

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CANABINÓIDES E O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE: UMA NOVA ERA NA TERAPÊUTICA? CONHECIMENTOS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Trabalho submetido por
Mathilde Lisboa

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Junho de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CANABINÓIDES E O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE: UMA NOVA ERA NA TERAPÊUTICA? CONHECIMENTOS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Trabalho submetido por
Mathilde Lisbona
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Véronique Sena

Junho de 2025

Agradecimentos

Gostaria de expressar a minha profunda gratidão a todas as pessoas que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho de tese.

Em primeiro lugar, agradeço calorosamente à minha orientadora de tese, Prof. Doutora Véronique Sena, pela sua disponibilidade, pelos conselhos valiosos, pela exigência aliada à benevolência e pela confiança ao longo de todo este percurso. A sua experiência e apoio foram essenciais para a elaboração deste trabalho.

Agradeço a toda a equipa pedagógica e administrativa da Cooperativa de Ensino Superior Egas Moniz, pela qualidade do ensino proporcionado ao longo destes anos de formação académica.

Agradeço em especial aos meus professores e orientadores pela sua disponibilidade, rigor e pelos preciosos conselhos que me permitiram concluir com sucesso os cinco anos de estudos.

Um agradecimento enorme à minha família, em particular aos meus pais, ao meu irmão e à minha cunhada, pelo amor incondicional, pela paciência e pelo apoio constante, mesmo nos momentos de dúvida.

Por fim, agradeço aos meus amigos os de sempre, os que conheci pelo caminho e os que se tornaram família pela sua presença, pelo humor salvador e pelo apoio inabalável. Foram vocês que me sustentaram até ao fim.

Resumo:

A descoberta do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) como o principal componente psicoativo da canábis (marijuana), a clonagem dos recetores canabinóides CB1R e CB2R e a identificação dos endocanabinóides (mediadores lipídicos) como seus ligandos endógenos estimularam uma investigação aprofundada sobre o papel do sistema canabinóide na regulação sináptica do SNC. Além disso, os canabinóides também modulam as vias de transdução de sinal e exercem efeitos profundos em locais periféricos e têm um papel central na manutenção da homeostasia. Estão envolvidos na regulação da dor, da inflamação, do apetite, do sono, do humor, da cognição, das emoções e adição e na regulação endócrina e metabólica, entre outras. O conhecimento deste sistema levou à exploração da utilização da canábis em múltiplas condições patológicas periféricas e centrais onde as opções terapêuticas continuam limitadas.

Abstract:

The discovery of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) as the main psychoactive component of cannabis (marijuana), the cloning of the cannabinoid receptors CB1R and CB2R, and the identification of endocannabinoids (lipid mediators) as their endogenous ligands have stimulated in-depth research into the role of the cannabinoid system in synaptic regulation of the CNS. In addition, cannabinoids also modulate signal transduction pathways and exert profound effects at peripheral sites. They are involved in the regulation of pain, inflammation, appetite, sleep, mood, cognition, emotions and addiction and in endocrine and metabolic regulation, among others. Knowledge of this system has led to the exploration of the use of cannabis in multiple peripheral and central pathological conditions where therapeutic options remain limited.

Résumé:

La découverte du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) comme principal composant psychoactif du cannabis (marijuana), le clonage des récepteurs cannabinoïdes CB1R et CB2R et l'identification des endocannabinoïdes (médiateurs lipidiques) comme leurs ligands endogènes ont stimulé des recherches approfondies sur le rôle du système cannabinoïde dans la régulation synaptique du SNC. En outre, les cannabinoïdes modulent également les voies de transduction du signal et exercent des effets profonds sur les sites périphériques. Ils sont impliqués dans la régulation de la douleur, de l'inflammation, de l'appétit, du sommeil, de l'humeur, de la cognition, des émotions et de la dépendance, ainsi que dans la régulation endocrinienne et métabolique, entre autres. La connaissance de ce système a conduit à l'exploration de l'utilisation du cannabis dans de multiples conditions pathologiques périphériques et centrales où les options thérapeutiques restent limitées.

Índice:

Resumo:	1
Abstract:	2
Résumé:	3
Índice das tabelas:	7
Índice das figuras:	7
Lista de abreviaturas:	8
Introdução	10
I: Sistema endocanabinóide	11
1.1 Sinalização mediada por endocanabinóides:	11
1.1.1 Descoberta dos recetores CB1 e CB2:	11
1.1.1.1 História da descoberta:	11
1.1.1.2 Os recetores CB1 e CB2	12
1.1.1.3 Funcionalidade dos recetores CB1 e CB2	12
1.1.2 Os endocanabinóides	13
1.1.2.1 Síntese e metabolismo dos endocanabinóides	13
1.1.2.2 Fatty acid amide hydrolase	15
1.1.2.3 Monoacilglicerol lípase (MAGL)	15
1.1.2.4 Papel da AEA e do 2-AG no SNC	15
1.1.2.5 Papel dos endocanabinóides no sistema nervoso periférico	16
1.1.2.6 Propriedades neuroprotectoras	17
1.2 Papel no SNP e SNC	17
1.2.1 Papel na regulação da homeostase	17
1.2.1.1 Funções do sistema endocanabinóide na regulação da homeostase da glicose	17
1.2.1.2 Papel do sistema endocanabinóide na homeostase energética e na etiopatologia dos distúrbios metabólicos	18
1.2.1.3 Papel do sistema endocanabinóide na homeostase intestinal	20
1.2.2 Modulação da dor, do stress, e das respostas imunitárias	21
1.2.2.1 O sistema endocanabinóide e a modulação da dor	21
1.2.2.2 O sistema endocanabinóide e a modulação do stress	22
1.2.2.3 O sistema endocanabinóide e a modulação da resposta imunitária	24
1.2.3 Impacto nas funções cognitivas, as emoções e a memória	25

1.2.3.1	Impacto do sistema endocanabinóide nas funções cognitivas	25
1.2.3.2	Impacto do sistema endocanabinóide nas emoções	27
1.2.3.3	Impacto do SEC na memória	29
II: Efeitos do canábis e dos canabinóides na saúde:.....		31
2.1	Efeitos tóxicos e perturbações relacionadas com o consumo de canábis	31
2.1.1	Efeitos agudos, crónicos e tóxicos na saúde física	31
2.1.1.1	Efeitos agudos.....	31
2.1.1.2	Efeitos crónicos	31
2.1.1.3	Toxicidade associada ao consumo do canábis	32
2.1.1.4	Mecanismos de dependência	32
2.1.2	Efeito no cancro e nas doenças cardiovasculares	33
2.1.2.1	Efeitos negativos potenciais sobre o cancro, risco carcinogénico direto	33
2.1.2.2	Fator de risco patogénico indireto	34
2.1.2.3	Contaminantes potencialmente cancerígenas	34
2.1.3	Perturbações mentais	34
2.1.3.1	Ansiedade.....	35
2.1.3.2	Depressão.....	36
2.1.3.3	Esquizofrenia e psicose	37
2.2	Efeitos endócrinos e metabólicos	37
2.2.1	Interferência hormonal:	38
2.2.1.1	Influência dos canabinóides no HHS.....	38
2.2.1.2	Efeitos sobre a prolactina	38
2.2.1.3	Impacto na função da tiroide	39
2.2.1.4	Canabinóides e fertilidade	39
2.2.1.4.1	Efeitos na fertilidade masculina	39
2.2.1.4.2	Efeitos na fertilidade feminina	40
2.2.2	Influência no metabolismo:	41
2.2.2.1	O SEC e a regulação do apetite	41
2.2.2.2	Interação com neurotransmissores e regulação metabólica.....	41
2.2.2.3	Canábis e regulação da glicemia	42
2.2.2.4.1	Efeitos do CBD na regulação da glicose	42
2.2.2.4.2	Associações entre o uso de canábis e a resistência à insulina	42

2.3 Efeitos sobre o sono e ritmo circadiano:	43
2.3.1 Sono e ritmo circadiano:	43
2.3.2 Efeitos do THC na arquitetura do sono	43
2.3.3 Efeitos do CBD na arquitetura do sono	44
III : Tratamentos atuais com canábis e estratégias terapêuticas futuras	45
3.1 Gestão da dor	45
3.1.1 Utilização de canabinóides para aliviar a dor neuropática crónica	45
3.1.2 Medicamentos elaborados no tratamento da dor a partir de canábis e perspetivas de melhoria:	47
3.2 Esclerose múltipla.....	48
3.3 Perturbações neurológica e psiquiátrica	50
3.3.1 Epilepsia	50
3.3.2 Autismo:.....	51
3.3.3 Ansiedade:	51
3.3.4 Sono:	52
3.4 Cancro.....	52
3.4.1 Náusea e vômitos.....	53
3.4.2 Potencial efeito anti proliferativo	54
3.5 Doença de Parkinson	54
3.6 Doença de Huntington	55
3.7 Doença inflamatória intestinal.....	55
3.8 Saúde feminina	56
3.9 Outros canabinóides	57
3.9.1 Ácido Ajulémico (AjA)	57
3.9.2 Cannabinor.....	57
Conclusão	58
Bibliografia	59

Índice das tabelas:

Tabela 1: Terminologia e definição	11
Tabela 2: Resultados do estudo " Marijuana use and serum testosterone concentrations among U.S. males", 2017	40
Tabela 3: Sintomas, distribuição e nível de força na EM	49
Tabela 4: Tratamentos dos sintomas gástricos no cancro	53

Índice das figuras:

Figura 1: 2-AG e AEA, modulação sináptica: síntese, degradação e papel dos recetores canabinóides	14
Figura 2: Fluxo de modulação da dor pelos ECBs e cascata de síntese	22
Figura 3: Evolução das concentrações de THC na resina de cânabis	35
Figura 4: Distribuição dos recetores canabinóides e das enzimas associadas à síntese e degradação dos endocanabinóides nas vias da dor	46

Lista de abreviaturas:

