; FAAH; MAGL
Núcleos cerebelares		CB ₁ ; NAPE-PLD; DAGL β ; FAAH; MAGL
Diencefalo: Tálamo	Sono e consciência	CB ₁ ; NAPE-PLD; FAAH; MAGL
Hipotálamo	Fome e temperatura	CB ₁ ; NAPE-PLD
Mesencéfalo: Substância Nigra	Via dopaminérgica: prazer	CB ₁ ; FAAH
Mesencéfalo: Tegmental ventral		CB ₁ ; DAGL α ; FAAH
Mesencéfalo: Substância cinzenta pariaquedutal	Modulação da dor	CB ₁ ; DAGL α ; FAAH
Rombencéfalo	Movimento, sensação, ouvido e intermediário	CB ₁ ; DAGL α ; DAGL β
Medula espinal	Transmissão da dor	CB ₁ ; DAGL α ; FAAH

Como base na distribuição dos receptores de endocanabinoides, considera-se o uso de derivados canabinoides seguros, apesar de causar sonolência e confusão (com possível euforia e alucinações) por afetar as áreas relacionadas à atenção, visão, somatossensorial e coordenação motora, não afeta as áreas respiratória ou cardiovascular, não trazendo ameaça à vida na superdosagem. Há interesses em produzir medicamentos que possam atuar na modulação da dor, em vista que há receptores endocanabinoides na substância cinzenta pariaquedutal. Um efeito adverso que possa ser explorado é a atuação no centro da fome do hipotálamo, produzindo medicamentos que inibem a fome (obesidade) ou favorece ganho de peso (anorexia, HIV, neoplasias malignas, doenças crônicas). A ação do hipocampo justifica o comprometimento da memória de curto prazo e aprendizagem, principal característica aversiva do uso da *Cannabis*. Em roedores, o THC produziu efeitos teratogênicos e mutagênicos, tendo sido relatada em seres humanos lesões cromossômicas em leucócitos circulantes. A síndrome de abstinência é similar ao etanol e opióides (náusea, agitação, irritabilidade, confusão, taquicardia e sudorese), mas não produz ânsia compulsiva em consumir a droga. A justificativa da dependência se dá, provavelmente, a ação nas vias dopaminérgias do mesencéfalo, produzindo sensação de prazer e bem-estar. Com este perfil, há discussão se a *Cannabis* é uma droga viciante, pois apresenta dependência física e psicológica em menor grau e, principalmente, em pacientes persistentes ⁵.

8. Aspectos farmacológicos

Acredita-se que os medicamentos que possam interferir no sistema de endocanabinoides possam ampliar a visão terapêutica da farmacologia. Com isso, as possibilidades de interferir neste sistema possa ser por meio da ação direta aos receptores, ação indireta (inibindo enzimas de degradação e recaptura) ou bloqueando os receptores. A Tabela 2 relaciona o mecanismo de ação e o interesse clínico.

Tabela 2. Mecanismo de ação e interesses clínicos de canabinoides sintéticos. Tabela adaptada².

MECANISMO DE AÇÃO	INTERESSE CLÍNICO	OBSERVAÇÃO
Agonista CB₁ Agonista CB₁/CB₂	Ansiedade Estimular apetite Antiemese Analgesia	Produz efeitos aversivos característicos dos canabinoides (sonolência, amnésia)
Agonista CB₂	Analgesia	Evita ativação de CB ₁
Agonista TRPV-1	Analgesia periférica	Ansiedade
Inibidores de recaptção de endocanabinoides Inibidores de FAAH	Ansiedade Potencializa ações da anandamida	Alvo impreciso Ativação do TRPV-1 Menores efeitos colaterais em CB ₁
Inibidores de FAAH/TRPV-1	Ansiedade	Não redirecionamento dos endocanabinoides a TRPV-1
Inibidores de MAGL	Potencializa ações do 2-AG	Efeitos adversos semelhantes aos agonistas CB ₁ , mas em menor escala
Antagonista CB₁	Redução de peso Tratamento da adição	Indução a depressão e ansiedade com risco de suicídio
Antagonista TRPV-1	Ansiedade	Direciona os endocanabinoides ao CB ₁

9. Aplicações terapêuticas

O uso dos medicamentos que interferem no sistema canabinoide ainda é controverso e necessita de mais estudos para ter eficácia e principalmente segurança da atuação deste sistema. A Tabela 3 relaciona alguns estudos já realizados com possíveis justificativa dos resultados para determinadas condições patológicas.