2-AG: 2-araquidonilglicerol
ABHD6: *Alfa/beta-hydrolase domain-containing 6*
ACTH: Hormona adrenocorticotrófica Hormona
AEA: Anandamide
AINE: Anti inflamatório não esteroides
AjA: Acido ajulénico
AV: Adiposidade Visceral
AVP: Vasopressina
AVC: Acidente vascular cerebral
CBD: Canabidiol
CBG: Canabigerol
CBN: Canabinol
CPI: Citocinas Pro-Inflamatórias
CRH: Hormona Libertadora de Corticotrofina
CS: Canabinoide sintético
DA: Doença de Alzheimer
DBI: Disruptores da Barreira Intestinal
DGL: Diacilglicerol lípase
DH: Doença de Huntington
DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crónica
DSI: Depressão sináptica de curta duração
EAM: Enfarte agudo do miocárdio
ECB: Endocanabinoíde
EEG: Electroencefalograma
EM: Esclerose Múltipla
FAAH: *Fatty Acid Amide Hydrolase*
FSH: Hormona folículo-estimulante
GABA: Acido Gama Amino Butírico
HAP: Hidrocarboneto aromático policíclico
HHS: Eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Suprarrenal
IMC: Índice de massa corporal
LH: Hormona luteinizante
LTD: Depressão sináptica de longo prazo
LTP: Potenciação a longo prazo
MAGL: Monoacilglicerol Lipase
MG: Micróglia
MMP: Metaloproteinases Matriciais
nCB: Receptores não CB (non-CB receptors)
NAPE-PLD: N-acil-fosfatidiletanolamina-fosfolipase D
NNH: Number Needed to Harm
NREM: Sono sem movimentos rápidos dos olhos
PPAR: Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

PS: Plasticidade sináptica
REM: Sono com movimentos rápidos dos olhos
RI: Resistência à insulina
SAG: Sn-1-estearoil-2-arachidonil-glicerol
SEC: Sistema Endocanabinóide
SM: Síndrome Metabólico
SNC: Sistema Nervoso Central
SNP: Sistema Nervoso Periférico
SN: Sistema Nervoso
SSPT: Síndrome de Stress Pós-Traumático
TCRS: Transtorno do comportamento do sono REM
THC: Δ^9 -tetraidrocanabinol
THCV: Tetraidrocannabivarina
Tregs: Células T reguladoras
TRP: Transient Receptor Potential
TRPV1: Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1
TSH: Hormona estimuladora da tiroide
T3: Triiodotironina
T4: Tiroxina
VIH: Vírus imunodeficiência humana

Introdução

Ao longo das últimas décadas, tem-se assistido a um interesse crescente pelo potencial terapêutico de compostos derivados da planta *Cannabis sativa* L. e pelo papel que o sistema endocanabinóide pode desempenhar em múltiplos processos fisiológicos e patológicos. Inicialmente associado apenas aos efeitos psicotrópicos do Δ^9 -tetraidrocannabinol, o sistema endocanabinóide revelou-se um sistema complexo e ubiquamente presente no organismo humano, com funções que vão desde a modulação da dor e da inflamação até à regulação do humor, do apetite e do sono.

Os dois principais endocanabinóides do sistema nervoso são o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e a N-araquidonoil etanolamida (também conhecida como anandamida). São mediadores lipídicos que são libertados pelos neurónios pós-sinápticos *on demand*, em resposta à atividade sináptica do elemento pré-sináptico. Funcionam principalmente como mensageiros retrógrados que inibem a libertação de neurotransmissores dos terminais pré-sinápticos (GABA, Glutamato, Dopamina, Serotonina, opioides, etc...) através de recetores CB1 pré-sinápticos. A sinalização endocanabinóide retrógrada participa em vários mecanismos de plasticidade a curto e longo prazo.

O sistema canabinóide constitui assim um potencial alvo terapêutico no tratamento de diversas patologias do sistema nervoso. Contudo, o seu papel no sistema periférico também é relevante. Com a evolução do conhecimento científico, tornou-se evidente que a ativação ou inibição (agonista/antagonista) seletiva dos recetores canabinóides – CB1 e CB2 – bem como a modulação dos níveis de endocanabinóides endógenos via ação sobre as enzimas de síntese e degradação, poderia ter implicações terapêuticas relevantes em diversas áreas da medicina.

Esta monografia pretende explorar o estado atual do conhecimento sobre o sistema endocanabinóides e os canabinóides, abordando os seus efeitos na saúde, os riscos associados ao seu uso, e as perspectivas futuras enquanto estratégia terapêutica em doenças de elevada prevalência e impacto clínico.

Para a realização deste trabalho, foi efetuada uma revisão da literatura científica recorrendo às bases de dados Pubmed, Cochrane library, ScienceDirect, Web of science, Scielo, Google scholar, incluídos artigos em inglês e francês publicados à partir do ano 1974.

Palavras-chave: Sistema Endocanabinóide, Canabinóides, Canábis medicinal, Distúrbios neurológicos, Aplicações terapêuticas.

I: Sistema endocanabinóide

1.1 Sinalização mediada por endocanabinóides:

1.1.1 Descoberta dos recetores CB1 e CB2:

1.1.1.1 História da descoberta:

A descoberta dos recetores canabinóides CB1 e CB2 surgiu diretamente do interesse científico nos efeitos da canábis, particularmente após a caracterização de seu principal componente psicoativo, o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC). Isso levou cientistas a se perguntarem como o THC poderia produzir um impacto tão profundo e diversificado no corpo humano. Nos anos 90, com métodos como o mapeamento de sítios de ligação específicos e técnicas avançadas de clonagem de genes, foram isolados dois recetores específicos para o THC: o recetor CB1, foi o primeiro identificado e encontra-se no sistema nervoso central (SNC). Em 1993, o recetor CB2 foi descoberto e inicialmente classificado como um recetor “periférico” devido à sua fraca presença no SNC e à sua distribuição predominante em células do sistema imunitário ^{1,2}. A identificação dos recetores CB1 e CB2 marcou o início do que é chamado hoje o sistema endocanabinóide (SEC). O SEC é um sistema composto de substâncias químicas endógenas e os seus recetores que regulam funções importantes no corpo. Essas descobertas abriram novas possibilidades de pesquisa sobre os potenciais papéis terapêuticos e fisiológicos dos produtos exógenos e endógenos dos canabinóides ¹.

Tabela 1: Terminologia e definição

Terminology and Definitions (Adapted from Soliman et al., 2019, after modification from Hauser et al., 2018).		
Term	Definition	Examples/typical products
(Herbal) cannabis	The whole plant or parts or material from the plant (eg, flowers, buds, resin, leaves)	<i>Cannabis sativa</i> , hashish
Medical or medicinal cannabis	The term “medical/medicinal cannabis” (or “medical/medicinal marijuana”) is used for cannabis plants, plant material, or full plant extracts used for medical purposes.	Bedrocan, Bedrobinol, tilray 10THC/10CBD
Cannabis-based (or cannabis-derived) medicines	Medicinal cannabis extracts or products with regulatory approval for marketing as a therapeutic with defined and standardized THC and/or CBD content.	Nabiximols (Sativex), dronabinol (Marinol), Epidiolex
Cannabinoids	Cannabinoids are biologically active constituents of cannabis, or synthetic compounds, usually having affinity for and activity at cannabinoid receptors.	THC, CBD, CP55,940, WIN55,212-2, HU210, nabilone
Phytocannabinoid	A cannabinoid found in cannabis plants or purified/extracted from plant material	THC, CBD
Endocannabinoid	An endogenous ligand found in the body of humans and other animals and which has affinity for, and activity at, cannabinoid receptors	Anandamide, 2-AG
Modulators that decrease endocannabinoid system activity	Directly block cannabinoid receptors or reduce signalling indirectly via impeding action of endogenous ligand through actions at a distinct site	Cannabinoid receptor antagonists (rimonabant [SR141716A], AM251, SR144528, AM630), negative allosteric modulators (PSNCBAM-1), DAGL inhibitors (RHC80267)
Modulators that increase or enhance endocannabinoid system activity	In addition to individual phytocannabinoids, cannabis-derived or cannabis-based medicines, and cannabis extracts, other pharmacological approaches under development for manipulation of the endocannabinoid system include selective synthetic cannabinoid receptor agonists, inhibitors of the catabolism (eg, fatty acid amide hydrolase [FAAH] inhibitors), transport (eg, fatty acid-binding protein [FABP] inhibitors) or reuptake of endocannabinoids, or positive allosteric modulators of cannabinoid receptor signalling.	FAAH inhibitors (PF-04457845, URB597, URB937), anandamide transport inhibitors (AM404, VDM11), MGL inhibitors (URB602, JZL184, MJN110), positive allosteric modulators of the CB ₁ receptor (ZCZ011, GAT211)

CBD, cannabidiol; CB₁, cannabinoid type 1; DAGL, diacylglycerol lipase; FABP, fatty acid-binding protein; THC, Δ^9 -tetrahydrocannabinol; 2-AG, 2-arachidonoyl glycerol; MGL, monoacylglycerol lipase.

1.1.1.2 Os recetores CB1 e CB2

Os recetores CB1 e CB2 parecem muito similares, mas não são, têm localizações e funções diferentes.

O recetor CB1 é composto por 472 aminoácidos e apresenta diversas isoformas que permitem a adaptação a diferentes tecidos. O CB1 é mais concentrado em áreas do SNC como o hipocampo, o córtex pré-frontal, o cerebelo e o sistema límbico. São regiões intimamente ligadas à regulação de processos emocionais, cognitivos, sensoriais e motores ². No hipocampo e no córtex pré-frontal, o CB1 atua na modulação da memória e do humor, enquanto no cerebelo, sua atividade está associada à coordenação motora. Contudo no sistema periférico, o CB1 intervém na regulação da motilidade intestinal e influencia a resposta imunológica através de sua interação com as células do sistema imunitário. A expressão do CB1 pode aumentar em patologias, como a obesidade e doenças hepáticas, o que sugere um papel dinâmico na adaptação a mudanças do estado fisiológico.

O recetor CB2 é composto por 360 aminoácidos e apresenta 44% de similaridade com o CB1. O CB2 é expresso em maioria em células imunológicas, macrófagos, células T e microglia (MG). Encontra-se em pequenas quantidades no SNC quando um doente sofre de patologias inflamatórias ou degenerativas e lesões. A presença do CB2 na MG regula os processos de neuroinflamação e neuroprotecção. Pode influenciar a resposta inflamatória em lesões cerebrais ou condições de estresse oxidativo ^{1,2}.

1.1.1.3 Funcionalidade dos recetores CB1 e CB2

A funcionalidade dos recetores CB1 e CB2 no SEC permite regular diversos processos fisiológicos e de mediar respostas a estímulos externos e internos. Ambos os recetores são metabotrópicos, e possuem diferentes vias de sinalização e áreas de influência.

No SNC, o CB1 está presente no terminal pré-sináptico, onde modula a liberação de neurotransmissores com mecanismos de inibição da exocitose. Os endocanabinóides (ECBs) libertados pelo neurónio pós-sináptico vão interagir com os recetores CB1

localizados no terminal pré-sináptico. Induz o fecho de canais de cálcio dependentes de voltagem. Esta redução da entrada de cálcio diminui a exocitose das vesículas sinápticas. Em consequência a quantidade de neurotransmissores libertados diminui. Essa inibição pré-sináptica, resulta na modulação da sinalização sináptica e numa redução dos efeitos no neurónio pós-sináptico. Esse fenómeno é fundamental para a plasticidade sináptica, uma vez que permite ao sistema nervoso (SN) ajustar a intensidade da sinalização neuronal de acordo com as necessidades do organismo. O CB1 está ligado a dois mecanismos de plasticidade. O primeiro é a depressão sináptica de curta duração (DSI) que inibe temporariamente a transmissão sináptica. O segundo é a depressão sináptica de longo prazo (LTD) promove alterações mais duradouras na eficiência sináptica. Esses processos de modulação são envolvidos nos processos como a memória, aprendizagem, controle emocional e a percepção da dor ^{1,2}.

O CB2 é imunomodulador em resposta a estímulos inflamatórios. Nas células do sistema imunitário, o CB2 regula a liberação de citocinas, intervém na resposta imune de forma a minimizar danos aos tecidos em casos de inflamação crónica. Na MG, células do sistema imunitário do SNC, o CB2 confere um efeito neuroprotetor em situações de estresse celular e neuroinflamação. Quando se ativa o CB2, a produção de fatores pró-inflamatórios é reduzida ^{1,2}.

1.1.2 Os endocanabinóides

A anandamide (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG) regulam diversos processos fisiológicos como influenciam o SNC e o sistema nervoso periférico (SNP). Os dois ECBs mencionado pertencem à mesma classe de compostos químicos, denominados N-acil etanolaminas (NAEs). Os ECBs são todos eicosanóides, sintetizados de forma dinâmica e “sob demanda” como resposta a vários sinais neuronais para preservar a homeostase em diversos sistemas do organismo¹.

1.1.2.1 Síntese e metabolismo dos endocanabinóides

Como referido na fig.1, a AEA é sintetizada a partir de um precursor lipídico, a N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE), que é gerada pela transferência de um grupo acil da fosfatidiletanolamina (PE) por ação de uma transacilase. A produção da AEA ocorre através da ação da enzima NAPE-fosfolipase D (NAPE-PLD). Catalisa a conversão de NAPE em AEA. A degradação da AEA é principalmente mediada pela enzima amida hidrolase de ácidos gordos (FAAH), que a hidrolisa em etanolamina e ácido araquidónico. Esse processo enzimático permite um controlo rigoroso da concentração de AEA, limita a duração de sua ação ao tempo necessário para desencadear uma resposta fisiológica específica e evitar uma estimulação prolongada dos recetores CB1 e CB2 ^{1,2}.

O 2-AG é sintetizado a partir de um precursor nomeado sn-1-estearoil-2-arachidonil-glicerol (SAG). Depois a enzima lípase de diacilglicerol (DGL) vai catalisar o SAG e produzir o 2-AG, ao clivar o grupo acil em posição sn-1, e assim produzir o 2-AG. A degradação pode ser feita por monacilglicerol lípase (MAGL) ou por *alfa/beta-hydrolase domain-containing 6* (ABHD6). Assim fica o ácido araquidónico e o glicerol. (ver fig.1)

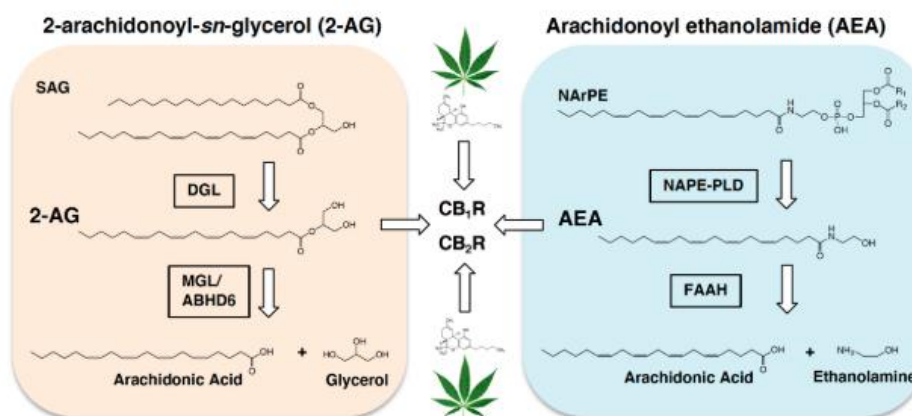


Figura 1: 2-AG e AEA, modulação sináptica: síntese, degradação e papel dos recetores canabinóides

ABHD6: alfa/beta-hydrolase domain-containing 6; AEA: Anandamide; DGL: Diacilglicerol lípase; FAAH: Fatty acide amide hydrolase; MGL: Monoacilglicerol lípase; NarPE: N-arachidonoyl-fosfatidiletanolamina; NAPE-PLD: N-acilfosfatidiletanolamina fosfolipase; SAG: sn-1-estearoil-2-arachidonil-glicerol; 2-AG: 2-arachidonil-sn-glicerol

Os processos de síntese e degradação da AEA e do 2-AG permitem manter níveis ótimos de ECBs e regular de forma precisa as respostas celulares em diferentes contextos, desde a atividade neuronal até à modulação de respostas inflamatórias ^{1,2}.

1.1.2.2 Fatty acid amide hydrolase

A *fatty acid amide hydrolase* (FAAH) é uma hidrolase importante na regulação da sinalização mediada por ECBs para a degradação da AEA. É uma enzima intracelular localizada no retículo endoplasmático de células nervosas e imunológicas. Sua atividade limita a sinalização da AEA e promove a sua degradação em etanolamina e ácido araquidônico após a liberação sináptica. A expressão da FAAH é regulada por fatores fisiológicos e patológicos, como estresse e inflamação. Em situações de estresse oxidativo pode aumentar a atividade da FAAH, o que leva a uma redução dos níveis de AEA. Essa regulação equilibra a sinalização ECBs em condições onde o excesso ou a deficiência de AEA pode estar associado a ansiedade, depressão e dor crônica. Os compostos que bloqueiam a atividade da FAAH aumentam os níveis de AEA, amplifica seus efeitos nos receptores CB1 e CB2 ³.

1.1.2.3 Monoacilglicerol lípase (MAGL)

A MAGL é a principal enzima responsável pela degradação do 2-AG. A localização presináptica da MAGL permite um controle preciso dos níveis de 2-AG para a sinalização. A inibição da MAGL provoca a um aumento significativo nos níveis de 2-AG, o que pode potencializar os efeitos dos canabinóides. O 2-AG apresenta um papel dual na modulação sináptica. Além de inibir a liberação de glutamato em sinapses excitatórias, também pode influenciar sinapses inibitórias mediadas por GABA, depende do contexto fisiológico. A MAGL, ao regular os níveis de 2-AG, tem um efeito indireto na manutenção do equilíbrio entre excitação e inibição no SN. A MAGL também interage com outros sistemas de sinalização como as vias inflamatórias e metabólicas. O ácido araquidônico é um precursor dos eicosanóides (compostos lipídicos com propriedades inflamatórias e imunomoduladoras). A atividade da MAGL não apenas regula a sinalização ECB, mas também influencia processos inflamatórios em nível sistêmico. A inibição da MAGL reduz a produção de prostaglandinas inflamatórias derivadas do ácido araquidônico ³.

1.1.2.4 Papel da AEA e do 2-AG no SNC

No SNC a AEA e o 2-AG alteram a libertação de neurotransmissores com mecanismo de sinalização retrógrada. Este mecanismo de sinalização (via proteína G) intervém na modulação dos sinais excitatórios e inibitórios. Confere então um poder de plasticidade sináptica, essencial para a adaptação e processamento de informações ^{1,2}. Neurotransmissores como o glutamato (neurotransmissor excitatório) e o GABA (neurotransmissor inibitório) são envolvidos neste processo e permitem uma modulação precisa da plasticidade sináptica. A redução da libertação de glutamato resulta numa diminuição da excitação pós-sináptica. A redução do GABA leva a um aumento da excitabilidade no mesmo. Esses efeitos contribuem á DSI e LTD, integrar as informações, desenvolver funções cognitivas como a memória e a aprendizagem em áreas cerebrais como o hipocampo e o córtex ⁴. Os canabinóides podem influenciar a atividade neuronal mesmos quando os recetores CB1 e CB2 não estão expressos (ratinhos Knockout), o que indica que pode estar presente no cérebro outros recetores (non-CB) e moléculas de sinalização. A ativação de recetores como os extensos recetores transientes do potencial do recetor vaniloide 1 (TRPV1) pode modular a perceção da dor e a inflamação, enquanto o GPR55 (é uma proteína G) tem sido implicado na proliferação de células cancerosas. Esta diversidade de recetores contribui para a complexidade da sinalização ECB e conduz a resultados divergentes consoante o contexto celular.

1.1.2.5 Papel dos endocanabinóides no sistema nervoso periférico

No SNP os CB1 e CB2 são localizados nos corpos celulares dos neurónios sensitivos dos gânglios raquidianos da raiz dorsal da medula espinhal. Também podem ser encontrados nas terminações nervosas periféricas. Se são ativados, modificam a transmissão da informação nociceptiva e reduz a libertação de neurotransmissores envolvidos nesse processo. A AEA, ao interagir com os TRPV1s, tem um efeito adicional na redução da sensibilidade à dor. Estes mecanismos periféricos e centrais, moduladores da nocicepção, dependem do córtex parietal para a perceção consciente da dor. Reforça a importância da integração cortical na experiência dolorosa ^{1,2}.

O recetor CB2 em células do sistema imune é ativado pelo 2-AG para limitar a produção de citocinas pro-inflamatórias (CPI) e promove respostas anti-inflamatórias. Ajuda a mitigar os danos aos tecidos provocados pela ativação imunitária excessiva, e preserva as funções neuronais centrais ¹.

No sistema vascular, a AEA atua nos recetores CB1 das células endoteliais, induz uma vasodilatação e reduz a pressão arterial. Depende da dose, em caso de níveis elevados de ECBs podem provocar efeitos opostos (vasoconstrição). A modulação do tónus vascular pelos ECBs atua na manutenção da homeostase cardiovascular ^{1,2}.

1.1.2.6 Propriedades neuroprotectoras

A AEA e o 2-AG apresentam também propriedades neuroprotectoras significativas, devido à sua capacidade de limitar os processos neuroinflamatórios e de permitir a sobrevivência celular em condições de estresse oxidativo.¹ Os ECBs, ao activarem os CB1 e CB2, atenuam os processos excitotóxicos e promovem a sobrevivência neuronal através de vias de sinalização intracelular, como as vias extensas PI3K/Akt e MAPK. ¹

1.2 Papel no SNP e SNC

1.2.1 Papel na regulação da homeostase

1.2.1.1 Funções do sistema endocanabinóide na regulação da homeostase da glicose

O SEC influencia vários processos metabólicos através de ações centrais e periféricas. Os recetores CB1, presentes no SNC e em tecidos periféricos, participam também em mecanismos essenciais na regulação do metabolismo glucídico ⁵.