Tabela 3. Aplicações químicas dos endocanabinoides e seus mecanismo de ação.

APLICAÇÃO TERAPÊUTICA	RESULTADO	REFERÊNCIA
Esclerose múltipla	Agonista CB ₂ diminui tremor e espasticidade	30,31,32,33
Epilepsia	Agonista CB ₁ modulam a excitabilidade; os endocanabinoides previnem contra excitotoxicidade	30, ,33, 34,35
Autismo	Alterações no GPR55 (córtex pré-frontal e hipocampo) e elevação de FAAH, anadamida no hipocampo	30,36
Esquizofrenia	Redução de CB ₁ ; elevação de 2-AG como adaptação a elevação glutamatérgica	30,36-41
Parkinson	Alta expressão nos gânglios de base no controle do movimento	30,33,42, 43
Alzheimer	Expressão elevada de FAAH e CB ₂ nas células da glia em placas A β de alta densidade	30,33,44
Huntington	Diminuição de receptores CB ₁ proporcional a progressão da doença	30,33,45,46
Êmese	Agonistas de CB ₁ diminui a êmese na quimioterapia	33,47
Dor	Receptores CB ₁ , CB ₂ e TRPV-1 atuantes na modulação da dor neuropática e inflamatória	32,33,48-55
Síndrome de Tourette	Redução do comportamento impulsivo, compulsivo e involuntário (<i>tics</i>)	33,55,56
Estresse Pós-Traumático	Diminuição de endocanabinoides e da resposta em CB ₁ no centro do medo	33,36,57-60

Ansiedade	Ativação do sistema límbico e paralímbico produzindo efeito ansiolítico	33,36,61
Depressão	CB ₁ deficiente, causando déficit na memória, cognição e aprendizagem.	36,53,62
Câncer de cérebro	CB ₁ e CB ₂ superexpresso em glioblastomas e a ativação induz apoptose.	33,63-67
Câncer de próstata e fígado	Superexpressão dos receptores CB ₁ e CB ₂ com ativação como anti-proliferativa	33,68-71
Dependência de álcool ou opioides	Controle da compulsão ao uso de droga	33,72-74
Glaucoma	Vasodilatador ocular, diminuindo a pressão intraocular	33,75-77
Sistema cardiovascular	CB ₁ : vasodilatação, diminuição da contratilidade e pró-inflamatório (mediadores, migração celular e fibrose CB ₂ : Antiinflamatório	78
Gravidez	Sistema endocanabinoide mantém equilíbrio para implantação e diferenciação do embrião, fase placentária. Expressão alterada: alteração na fertilidade, gravidez ectópica e abortos espontâneos	79-81
Sistema reprodutor masculino	Diminuição de espermatozoide e testosterona pelo eixo hipotálamo-adenohipófise	82
Sistema reprodutor feminino	Supressão do eixo hipotálamo-adenohipófise-ovariano com diminuição da fertilidade (interrupção de GnRH, elevação de	83-85

	estrogênio e diminuição de progesterona em ciclos anovulatórios; motivação sexual (em ratas)	
Trato gastrointestinal	Contribuem para a manutenção imunológica, motilidade e secreção.	86
Obesidade	Antagonista CB ₁ inibe o apetite a nível hipotalâmico	87,88
Microbiota	Ainda falta estudos mais concretos, mas há correlação entre a inflamação mediada pelos endocanabinoides e a microbiota intestinal	89

10. Considerações finais

O sistema de endocanabinoides ainda necessita de maior exploração, para que se possa elucidar e compreender as possíveis consequências de sua manipulação farmacológica. É notável que as implicações legais retardem o desenvolvimento da pesquisa tanto da *Cannabis* quanto de seus derivados canabinoides (seja análogos endógenos ou sintéticos)⁸³, em vista de que já notável a importância de novos medicamentos em diversos sistemas do organismo. Com isso, acredita-se que quando houver avanços no setor público e legal, as pesquisas relacionadas ao sistema canabinoide será maior explorado e haverá expansão no setor terapêutico e de pesquisa. Portanto, com o presente trabalho, foi possível elucidar os mecanismos do sistema canabinoide, bem como toda a trajetória histórica da maconha no Brasil e a descoberta de seus derivados, tal qual as aplicações clínicas já conhecidas e algumas possíveis aplicações futuras, deixando notável a necessidade de maiores explicações tanto de seus mecanismo e aplicações fisiológicas e novos medicamentos desenvolvidos a partir de fitocanabinoides que abordem este sistema^{90,91}.

Referências

1. Zuardi A. History of cannabis as a medicine: a review. Rev Bras Psiquiatr. 2006;28(2):153-157. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>
2. Saito V, Wotjak C, Moreira F. Exploração farmacológica do sistema de endocanabinoides: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? Rev.

- Bras. Psiquia. 2010;32 Suppl 1:7-14. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462010000500004>
3. Carlini E. A história da maconha no Brasil. J. Bras. Psiquia. 2006;55(4):314-317. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0047-20852006000400008>
 4. Devane W. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Mol Pharmacol. 1988;34(5):605-613.
 5. Rang & Dale. Farmacologia. Tradução de Gea Consultoria Editorial. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
 6. Mechoulam R. Marihuana chemistry. Science 1970;168(936):1159-1166. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.168.3936.1159>
 7. Ministério Das Relações Exteriores – Comissão Nacional de Fiscalização de entorpecentes. Cannabis brasileira (pequenas anotações) – Publicação nº 1. Rio de Janeiro: Eds. Batista de Souza & Cia., 1959.
 8. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science 1992;258:1946–1949. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1470919>
 9. Caiera VL, Musial D, Silva, F. Uma abordagem sobre o rimonabanto e sua ação anti-obesidade especialmente visceral. ResearchGate (Online). 2011 [Acesso em 21 jul 2019]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/273440523_UMA_ABORDAGEM_SOBRE_O_RIMONABANTO_E_SUA_ACAO_ANTI-OBESIDADE_ESPECIALMENTE_NA_VISCERAL.
 10. Villa R, Perassolo M, Suyenaga E. Rimonabanto: um fármaco antiobesidade? Revista Conhecimento Online. 2015;1:119-131.
 11. Anvisa, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista Oficial de Fármacos inclui Cannabis. Portal da Anvisa, 2017 [Acesso em 19 jul 2019] Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3401316&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=lista-oficial-de-farmacos-inclui-cannabis-&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dmaconha%26_3

_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true.

12. Brasil, Resolução RDC nº 327 de 9 de dezembro de 2019. Aprova procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, 11 de dezembro de 2019., Seção I: p. 197.
13. Brasil, Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União, 31 de dez. de 1998., Seção I.
14. Elphick M, Egertova M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001;356:381-408. <https://doi.org/10.1098/rstb.2000.0787>
15. Piomelli, D. The endogenous cannabinoid system and the treatment of marijuana dependence. *Neuropharmacology.* 2004;47 Suppl 1:359-367. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.07.018>
16. Mackie K. Mechanisms of CB1 receptor signaling: endocannabinoid modulation of synaptic strength. *Int J Obes (Lond).* 2006;30 Suppl 1:19-23. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803273>
17. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev.* 2009;89(1):309-380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2008>
18. Lovinger D. Presynaptic modulation by endocannabinoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;184:435-77. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74805-2_14
19. De Petrocellis L, Di Marzo V. An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(1):1-15. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.10.013>
20. Wang J, Ueda N. Biology of endocannabinoid synthesis system. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2009;89:112-119. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2008.12.002>
21. Costa JL, Maia LO, Orlandi-Mattos P, Villares JC, Esteves MA. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. *J. Bras. Psiquiatr.* 2011;60(2):111-122. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000200006>
22. Mackie, K. From active ingredients to the discovery of the targets: the cannabinoid receptors. *Chem Biodivers.* 2007;4(8):1693-1706. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790148>
23. Hazekamp A. Medicinal use of Cannabis: a review. Leiden, The Netherlands: Leiden University, Department of Plant Metabolomics; 2008.
24. Svizenska I, Dubovy P, Sulcova A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures: a short