Expressos em diversas regiões do hipotálamo, os CB1 estão envolvidos na regulação da ingestão alimentar (sobretudo o apetite) e na regulação do metabolismo energético. O SEC influencia a sensibilidade à insulina e afeta o metabolismo da glicose. A ativação dos recetores CB1 está associada a uma diminuição na absorção de glicose pelos tecidos e ao agravamento da intolerância à glicose em modelos animais ⁵.

Antagonistas dos CB1, como o rimonabant, demonstrou efeitos benéficos no controlo glicémico em estudos prévios. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, o tratamento com rimonabant foi associado a uma redução dos níveis de glicose em jejum e a uma melhoria na sensibilidade à insulina, independentemente da perda de peso. Esses resultados sugeriram que o SEC podia modular diretamente a sinalização da insulina em

vários tecidos periféricos, como o fígado, o tecido adiposo e tecidos muscular esquelético. É importante notar que o rimonabant foi retirado do mercado em 2008 devido a efeitos adversos psiquiátricos graves, incluindo um aumento do risco de depressão e suicídio ⁵.

A ativação dos recetores CB1 no fígado favorece a expressão de genes relacionados à lipogénese, como o fator de transcrição SREBP-1c, inclui a acetil-CoA carboxilase e a síntese de ácidos gordos. Esses mecanismos aumentam a síntese de novos ácidos gordos, provoca um acúmulo de lípidos e agrava a resistência à insulina (RI). O bloqueio dos recetores CB1 reduz a lipogénese e melhora a tolerância à glicose. ⁵

O SEC também regula a produção de adipocinas, como a adiponectina, importantes na homeostase da glicose. A ativação dos recetores CB1 está associada a uma redução na expressão de adiponectina, o que exacerba a RI. Os antagonistas CB1, como o rimonabant, aumentaram os níveis de adiponectina e melhoraram a sensibilidade à insulina. Esses efeitos são parcialmente mediados por uma redução na massa de gordura corporal, mas também podem decorrer de ações diretas sobre os adipócitos ⁵.

Os CB1 e CB2 são presentes em células pancreáticas. Em condições de hiperglicemia, uma desregulação do SEC pode afetar a secreção de insulina e agravar a tolerância à glicose. Os antagonistas CB1 parecem restaurar parcialmente a funcionalidade pancreática, embora os mecanismos moleculares subjacentes necessitem de mais investigação ⁶.

O SEC atua no transporte de glicose mediada pela insulina nas células musculares esqueléticas. Alterações na utilização da glicose nos músculos podem influenciar diretamente a gravidade da RI em patologias como obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Estudos em modelos animais indicaram que o tratamento com rimonabant aumentaram significativamente a captação de glicose nos músculos, sugere melhorias diretas na sensibilidade à insulina nesses tecidos ⁶.

1.2.1.2 Papel do sistema endocanabinóide na homeostase energética e na etiopatologia dos distúrbios metabólicos

O SEC está envolvido na regulação da homeostase energética e foi implicado no desenvolvimento de distúrbios metabólicos, como a obesidade, o diabetes mellitus tipo 2 e no síndrome metabólico (SM). Os ECBs, principalmente a AEA e o 2-AG, atuam

através dos recetores CB1 e influenciam diretamente processos-chave como a lipogénese, a gliconeogénese e o armazenamento energético. Uma ativação excessiva e prolongada dessas vias pode trazer desregulações profundas do metabolismo. Estas desregulações resultam numa tolerância à glicose alterada, uma inflamação sistémica exacerbada e uma acumulação de gorduras viscerais ⁷. Em condições fisiológicas, o SEC contribui para manter o equilíbrio energético, modula a ingestão alimentar e a mobilização das reservas energéticas. Sob a influência de fatores ambientais, como dietas ricas em gorduras, este sistema torna-se hiperativo, o que resulta num aumento dos níveis de ECBs nos tecidos adiposos e viscerais. Este aumento crónico favorece uma adipogénese excessiva, uma inflamação local e sistémica e uma redução da capacidade de oxidação dos ácidos gordos. Estes efeitos cumulativos são fatores precursores importantes da RI.

No fígado, a ativação dos recetores CB1 desequilibra as vias lipogénicas e lipolíticas. Esta estimulação direta favorece a expressão de fatores como o SREBP-1c, um regulador principal da síntese de triglicéridos. Estas anomalias metabólicas levam à esteatose hepática, que exacerba a RI e aumentam a produção de glicose pelo fígado. O bloqueio dos recetores CB1 reduz significativamente estas perturbações, melhora assim a homeostase glicídica e lipídica. O tecido adiposo branco é o principal local de armazenamento energético e desempenha um papel endócrino na regulação metabólica. A hiperativação dos recetores CB1 neste tecido favorece o acúmulo de gorduras nos depósitos viscerais, um fator associado a um aumento da inflamação local através de uma infiltração macrofágica intensificada.

O músculo esquelético é um dos principais locais de captação de glicose e oxidação de ácidos gordos. Uma ativação excessiva dos CB1 neste tecido altera a biogénese mitocondrial e reduz a atividade da AMPK (Proteína quinase ativada por AMP), um regulador-chave do metabolismo energético. Estas perturbações limitam a oxidação lipídica e aumentam a RI nas células musculares. Antagonistas dos CB1 foram associados a uma melhoria na oxidação dos ácidos gordos e na captação de glicose que permite assim restabelecer um perfil metabólico favorável ⁸⁻¹⁰.

1.2.1.3 Papel do sistema endocanabinóide na homeostase intestinal

O SEC atua na manutenção da homeostase intestinal, regula os processos fisiológicos críticos como a permeabilidade da barreira intestinal, a sua função secretória e as respostas imunológicas locais. O SEC comporta-se como um sistema efetor homeostático, responde aos sinais internos e externos para preservar a integridade do intestino e regular as interações complexas entre a microbiota intestinal, o epitélio intestinal e as células imunológicas. O epitélio intestinal, especialmente o do intestino delgado, é composto por uma monocamada de células epiteliais que constitui uma barreira física essencial. Regula de forma seletiva o transporte de nutrientes, água e eletrólitos, enquanto impede a passagem de toxinas, patógenos e antígenos indesejáveis. As junções apertadas (tight junctions) entre as células epiteliais tem importância nessa regulação. O SEC modula essas junções apertadas e influencia diretamente a permeabilidade por meio dos receptores CB1. A ativação dos receptores CB1 em modelos *in vitro* foi associada a uma redução da resistência elétrica trans-epitelial e uma alteração na expressão de proteínas-chave, como a ocludina e a Zonula occludens-1. O cólon tem pouca capacidade de absorção. A permeabilidade do cólon relativamente ao transporte de eletrólitos e água, é mediado pelo SEC, mas merece investigação adicional ^{11,12}.

Em patologias como a inflamação intestinal, os ECBs exercem efeitos opostos dependendo da sua localização e concentração. A aplicação nas membranas basolaterais das células epiteliais de AEA e 2-AG diminui a permeabilidade ao reforçar as junções apertadas, enquanto a sua aplicação nas membranas apicais aumenta a permeabilidade e começa a agravar os distúrbios da barreira intestinal. Estas observações poem em evidência a complexidade da ação do SEC e a importância da sua regulação para manter a homeostase intestinal. O SEC também intervém na regulação das secreções intestinais, incluindo os fluidos, as mucinas e os peptídeos antimicrobianos. A ativação dos receptores CB1 reduz a secreção de cloreto, o principal motor da secreção de fluidos no intestino. Este mecanismo contribui para limitar as perdas excessivas de fluidos em resposta a toxinas luminiais, como as produzidas pelo cólera, e destaca o papel homeostático do SEC no controlo das funções secretórias ^{13,14}.

No sistema imunológico local, os receptores CB2 modulam as respostas inflamatórias e mantem o equilíbrio imunológico. Estes receptores são expressos por

macrófagos, neutrófilos e células T reguladoras (Tregs) na lâmina própria intestinal. A ativação dos recetores CB2 reduz a produção de CPI, como o TNF- α (Fator de necrose tumoral- α), e favorece a proliferação das Tregs, que exercem efeitos anti-inflamatórios. Esta regulação é fundamental nas doenças inflamatórias intestinais crónicas, onde uma alteração do SEC é frequentemente observada, com uma expressão modificada dos recetores CB e das enzimas associadas. Os agonistas dos recetores CB2 atenuam a inflamação e melhoram a integridade da barreira intestinal em modelos experimentais de colite. O SEC mantém uma relação recíproca com a microbiota intestinal, influencia a sua composição e responde aos sinais microbianos para regular a função intestinal. Por exemplo, modificações na microbiota, induzidas por dietas ricas em gorduras ou tratamentos antibióticos, alteram os níveis de ECBs e a expressão dos recetores CB no intestino. Reciprocamente, a administração de probióticos, como a *Akkermansia muciniphila*, aumenta os níveis de 2-AG no intestino, reforça a função de barreira e reduz a inflamação¹⁵⁻¹⁷.

1.2.2 Modulação da dor, do stress, e das respostas imunitárias

1.2.2.1 O sistema endocanabinóide e a modulação da dor

O SEC tem importância na modulação da dor em diferentes níveis das vias antinociceptivas do SN. Participa ativamente na atenuação dos sinais de dor, interage com as vias neuronais, as células imunológicas e os mediadores inflamatórios. Os recetores CB1 são muito expressos nas regiões cerebrais envolvidas na modulação da dor, como o tálamo, a substância cinzenta periaqueductal e o córtex pré-frontal. Estes recetores também estão presentes nos corpos celulares dos neurónios aferentes dos gânglios da raiz dorsal do corno dorsal da medula espinhal e nas terminações dos neurónios aferentes primários. A ativação pelos ECBs ou agonistas exógenos reduz a liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato e assim reduz a transmissão dos sinais nociceptivos. Em paralelo, os recetores CB2 são principalmente localizados em células imunológicas e, se houver patologias, a sua expressão pode aumentar no SNC. Na modulação neuroimune da dor, os CB2 reduzem a liberação de por CPI e limitam a infiltração de células imunológicas nos locais de lesão. Esta ação contribui para a diminuição das sensibilizações periférica e central associadas às dores crónicas e neuropáticas. Os ECBs, como a AEA e o 2-AG, atuam como neuromoduladores em

resposta ao stress ou a estímulos dolorosos. A sua síntese é desencadeada “a pedido” nos neurónios pós-sinápticos, onde ativam os recetores CB1 localizados nas terminações pré-sinápticas, diminuindo a transmissão na via nociceptiva¹⁸⁻²⁰.