- review. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;90(4):501-511.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.05.010>
25. Breivogel C, Sim-Selley L. Basic neuroanatomy and neuropharmacology of cannabinoids. *Int Rev Psychiatry.* 2009;21:(2):113-121. DOI: <https://doi.org/10.1080/09540260902782760>
26. Ibsen M, Connor M, Glass M. Cannabinoid CB1 and CB2 receptor signaling and bias. *Cannabis and Cannabinoid Research.* 2017;21:48-60.
<https://doi.org/10.1089/can.2016.0037>
27. Morales P, Hernandez-Folgado L, Goya P, Jagerovic N. Cannabinoid receptor 2 (CB2) agonists and antagonists: a patent update. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2016:843-856. <https://doi.org/10.1080/13543776.2016.1193157>
28. Mukhopadhyay P, Baggelaar M, Erdelyi K, Cao Z, Cinar R, Fezza F, et al. The novel, orally available and peripherally restricted selective cannabinoid CB2 receptor agonist LEI-101 prevents cisplatin-induced nephrotoxicity. *Br J Pharmacol.* 2016;173:446–458.
<https://doi.org/10.1111/bph.13338>
29. Turcotte C, Blanchet MR, Laviolette M, Flamand N. The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73:4449–4470.
<https://doi.org/10.1007/s00018-016-2300-4>
30. Hu S, Mackie K. Distribution of the endocannabinoid system in the central nervous system. In: PERTWEE, R. (ed.) *Endocannabinoids. Handbook of Experimental Pharmacology.* 2015; 231:59-93. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_3
31. Baker D, Pryce G, Croxfor JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature.* 2000;404:84–87.
<https://doi.org/10.1038/35003583>.
32. Katchan V, David P, Shoenfeld, Y. Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. In: *Autoimmunity reviews.* Elsevier 2016;15:513-518.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.02.008>
33. Fraguas-Sanchez A, Torres-Suarez A. Medical use of cannabinoids. *Drugs.* 2018;78(16):1665-1703. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0996-1>
34. Devinsky O, Cross H, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2011–20.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>.
35. De Caro C, Leo A, Citraro R, De Sarro C, Russo R, Calignano A, et al. The potential role of cannabinoids in epilepsy treatment, *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2017;17(11):1069-1079. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1373019>
36. Rubino T, Zamberletti E, Parolaro D. Endocannabinoids and mental disorders. In: PERTWEE, R. (ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2015;231:261-283.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_9

37. Melis M, Pistis M, Perra S, Muntoni AL, Pillolla G, Gessa GL. Endocannabinoids mediate presynaptic inhibition of glutamatergic transmission in rat ventral tegmental area dopamine neurons through activation of CB1 receptors. *J Neurosci.* 2004;24(1):53–62. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4503-03.2004>
38. Malone DT, Kearn CS, Chongue L, Mackie K, Taylor DA. Effect of social isolation on CB1 and D2 receptor and fatty acid amide hydrolase expression in rats. *Neuroscience.* 2008;152(1):265–272. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.10.043>
39. Katona I, Urbán GM, Wallace M, Ledent C, Kwang-Mook J, Piomelli D, et al. Molecular composition of the endocannabinoid system at glutamatergic synapses. *J Neurosci.* 2006;26(21):5628–5637. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0309-06.2006>
40. Vigano D, Guidali C, Petrosino S, Realini N, Rubino T, Di Marzo V, et al. Involvement of the endocannabinoid system in phencyclidine-induced cognitive deficits modelling schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:599–614. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009371>
41. Fakhoury M. Role of the endocannabinoid System in the pathophysiology of schizophrenia. *Mol neurobiol.* 2016. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9697-5>
42. Bassi MS, Sancesario A, Morace R, Centonze D, Iezzi E. Cannabinoids in Parkinson's disease. *Cannabis and Cannabinoid Research.* 2017;21:21-29. <https://doi.org/10.1089/can.2017.0002>
43. Basvarajappa BS, Shivakumar M, Joshi V, Subbana S. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J Neurochem.* 2017;142(5):624–648. <https://doi.org/10.1111/jnc.14098>
44. Benito C, Núñez E, Tólon RM, Carrier EJ, Rábano A, Hillard CJ, et al. Cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are selectively overexpressed in neuritic plaque-associated glia in Alzheimer's disease brains. *J Neurosci.* 2003;23(35):11136-41. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-35-11136.2003>
45. Glass M, Faull R, Dragunow M. Loss of cannabinoid receptors in the substantia nigra in Huntington's disease. *Neuroscience.* 1993;56(3):523–7. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90352-G](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90352-G).
46. Richfield E, Herkenham M. Selective vulnerability in Huntington's disease: preferential loss of cannabinoid receptors in lateral globus pallidus. *Ann Neurol.* 1994;36(4):577–84. <https://doi.org/10.1002/ana.410360406>
47. Darmani N. Delta(9)-tetrahydrocannabinol and synthetic cannabinoids prevent emesis produced by the cannabinoid CB(1) receptor antagonist/inverse agonist SR 141716A. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24(2):198–203. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00197-4](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00197-4)

48. Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, Piomelli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature*. 1998;394:277–281. <https://doi.org/10.1038/28393>.
49. Jayamanne A, Greenwood R, Mitchell VA, Aslan S, Piomelli D, Vaughan CW. Actions of the FAAH inhibitor URB597 in neuropathic and inflammatory chronic pain models. *Br J Pharmacol*. 2006;147(3):281–8. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706510>
50. Guindon J, Desroches J, Beaulieu P. The antinociceptive effects of intraplantar injections of 2-arachidonoyl glycerol are mediated by cannabinoid CB2 receptors. *Br J Pharmacol*. 2007;150(6):693–701. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706990>
51. Starowicz K, Makuch W, Osikowicz M, Piscitelli F, Petrosino S, Di Marzo V, et al. Spinal anandamide produces analgesia in neuropathic rats: possible CB(1)- and TRPV1-mediated mechanisms. *Neuropharmacology*. 2012;62(4):1746–55. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.11.021>.
52. Burston J, Woodhams S. Endocannabinoid system and pain: an introduction. *Proceedings of the nutrition society*. 2014;73:106-17. <https://doi.org/10.1017/S0029665113003650>
53. Donvito G, Nass SR, Wilkerson JL, Curry ZA, Schurman LD, Kinsey SG, et al. The Endogenous Cannabinoid System: A Budding Source of Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain, *Neuropsychopharmacology*, 2018;43:52-79. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.204>.
54. Sandyk R, Awerbuch G. Marijuana and Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 1988;8(6):444–5. <https://doi.org/10.1097/00004714-198812000-00021>.
55. Trainor D, Evans L, Bird R. Severe motor and vocal tics controlled with Sativex®. *Australas Psychiatry*. 2016;24(6):541–4. <https://doi.org/10.1177/1039856216663737>
56. Ashton C, Moore P. Endocannabinoid system dysfunction in mood and related disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124:250–61. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01687.x>
57. Neumeister A, Normandin MD, Pietrzak RH, Piomelli D, Zheng MQ, Gujarró-Anton A, et al. Elevated brain cannabinoid CB1 receptor availability in post-traumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Mol Psychiatry*. 2013;18:1034–40. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.61>.
58. Korem N, Zer-Aviv TM, Ganon-Elazar E, Abush H, Akirav I. Targeting the endocannabinoid system to treat anxiety-related disorders. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2015;27(3):193-202. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0058>
59. Mizrahi Zer-Aviv T, Segev A, Akirav I. Cannabinoids and post-traumatic stress disorder: clinical and preclinical evidence for treatment and prevention. *Behav Pharmacol*. 2016;27(7):561–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000253>
60. Martin-Santos R, Fagundo Ab, Crippa Ja, Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, et al. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med*. 2010;40(3):383-98. <https://doi.org/10.1017/S0033291709990729>

61. Huang W-J, Chen W-W, Zhuang X. Endocannabinoid system: Role in depression reward and pain control (review). *Molecular Medicine Reports*. 2016;14:2899-2903. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5585>
62. Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, et al. Distinct effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(1):95–105. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.519>
63. Sánchez C, De Ceballos ML, Gomez del Pulgar T, Rueda D, Corbacho C, Velasco G, et al. Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB(2) cannabinoid receptor. *Cancer Res*. 2001;61(15):5784–5789.
64. Ellert-Miklaszewska A, Grajkowska W, Gabrusiewicz K, Kaminska B, Konarska L. Distinctive pattern of cannabinoid receptor type II (CB2) expression in adult and pediatric brain tumors. *Brain Res*. 2007;1137(1):161–9. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.12.060>.
65. Schley M, Ständer S, Kerner J, Vajkoczy P, Schüpfer G, Dusch M, et al. Predominant CB2 receptor expression in endothelial cells of glioblastoma in humans. *Brain Res Bull*. 2009;79(5):333–7. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.01.011>
66. Wu X, Han L, Zhang X, Li L, Jiang C, Qiu Y, et al. Alteration of endocannabinoid system in human gliomas. *J Neurochem*. 2012;120(5):842–9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07625.x>
67. Bogdanovic V, Mrdjanovic J, Borisev I. A review of the therapeutic antitumor potential of cannabinoids. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2017;23(11):831-836.
68. Sarfaraz S, Afaq F, Adhami VM, Mukhtar H. Cannabinoid receptor as a novel target for the treatment of prostate cancer. *Cancer Res*. 2005;65(5):1635–1641. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3410>
69. Orellana-Serradell O, Poblete CE, Sanchez C, Castellón EA, Gallegos I, Huidoro C, et al. Proapoptotic effect of endocannabinoids in prostate cancer cells. *Oncol Rep*. 2015;33(4):1599–1608. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3746>
70. Suk K-T, Mederacke I, Gwak G-Y, Cho SW, Adeyemi A, Friedman R, et al. Opposite roles of cannabinoid receptors 1 and 2 in hepatocarcinogenesis. *Gut*. 2016;65(10):1721–32. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310212>.
71. Gallate J, Mallet P, Mcgregor I. Combined low dose treatment with opioid and cannabinoid receptor antagonists synergistically reduces the motivation to consume alcohol in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;173:210–6. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1694-5>
72. Mitirattanakul S, López-Váldes HE, Liang J, Matsuka Y, Mackie K, Faull KF, et al. Bidirectional alterations of hippocampal cannabinoid 1 receptors and their endogenous