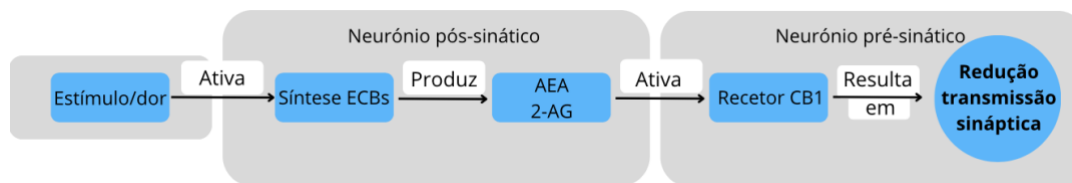


Figura 2: Fluxo de modulação da dor pelos EBCs e cascata de síntese¹⁸⁻²⁰.

Os EBCs interagem com outros sistemas neuroquímicos envolvidos na dor, como o sistema opioide e as vias da adrenalina ou serotonina, amplificam o seu efeito antinociceptivo. Em certo contexto a serotonina—particularmente via o seu recetor 5-HT1A, pode haver um aumento do efeito analgésico. Os agonistas dos recetores CB1 e CB2, bem como os inibidores das enzimas FAAH e MAGL, demonstraram efeitos antinociceptivos significativos em modelos pré-clínicos de dor. Os inibidores da FAAH aumentam os níveis de AEA, enquanto os da MAGL promovem uma elevação do 2-AG, amplificando assim os efeitos analgésicos endógenos. Estes compostos mostraram-se também eficazes na redução das sensibilidades mecânica e térmica em modelos de dor neuropática, inflamatória e pós-operatória²⁰.

Os moduladores agonistas dos recetores CB1 emergem como estratégias promissoras, oferecem uma modulação subtil da atividade do SEC e evitam os efeitos indesejáveis associados a uma estimulação excessiva dos CB1 no SNC. Embora os estudos pré-clínicos forneçam provas robustas da eficácia analgésica dos canabinóides, a sua transposição para o contexto clínico permanece limitada. Os efeitos indesejáveis, como as alterações cognitivas e motoras associadas à ativação dos recetores CB1 no SNC, representam um obstáculo significativo. Em resposta, estratégias que visam seletivamente os recetores CB2 ou limitam a ação dos canabinóides ao SNP estão em desenvolvimento, com o objetivo de minimizar os efeitos colaterais enquanto preservam os benefícios analgésicos²¹.

1.2.2.2 O sistema endocanabinóide e a modulação do stress

Na regulação das respostas ao stress, o SEC atua como um modulador-chave do eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal (HHS) e dos circuitos neuronais associados ao stress e à ansiedade. Este sistema tem intervenção não só a nível central regulando as respostas comportamentais e emocionais, mas também ao nível periférico porque modula as respostas fisiológicas ao stress ²². O eixo HHS é o principal regulador das respostas ao stress, coordenando a liberação de glucocorticoides como o cortisol. Os recetores CB1, amplamente expressos no hipotálamo (núcleo paraventricular), na amígdala e no hipocampo, modulam a liberação da hormona libertadora de corticotropina (CRH), assim regula a ativação do eixo HHS e consequentemente a libertação do cortisol pelo córtex da glândula suprarrenal. Em resposta a estímulos stressantes, os ECBs são libertados para limitar a ativação excessiva deste eixo e prevenir os efeitos deletérios de uma exposição prolongada aos glucocorticoides. Esta regulação permite reduzir as consequências do stress crónico, como a inflamação sistémica e os distúrbios metabólicos ²³.

Os recetores CB1 localizados na amígdala e no córtex pré-frontal estão implicados na regulação das respostas emocionais ao stress. A ativação dos CB1 nestas regiões reduz a hiperatividade neuronal associada aos estados ansiosos e favorece uma resposta emocional equilibrada. A administração de agonistas CB1 em modelos animais mostrou uma diminuição dos comportamentos associados à ansiedade, enquanto o bloqueio dos CB1 exacerba as respostas de medo condicionado ²⁴.

O hipocampo, uma estrutura-chave para a memória contextual, é também influenciado pelo SEC. Uma regulação adequada dos ECBs nesta região é crucial para limitar as respostas de stress excessivas associadas a estímulos memorizados, contribuindo assim para a adaptação ao stress. Estes mecanismos permitem ao SEC estar envolvido não apenas na resposta inicial ao stress, mas também na extinção de memórias traumáticas ²⁵. Além dos seus efeitos centrais, o SEC modula as respostas fisiológicas ao stress através da regulação do sistema imunológico e das glândulas suprarrenais. Os recetores CB2 reduzem a produção de CPI em resposta ao stress crónico limitando a inflamação sistémica induzida pelo stress ²⁶.

Uma disfunção do SEC está associada a uma variedade de distúrbios relacionados ao stress, inclui os distúrbios de ansiedade, a depressão e a síndrome de stress pós-traumático (SSPT). Uma redução dos níveis de ECBs, particularmente de AEA, foi observada em indivíduos que sofrem destes distúrbios, o que sugere um desequilíbrio na

modulação do eixo HHS e dos circuitos emocionais. Este desequilíbrio pode ser parcialmente responsável pelas respostas exageradas ao stress e pelos comportamentos mal-adaptados observados nestas patologias ²⁷. Os inibidores da FAAH aumentam os níveis de AEA que promove assim uma redução das respostas ao stress e uma melhoria dos estados ansiosos. Da mesma forma, os agonistas seletivos dos CB2 oferecem benefícios anti-inflamatórios sem provocar os efeitos secundários centrais associados à ativação dos CB1. Os canabinóides de espectro completo, que combinam efeitos em múltiplos alvos do SEC, podem também fornecer uma abordagem holística para tratar distúrbios relacionados ao stress²⁸. Outras estratégias incluem a utilização de moduladores alostéricos positivos dos recetores CB1, que permitem uma modulação subtil sem provocar uma sob reativação ²⁸.

1.2.2.3 O sistema endocanabinóide e a modulação da resposta imunitária

Os recetores CB1 e CB2 são envolvidos no controlo dos mecanismos de migração celular, produção de citocinas pelas células imunitárias. Estas interações permitem ao SEC modular os processos inflamatórios e manter a homeostase imunológica. Além disso, o seu papel na resolução da inflamação e na reparação tecidual posiciona-o como um regulador-chave da dinâmica imunológica. O SEC regula as funções das células imunitárias inatas, como os neutrófilos, macrófagos e células dendríticas. A ativação dos recetores CB2 reduz a migração dos neutrófilos para os locais de inflamação, inibindo a expressão de MMP (matriz metalo proteína). Esta ação não apenas diminui os danos teciduais associados a uma infiltração excessiva, mas também contribui para limitar a intensidade e a duração da resposta inflamatória. Os ECBs secretados na luz intestinal, como o 2-AG, limitam as ações pró-inflamatórias dos neutrófilos ao agir nos seus recetores CB2 ²⁹.

Os macrófagos e a MG, que participam ativamente na inflamação e na reparação tecidual, também expressam os recetores CB1 e CB2. A ativação dos CB2 nos macrófagos associados a tumores (TAM) favorece um fenótipo anti-inflamatório e permite limitar a progressão tumoral e a fibrose. Além disso, esta modulação dos macrófagos pode também influenciar outras células imunitárias no seu ambiente imediato, reforça as respostas anti-inflamatórias ou reparadoras nos tecidos afetados.

Estes mecanismos tornam o SEC um alvo promissor para o controlo de inflamações crónicas e doenças autoimunes, especialmente aquelas caracterizadas por uma ativação excessiva da imunidade inata. Na imunidade adaptativa, os recetores CB2 são expressos nos linfócitos T e B, embora em níveis inferiores em comparação com as células da imunidade inata. A ativação dos CB2 dos linfócitos T diminui a proliferação e a produção de CPI como a IL-2, o que reduz a resposta inflamatória. Esta modulação dos linfócitos T é particularmente importante nas doenças autoimunes, onde uma ativação excessiva destas células pode causar danos teciduais severos ²⁹.

Ademais, os ECBs modulam o recrutamento de Tregs, contribuindo para o estabelecimento de um ambiente imunossupressor em contextos inflamatórios e tumorais. Os Tregs, ao reduzir a atividade das células T efectoras, tem importância na prevenção de respostas autoimunes e na atenuação de inflamações crónicas. Nos linfócitos B, a AEA induz uma imunossupressão dependente da dose, inibe a produção de anticorpos em modelos experimentais. Esta regulação pode desempenhar um papel essencial na prevenção de respostas autoimunes, enquanto limita reações hiperativas do sistema imunitário. Num contexto de alergias ou reações de hipersensibilidade, o SEC pode atuar para atenuar as respostas humorais excessivas, vai permitir reduzir os sintomas clínicos associados ²⁹.

1.2.3 Impacto nas funções cognitivas, as emoções e a memória

1.2.3.1 Impacto do sistema endocanabinóide nas funções cognitivas

O SEC exerce uma influência sobre as funções cognitivas, particularmente em processos como a aprendizagem, a memória, a atenção e a tomada de decisão. Os recetores CB1, os AEAs e os 2-AGs atuam como neuromoduladores para ajustar dinamicamente as atividades sinápticas e influenciam diretamente o desempenho cognitivo ³⁰.

Os recetores CB1 presentes no hipocampo são essenciais para a modulação da plasticidade sináptica, um mecanismo fundamental para a aprendizagem e a memória. A ativação dos CB1 pelos ECBs reduz a libertação de neurotransmissores excitatórios como

o glutamato, exercem uma modulação da transmissão sináptica e influenciam a potencialização a longo prazo (LTP), um processo-chave para o armazenamento de memórias. Uma ativação excessiva dos CB1 pode perturbar esses mecanismos, podem ocorrer déficits de memória, como observado em modelos animais expostos a doses elevadas de canabinóides exógenos ³⁰.

Além disso, o SEC também influencia a extinção da memória, um processo pelo qual memórias irrelevantes ou inadequadas são eliminadas ou reorganizadas. Permite evitar a sobrecarga cognitiva e uma adaptação eficaz a novas informações. Os ECBs facilitam esse processo ao regular a atividade dos circuitos do hipocampo e da amígdala envolvidos na consolidação e extinção de memórias. Estudos recentes sugerem que o SEC pode também intervir na atualização das memórias, na reativação e na reconsolidação das traças mnésicas ^{30,31}.

Os recetores CB1 localizados no córtex pré-frontal estão envolvidos na regulação das funções executivas, particularmente na atenção sustentada e na tomada de decisão. A ativação moderada dos CB1 melhora a eficácia das redes neuronais responsáveis pelo processamento de informações relevantes. Num outro lado uma ativação excessiva pode provocar perturbações da atenção. Foi observado que os agonistas dos CB1 alteram o desempenho em tarefas que exigem atenção sustentada, provavelmente devido à interferência com a sincronização das redes neuronais no córtex pré-frontal ^{30,31}.

No que diz respeito à tomada de decisão, o SEC influencia os processos de escolha ao modular as respostas neuronais às recompensas e punições. Essa modulação é particularmente evidente no núcleo estriado, uma região envolvida na tomada de decisão baseada em recompensas. A alteração do SEC, por fatores como o stress ou a exposição crónica a canabinóides exógenos, pode desequilibrar esses mecanismos. Pode provocar vieses na tomada de decisões ou a uma diminuição da flexibilidade cognitiva. Uma melhor compreensão dessas interações pode esclarecer estratégias terapêuticas para melhorar os processos decisórios em distúrbios neuropsiquiátricos ^{30,31}.

O SEC interage com outros sistemas neuroquímicos, incluindo os sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgico e orexigénicos para regular as funções cognitivas. Modula a libertação de dopamina no núcleo estriado, ajuda assim os processos relacionados à motivação e à memória de trabalho. Da mesma forma, a interação com os

recetores NMDA no hipocampo desempenha um papel na plasticidade sináptica (PS) e na aprendizagem espacial. Além disso, dados emergentes sugerem que o SEC pode atuar como um modulador da atividade oscilatória das redes neuronais, promove a sincronização entre diferentes regiões cerebrais durante tarefas cognitivas exigentes.^{30,31}

Alterações no SEC, como uma ativação excessiva ou uma redução nos níveis de ECBs, estão associadas a déficits cognitivos em diversas doenças e distúrbios neurodegenerativos como a doença de Alzheimer (DA), distúrbios psiquiátricos e lesões cerebrais traumáticas. Na DA, uma diminuição na expressão dos recetores CB1 foi correlacionada a um agravamento dos déficits de memória. Do outro lado, estudos experimentais mostram que a administração de agonistas dos CB1 pode atenuar os sintomas de déficits cognitivos ao restaurar o equilíbrio dos neurotransmissores e melhorar a plasticidade sináptica. Além disso, a modulação farmacológica do SEC, através de inibidores das enzimas FAAH ou de agonistas dos CB1, poderia também atenuar esses déficits restaurando a PS e reduzindo a inflamação neuronal. Essas abordagens terapêuticas estão atualmente em exploração no âmbito de programas clínicos destinados a tratar déficits cognitivos associados ao envelhecimento e a doenças neuropsiquiátricas como a esquizofrenia. Por fim, as descobertas recentes sobre o papel potencial do SEC na codificação e na recuperação de informações complexas abrem caminho para novas estratégias destinadas a otimizar as funções cognitivas^{30,31}.

1.2.3.2 Impacto do sistema endocanabinóide nas emoções

Na regulação das emoções, os recetores CB1 permitem uma modulação precisa dos circuitos neuronais responsáveis pelas respostas emocionais. Paralelamente, os ECBs atuam como mensageiros retrógrados e tem intervenção na regulação dos neurotransmissores excitatórios e inibitórios, de forma a manter um equilíbrio emocional dinâmico. O SEC tem ação bidirecional na modulação das emoções, com efeitos dependentes da dose e do contexto. Em doses baixas, a ativação dos recetores CB1 por agonistas como o THC ou a AEA induz efeitos ansiolíticos, em parte através de uma redução da atividade neuronal excitatória na amígdala. Esta região cerebral é essencial para a percepção de ameaças e a iniciação das respostas ansiosas. Ao modular a excitabilidade dos neurónios glutamatérgicos, os ECBs atenuam a reatividade emocional a estímulos stressantes ou ameaçadores³². Ao contrário, em doses elevadas, esses mesmos agonistas podem provocar efeitos ansiogénicos, provavelmente devido a uma

sob reativação dos circuitos neuronais da amígdala e a uma dessincronização das redes envolvidas na regulação emocional. Além disso, a inibição farmacológica ou genética dos recetores CB1 aumenta os comportamentos ansiosos, o que confirma que o SEC pode induzir uma redução de respostas ansiosas excessivas. Adicionalmente, as variações individuais na expressão dos recetores CB1 ou nos níveis endógenos de ECBs podem explicar as diferenças de suscetibilidade à ansiedade observadas entre indivíduos. O SEC está igualmente envolvido nos mecanismos neuronais subjacentes aos estados depressivos. Em modelos animais com depressão, foi observada uma correlação entre a diminuição dos níveis de ECBs, nomeadamente da AEA, e o aparecimento de comportamentos depressivos, a anedonia e o desespero comportamental. A administração de agonistas dos recetores CB1 ou de inibidores da FAAH, que aumentam os níveis de AEA no cérebro, resulta numa redução significativa destes sintomas depressivos. O efeito antidepressivo dos ECBs é parcialmente mediado pela sua ação no córtex pré-frontal e no hipocampo, duas regiões envolvidas na regulação do humor e na resiliência ao stress crónico. Pesquisas recentes sugerem também que o SEC interage com outros sistemas neurotransmissores, como os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico, para modular as respostas emocionais em contextos depressivos. A ativação dos recetores CB1 pode aumentar a libertação de serotonina no córtex pré-frontal, contribui para a melhoria do humor e das funções emocionais ³².

O SEC é um regulador das respostas ao stress, modula a atividade do HHS e dos circuitos neuronais associados. Os ECBs, ao ligarem-se aos recetores CB1 na amígdala e no hipocampo, atenuam a libertação de glucocorticoides, como o cortisol, reduz as respostas fisiológicas e comportamentais ao stress. Esta regulação é crucial para prevenir os efeitos deletérios de uma hiperativação prolongada do eixo HHS, como a alteração da memória emocional ou o desenvolvimento de perturbações ansiosas. A ativação dos CB1 no córtex pré-frontal melhora a resiliência ao stress ao aumentar a flexibilidade cognitiva ao reduzir os comportamentos de medo condicionado. Por outro lado, uma alteração no SEC, induzida pelo stress crónico ou pela exposição repetida a estímulos stressantes, resulta numa diminuição dos níveis de ECBs, exacerba as respostas emocionais negativas e compromete a regulação emocional. O SEC interage de forma estreita com outros sistemas neuroquímicos envolvidos na regulação das emoções e modula a atividade dos recetores GABAérgicos e glutamatérgicos para equilibrar as respostas excitatórias e

inibitórias em regiões como a amígdala. Estas interações são essenciais para a sincronização das redes neuronais responsáveis pelo processamento emocional ³².

1.2.3.3 Impacto do SEC na memória

O SEC é determinante nas diferentes fases da memória, nomeadamente na aquisição, consolidação, reconsolidação e recuperação de memórias. Os recetores CB1, amplamente expressos no SNC modulam a PS e influenciam os circuitos neuronais envolvidos no processamento das memórias. Além disso, os AEA e 2-AG, atuam como mensageiros retrógrados, modulam a libertação de neurotransmissores e ajustam dinamicamente a atividade sináptica. Os recetores CB1 no hipocampo estão implicados na aquisição e consolidação das memórias. A ativação dos CB1 reduz a libertação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, modulando assim a LTP, um processo essencial na formação de novas memórias. No entanto, uma sob reativação dos CB1, induzida por doses elevadas de canabinóides exógenos, pode alterar esses processos, resultando em défices mnésicos. Por exemplo, modelos animais expostos a agonistas dos CB1 demonstraram uma alteração na consolidação da memória espacial e da memória de trabalho ³³.

Além disso, os ECBs regulam também a transmissão inibitória no hipocampo, promovendo um equilíbrio sináptico ideal para a codificação das memórias. Esta modulação subtil permite evitar uma sob reativação dos circuitos neuronais e garante uma melhor discriminação das informações relevantes. A FAAH demonstrou uma melhoria no desempenho mnésico. Estes efeitos benéficos estão provavelmente relacionados com uma ativação seletiva dos CB1 em regiões cerebrais específicas, favorece a PS e a estabilização das memórias. O SEC está também envolvido nos processos de extinção e reconsolidação de memórias. A extinção é um processo que permite atenuar certas memórias, especialmente aquelas que são obsoletas ou emocionalmente intensas, é facilitada pela ativação dos recetores CB1 no hipocampo e na amígdala. Este mecanismo é particularmente importante no contexto de memórias traumáticas, onde uma extinção eficaz pode reduzir as respostas emocionais excessivas associadas a essas memórias. No que diz respeito à reconsolidação, os ECBs podem permitir uma atualização de memórias existentes e a reativação das traças mnésicas. Esta plasticidade mnésica é necessária para a adaptação cognitiva, permitindo ao indivíduo integrar novas informações enquanto mantém uma coerência mnésica global. Estudos recentes evidenciaram que a inibição da

reconsolidação pode também ser explorada para enfraquecer memórias indesejadas ou patológicas, especialmente no âmbito de terapias para distúrbios de stress pós-traumático³³.

O impacto do SEC na memória varia em função das regiões cerebrais e dos contextos mnésicos. No hipocampo, os recetores CB1 são principalmente envolvidos na memória espacial e contextual, enquanto na amígdala modulam a memória emocional. Além disso, os efeitos dos ECBs dependem da sua concentração local e das condições ambientais, como o stress ou a exposição crónica a canabinóides exógenos, que podem alterar o equilíbrio dos circuitos neuronais envolvidos no processamento das memórias. A complexidade destas interações é acentuada pela influência dos ciclos circadianos sobre o SEC. Os níveis de ECBs flutuam em função do momento do dia, tem influência assim na eficácia da consolidação e na recuperação das memórias. Além disso, o ambiente enriquecido ou empobrecido no qual um indivíduo vive pode modificar a sensibilidade dos recetores CB1, vão adicionar uma camada adicional à variabilidade contextual dos efeitos do SEC na memória ³³.