- ligands in a rat model of alcohol withdrawal and dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(5):855–67. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00366.x>
73. Femenia T, Garcia-Gutierrez M, Manzanares J. CB1 receptor blockade decreases ethanol intake and associated neurochemical changes in fawn-hooded rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010;34(1):131–141. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01074.x>
74. Dennis M, Babor TF, Roebuck MC, Donaldson J. Changing the focus: the case for recognizing and treating Cannabis use disorders. *Addiction.* 2002;97 Suppl 1:4-15. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.97.s01.10.x>
75. Fattore L, Fadda P, Spano MS, Pistis M, Fratta W. Neurobiological mechanisms of cannabinoid addiction. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;286 Suppl.1:97-107. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.02.006>
76. Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC, Anduze AL, Gelbart SS. Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology.* 1980;87(3):222–8. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(80\)35258-5](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(80)35258-5)
77. Panahi Y, Manayi A, Nikan M, Vazirian M. The arguments for and against cannabinoids application in glaucomatous retinopathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2017;86:620-627. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.106>
78. Ho W, Kelly M. Chapter ten: Cannabinoids in the Cardiovascular System. In: KENDALL, D.; ALEXANDER, S (ed.). *Cannabinoid Pharmacology.* 2017;80:329-36. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.05.002>
79. Paria B, Das S, Dey, S. The preimplantation mouse embryo is a target for cannabinoid ligand-receptor signaling. *PNAS.* 1995;92:9460–4. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.21.9460>
80. Sun X, Xie H, Yang J, Wang H, Bradshaw HB, Dey SK. Endocannabinoid signaling directs differentiation of trophoblast cell lineages and placentation. *PNAS.* 2010;107:16887–92. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010892107>
81. Correa F, Wolfson ML, Valchi P, Aisemberg J, Franchi AM. Endocannabinoid system and pregnancy. *Reproduction.* 2016;52(6):191-200. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0167>
82. Whan LB, West MC, McClure N, Lewis SE. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro. *Fertility and Sterility* 2006;85(3):653–660. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.08.027>
83. Mani S, Mitchell A, O'malley B. Progesterone receptor and dopamine receptors are required in delta 9-tetrahydrocannabinol modulation of sexual receptivity in female rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(3):1249-54. <https://doi.org/10.1073/pnas.031563998>
84. Lopez H, Webb S, Nash S. Cannabinoid receptor antagonism increases female sexual motivation. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009;92(1):17-24. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.10.004>

85. Brents L. Marijuana, the endocannabinoid system and the female reproductive system. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2016;89:179-191.
86. Lee Y, Jo J, Chung HY, Pothoulakis C, Im E. Endocannabinoids in the gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016;311:G655-G666. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00294.2015>
87. Richey J, Woolcott O. Re-visiting the endocannabinoid system and its therapeutic potential in obesity and associated diases. *Curr. Diab. Rep.* 2017;17(99):5-7. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0924-x>
88. de Godoy-Matos AF, Guedes EP, de Souza LL, Valério CM. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):390-399. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200025>
89. Cani P, Plover H, Van Hul M, Geurts L, Delzenne NM, Druat C, et al. Endocannabinoids – at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(3):133-43. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.211>
90. Mills B, Yepes A, Nugent K. Synthetic Cannabinoids. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2015;350(1):59-62. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000466>
91. Turner SE, Williams CM, Iversen L, Whalley BJ. Molecular pharmacology of phytocannabinoids. In: KINGHORN, A. et al. (eds.) *Phytocannabinoids. Progress in the chemistry of organic natural products*. 2017;103:61-101. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_3