II: Efeitos do canábis e dos canabinóides na saúde:

2.1 Efeitos tóxicos e perturbações relacionadas com o consumo de canábis

2.1.1 Efeitos agudos, crónicos e tóxicos na saúde física

A utilização do canábis é associada a diversas repercussões agudas como crónicas. O canábis pode ter um impacto negativo na função cardiovascular, aumentam os riscos como arritmias, hipertensão, isquemia do miocárdio e eventos cerebrovasculares. Mas também pode ter efeitos negativos em relação aos cancros.³⁴

2.1.1.1 Efeitos agudos

A exposição aguda ao canábis pode desencadear um aumento transitório e inicial da frequência cardíaca, frequentemente acompanhado por hipertensão seguida por uma fase de bradicardia e hipotensão via a ativação dos CB1³⁴. Existe uma associação entre o uso recente de canábis e o aumento do risco de eventos cardiovasculares agudos, como enfarte agudo do miocárdio (EAM) e acidente vascular cerebral (AVC)³⁵. O consumo de canábis pode desencadear um enfarte do miocárdio, sobretudo em jovens sem antecedentes de doença coronária³⁶. Esse efeito pode dever-se a um aumento do consumo de oxigénio pelo miocárdio devido à taquicardia induzida pelo THC e pela vasoconstrição das artérias coronárias³⁶.

. 1.1.2 Efeitos crónicos

Arritmias, miocardite, insuficiência cardíaca e aterosclerose acelerada são frequentes com o consumo crónico do canábis. Os consumidores frequentes de canábis apresentam maior risco de desenvolver fibrilação auricular e taquicardia ventricular que predispõe a eventos tromboembólicos e insuficiência cardíaca.³⁵ O impacto do canábis na aterosclerose também é significativo. Foi observado que o uso de THC em doses elevadas pode promover inflamação do endotélio que contribui para a disfunção vascular e aumenta a vulnerabilidade das placas ateroscleróticas. O uso prolongado de canábis pode levar a alterações hemodinâmicas adversas, com o aumento do risco de hipertensão e remodelação do miocárdio³⁵. A cessação do uso de canábis pode reverter alguns dos efeitos cardiovasculares adversos observados. É importante notar que, em casos de abuso crónico desta substância, uma cessação abrupta pode desencadear sintomas de

abstinência. Estes incluem alterações na pressão arterial e da frequência cardíaca e podem conduzir a um estado de instabilidade cardiovascular ³⁴.

2.1.1.3 Toxicidade associada ao consumo do canábis

Os efeitos tóxicos do canábis podem afetar múltiplos sistemas do organismo. No sistema nervoso central, o consumo excessivo e prolongado está associado a déficits cognitivos. Pode ocorrer dificuldades de memória, déficits de atenção e dificuldade na tomada de decisão. Em consumidores crônicos, essas alterações podem persistir mesmo após a cessação do uso, sugerindo um impacto prolongado do THC na função cerebral ³⁷.

A toxicidade cardiovascular também é uma preocupação significativa como já referimos anteriormente. O canábis pode induzir taquicardia, hipotensão ortostática e aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos, como enfarte agudo do miocárdio e arritmias. Esses efeitos são particularmente perigosos para indivíduos com predisposição a doenças cardiovasculares ³⁸.

No sistema respiratório, o fumo do canábis contém substâncias tóxicas semelhantes às encontradas no tabaco, incluindo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, que são conhecidos por seu potencial carcinogénico. O consumo crónico pode estar associado a um maior risco de bronquite crónica e outras doenças pulmonares como doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ³⁹⁻⁴².

Existe uma toxicidade renal associada ao uso de canabinóides sintéticos, que possuem uma potência significativamente maior do que o THC natural. Essas substâncias, frequentemente encontradas em produtos ilegais, podem causar efeitos adversos severos como insuficiência renal ^{39,43,44}.

2.1.1.4 Mecanismos de dependência

O desenvolvimento da dependência ao canábis envolve múltiplos fatores como a ativação dos recetores CB1 no sistema nervoso central. Essa ativação promove a libertação de dopamina no núcleo accumbens, uma estrutura chave do sistema de recompensa cerebral sobretudo nos seus aspetos motivacionais. Está associado ao reforço

positivo da droga e ao desenvolvimento da compulsão pelo seu consumo ³⁷. A tolerância ao canábis resulta da dessensibilização e da redução da quantidade dos recetores CB1 após exposição prolongada ao THC. Esse efeito pode ser revertido parcialmente após a cessação do consumo, mas pode contribuir para sintomas de abstinência em consumidores crónicos. A síndrome de abstinência do canábis é caracterizada por irritabilidade, insónia, ansiedade, perda de apetite e depressão, sintomas que refletem a adaptação neuroquímica induzida pelo uso contínuo da substância ⁴⁵.

A probabilidade de desenvolvimento da dependência aumenta significativamente com o início precoce do consumo. Indivíduos que começam a usar canábis durante a adolescência apresentam um risco elevado de se tornarem dependentes, em comparação com aqueles que iniciam na idade adulta. Esse efeito pode estar relacionado à imaturidade do sistema nervoso central durante essa fase do desenvolvimento ^{37,46-49}.

2.1.2 Efeito no cancro e nas doenças cardiovasculares

2.1.2.1 Efeitos negativos potenciais sobre o cancro, risco carcinogénico direto

O consumo de canábis pode estar associado a certos tipos de cancro, como o cancro testicular de células germinativas não seminomatosas, para o qual existe um risco acrescido em usuários frequentes e de longa duração ⁵⁰. O consumo de canábis também pode estar na origem de cancros do pulmão, do cérebro e do pescoço. Os resultados são divergentes e sugerem que o canábis pode ter tanto efeitos pró-tumorais como protetores, dependendo do contexto e de fatores individuais, como a presença de infeções concomitantes por HPV(virus do papilloma humano) ⁵⁰.

A maioria dos estudos disponíveis sofre de limitações metodológicas, tais como amostras pequenas, dificuldades em controlar o consumo simultâneo de tabaco e álcool e períodos de acompanhamento insuficientemente longos ⁵⁰. São necessárias mais investigações longitudinais para determinar os riscos potenciais a longo prazo do uso da canábis em relação ao desenvolvimento de cancro ⁵¹. Em conclusão a relação entre o consumo de canábis e o desenvolvimento de cancro ainda não é claramente estabelecida na literatura científica.

2.1.2.2 Fator de risco patogénico indireto

Outros fatores podem aumentar os riscos patogénicos, por exemplo a contaminação microbiológica de algumas preparações de canábis. O cultivo do canábis não é sempre sob controlo e as plantas podem ser potenciais veículos de patógenos.⁵¹ O estudo em 2018 de British Journal of Clinical Pharmacology, 2018, revelou a presença de múltiplas espécies de fungos, como cepas toxigénicas de *Aspergillus* e *Penicillium* e *Cryptococcus* *liquefaciens*. Foram observadas bactérias como *Salmonella*, enterobactérias, *Streptococcus* e *Klebsiella*⁴⁹. O risco associado a esses contaminantes microbiológicos é particularmente relevante para populações imunossuprimidas, como pacientes em tratamento quimioterápico, doentes seropositivos ao vírus de imunodeficiência humana (VIH). A exposição contínua a microrganismos oportunistas pode representar uma ameaça significativa e facilitar o desenvolvimento de infeções secundárias e potencialmente contribuir para processos neoplásicos⁵¹.

2.1.2.3 Contaminantes potencialmente cancerígenas

O uso de canábis fumada pode levar à inalação de compostos químicos que contêm hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs), substâncias potencialmente cancerígenas.⁵⁰ O fumo da canábis contém níveis comparáveis de benzo[a]pireno e benz[a]antraceno aos encontrados no tabaco. A forma como este é fumado pode levar à uma maior retenção do fumo nos pulmões que pode aumentar a deposição destas substâncias cancerígenas no trato respiratório.

2.1.3 Perturbações mentais

A relação entre o consumo de canábis e as perturbações mentais tem sido amplamente estudada, com evidências que apontam tanto para efeitos agudos como para consequências crónicas no funcionamento cerebral. Como já foi referido os CB1 e CB2 desempenham um papel fundamental na regulação de processos neurobiológicos.

Modulam a resposta ao stress, regulam a dopamina, a serotonina e o glutamato, além de influenciar mecanismos de plasticidade sináptica e neurogénese ⁵².

Não existe uma idade certa e definida que marca o fim do desenvolvimento do cérebro humano, uma vez que este depende das características de cada indivíduo. No entanto, em média, o cérebro continua a desenvolver-se até aos 25 anos ⁴⁶. Os consumidores de canábis entre 15 anos e 24 anos de idade são os mais expostos a desenvolvimento de perturbações psiquiátricas, pois o cérebro ainda não acabou seu o desenvolvimento. O consumo é extremamente prejudicial nestas idades ⁴⁶. A exposição precoce e contínua ao THC pode comprometer os circuitos neuronais associados ao processamento emocional e cognitivo. Predispõe ao desenvolvimento de patologias como a ansiedade, a depressão e a esquizofrenia^{47,48}. Entre 1995 e 2019 constatou-se um aumento significativo do teor do THC nos produtos de canábis no mercado (ver fig 3). Passou de 4% de THC em 1995 até 30% em 2019 ^{53,54}.

Este aumento constitui uma preocupação real em termos da sua influência no desenvolvimento de perturbações psiquiátricas, particularmente entre os utilizadores regulares e os indivíduos predispostos a doenças mentais. ⁵⁵

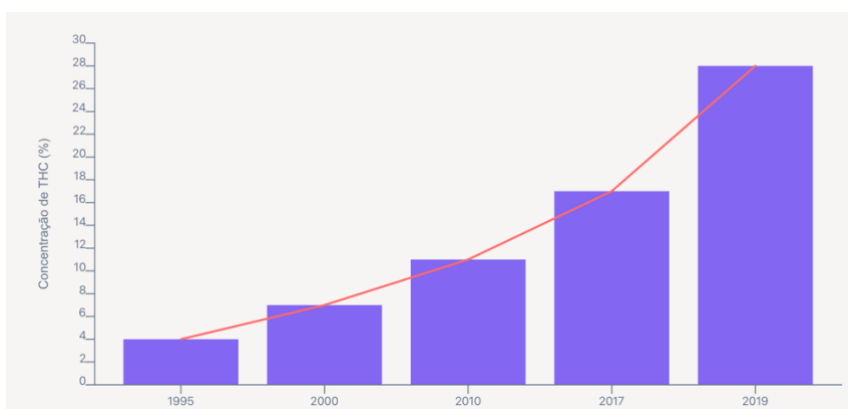


Figura 3: Evolução das concentrações de THC na resina de canábis

2.1.3.1 Ansiedade

A relação entre o consumo de canábis e os transtornos de ansiedade é paradoxal e multifacetada. O canabidiol (CBD) é um dos numerosos compostos do canábis, e ao contrário dos outros compostos do canábis como o THC, o CBD não tem nenhum efeito

psicoativo. Demonstrou efeitos ansiolíticos em alguns modelos experimentais e clínicos⁵⁶. Ao contrário, o THC, principal composto psicoativo da planta, tem sido consistentemente associado ao aumento da ansiedade, particularmente em doses elevadas⁵⁷. Os efeitos do THC são mediados pela ativação dos recetores CB1, que modulam a libertação de neurotransmissores excitatórios no sistema límbico. Esta região é envolvida no processamento do medo e das emoções. O consumo crónico de canábis pode resultar em uma hiperativação do eixo HHS, aumentando a secreção de cortisol e exacerbando a hipervigilância e stress ⁵².

Os indivíduos com predisposição a transtornos de ansiedade, por razão de histórico familiar ou experiências traumáticas precoces, apresentam um risco aumentado de desenvolver sintomas ansiosos após o uso de canábis. Os consumidores frequentes têm uma maior incidência de ataques de pânico, transtorno de ansiedade generalizada e fobias sociais, especialmente aqueles que iniciaram o consumo na adolescência^{47,48,55}.

Além disso, a cessação abrupta do consumo em usuários crónicos traz sintomas de abstinência caracterizados por irritabilidade, insónia e ansiedade exacerbada. Reforça a hipótese de que o uso continuado da substância pode mascarar uma predisposição latente a perturbações ansiosas e torna mais difícil a cessação do consumo de canábis.

2.1.3.2 Depressão

O impacto do canábis na depressão também apresenta uma complexidade significativa, pois os efeitos variam consoante o padrão de consumo e a vulnerabilidade individual. O CBD possa possuir propriedades antidepressivas devido à sua interação com o sistema serotoninérgico. ^{56,58} O consumo crónico de THC tem sido associado a um aumento do risco de depressão e sintomas depressivos prolongados. ⁵² Estudos longitudinais indicam que indivíduos que consomem canábis regularmente apresentam um risco maior de desenvolver depressão clínica, em particular aqueles que começam a consumir antes dos 25 anos, como já referimos anteriormente. O THC pode interferir na neurogénese hipocampal e na modulação dos sistemas serotoninérgicos, dois mecanismos cruciais para a regulação do humor e do processamento emocional⁵⁵.

Além disso, indivíduos com transtorno depressivo maior que consomem canábis frequentemente tendem a responder menos bem ao tratamento com antidepressivos, a ter sintomas mais persistentes e um maior risco de ideação e comportamento suicidas ⁵⁷. A relação entre a canábis e suicídio é particularmente preocupante, com os consumidores diários a apresentarem um risco de tentativa de suicídio até quatro vezes superior ao dos não consumidores ⁵².

2.1.3.3 Esquizofrenia e psicose

A associação entre o consumo de canábis e a esquizofrenia é uma das mais documentada na literatura científica. O consumo de canábis pode aumentar significativamente o risco de desenvolvimento de psicoses, sobretudo em indivíduos predispostos ⁵⁹. O THC interage com os recetores CB1 no sistema meso-límbico-cortical dopaminérgico. Provoca uma desregulação na transmissão dopaminérgica que foi demonstrada em indivíduos com esquizofrenia.

Reforça a hipótese de que o consumo regular, ou crónico de canábis pode precipitar ou agravar o curso da doença ⁵². Tal como referimos na ansiedade e na depressão, o consumo precoce e frequente de canábis está associado a um início mais precoce da esquizofrenia e a um agravamento dos sintomas positivos e negativos da doença. Os sintomas positivos são aqueles que modificam as funções mentais dos doentes. Os sintomas negativos são aqueles que diminuem as capacidades do doente, perdendo gradualmente a sua capacidade intelectual e dificultando a sua independência⁶⁰.

Indivíduos que consomem canábis após o primeiro episódio psicótico apresentam um risco significativamente maior de recaídas, hospitalizações e resistência ao tratamento antipsicótico⁵⁹. É importante ressaltar que a dose e a potência do THC são fatores determinantes no desenvolvimento de psicoses. Produtos com altos teores de THC (>15%) estão associados a um risco até cinco vezes maior de desenvolvimento de sintomas psicóticos, comparativamente a produtos com concentrações mais baixas ⁵⁵.

2.2 Efeitos endócrinos e metabólicos

2.2.1 Interferência hormonal:

O SEC exerce uma influência na regulação hormonal, modula eixos neuroendócrinos como o eixo HHS, o eixo tireoideano e a secreção de prolactina. A interação dos canabinóides com estes sistemas ocorre principalmente por meio dos receptores CB1 e CB2 ^{27,61}.

2.2.1.1 Influência dos canabinóides no HHS

O eixo HHS regula a resposta ao estresse por meio da liberação de cortisol. Quando um estressor é detectado, o hipotálamo liberta o CRH e a vasopressina (AVP), que estimulam a adenohipófise a secretar a hormona adrenocorticotrófica (ACTH). A ACTH promove a liberação de cortisol pelo córtex das glândulas adrenais ⁶². Embora o aumento agudo do cortisol tenha funções benéficas, sua elevação persistente pode prejudicar a resposta ao estresse e afetar o equilíbrio metabólico e cardiovascular. ⁶³ A administração aguda de THC leva a um aumento dose-dependente dos níveis de cortisol, efeito que pode ser atenuado em usuários frequentes devido ao desenvolvimento de tolerância ⁶⁴. Em consumidores crônicos, a resposta do eixo HHS ao estresse pode ser reduzida, vai afetar a homeostase e contribuir para distúrbios no ciclo circadiano do cortisol ⁶⁵.

2.2.1.2 Efeitos sobre a prolactina

A liberação da prolactina é inibida pela dopamina. Se houver uma redução de dopamina, ocorre uma desinibição e, portanto, um aumento da prolactina. O consumo de THC interfere nessa regulação quando inibe a liberação de dopamina, resultando assim em um aumento dos níveis de prolactina ⁶⁶. Esse efeito é mais pronunciado com consumo frequente, explica-se então uma adaptação do sistema endócrino à exposição crônica ao canábis. ⁶³ Como a prolactina é importante por exemplo na lactação e na modulação da função imunológica, alterações em seus níveis podem ter um impacto em diversos processos fisiológicos ⁶².

2.2.1.3 Impacto na função da tireoide

O SEC influencia a função da glândula tireoide por meio da regulação da hormona estimuladora da tireoide (TSH). O THC pode inibir a liberação de TRH no hipotálamo e reduzir a secreção de TSH pela adenohipófise.⁶⁴ Esse efeito é dependente da dose e a exposição prolongada pode levar a uma diminuição nos níveis circulantes de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3)⁶⁴. Consequentemente, pode ocorrer um quadro compatível com hipotireoidismo, caracterizado por fadiga, alterações metabólicas e disfunções no ciclo menstrual^{27,67}.

2.2.1.4 Canabinóides e fertilidade

O SEC influencia varios processos fisiológicos, incluindo a fertilidade masculina e feminina. No entanto, estudos recentes apontam que o consumo de canábis pode estar associado a potenciais disfunções reprodutivas. No que respeita à fertilidade masculina os estudos têm produzidos resultados muito divergentes e controversos.

2.2.1.4.1 Efeitos na fertilidade masculina

Um estudo realizado com 1.215 homens jovens em 2015, demonstrou que o uso regular de canábis mais de uma vez por semana estava associado a uma redução de 28% na concentração espermática e uma redução de 29% na contagem total de espermatozoides⁶⁷. Com o uso combinado de canábis e outras drogas recreativas estes números estão ainda mais reduzidos, com uma diminuição da concentração espermática em 52% e uma redução da contagem total de espermatozoides deduzidos de 55%.⁶⁷ Os efeitos adversos de canábis sobre a espermatogênese podem estar em relação à interação dos canabinóides com os recetores CB1 e CB2 no sistema reprodutivo masculino. Afeta diretamente a motilidade dos espermatozoides e a função testicular⁶⁸. Estudos anteriores também relataram que o consumo crônico de canábis está associado a uma redução significativa nos níveis de testosterona sérica, o que pode comprometer a espermatogênese e a fertilidade a longo prazo⁶⁹. Ao contrário, um estudo americano de 2017, feito sobre 1577 homens americanos de 18 até 29 anos, consumidores de canábis e

não consumidores, demonstra nenhuma alteração significativa dos níveis de testosterona ⁷⁰.

Tabela 2: Resultados do estudo " Marijuana use and serum testosterone concentrations among U.S. males", 2017

Categoria	Quantidade de Homens	Testosterona Média Ajustada (ng/mL)	Intervalo de Confiança 95%
Consumidores de Marijuana	963	3,69	3,46 - 3,98
Não consumidores de Marijuana	614	3,7	3,45 - 3,98
Consumidores Atuais	300	3,96	3,55 - 4,42
Ex-Consumidores	660	3,72	3,35 - 3,98
Tempo desde o último uso > 1 ano - 5 anos	372	3,65	3,35 - 3,98
Tempo desde o último uso > 1 ano - 5 anos	124	3,73	3,18 - 4,38
Tempo desde o último uso ≤ 1 mês	163	3,89	3,54 - 4,27
Tempo desde o último uso ≤ 1 mês	300	3,97	3,56 - 4,42

Assim, neste estudo a correlação entre alterações nos níveis de testosterona e o uso frequente de canábis é controversa e não fornece uma resposta certa.

2.2.1.4.2 Efeitos na fertilidade feminina

Nas mulheres, o SEC regula o ciclo menstrual e o ciclo de ovulação. Interage com a hormona luteinizante (LH) e a hormona folículo-estimulante (FSH) ⁷¹. A ativação excessiva do SEC pode inibir a secreção de gonadotrofinas e provocar anovulação e irregularidades menstruais ⁶⁸. Há evidências de que o uso de canábis durante a gravidez pode estar associado a complicações como restrição do crescimento intrauterino e alterações do neuro desenvolvimento no feto ⁷². Os recetores ECBs estão altamente

expressos nos ovários e no endométrio. Os canabinóides podem afetar não apenas a ovulação, mas também a implantação embrionária e a manutenção da gravidez.⁷³ Necessita-se de uma compreensão mais aprofundada sobre os impactos do canábis na fertilidade feminina, especialmente no consumo da substância em mulheres em idade reprodutiva.

2.2.2 Influência no metabolismo:

2.2.2.1 O SEC e a regulação do apetite

O SEC é envolvido na regulação do apetite e da ingestão alimentar. A ativação dos CB1 desencadeia respostas fisiológicas que aumentam a procura por alimentos palatáveis⁷⁴.

O consumo de canábis provoca um aumento considerável do apetite.⁷⁵ Os AEA e 2-AG promovem a ingestão alimentar. A injeção de AEA no hipotálamo ventromedial (considerado antigamente o centro da saciedade) induz hiperfagia em modelos animais, um efeito que pode ser bloqueado pelo antagonista seletivo dos recetores CB1^{75,76}. Esse mecanismo reforça a hipótese de que o SEC funciona "sob demanda", ativado apenas quando necessário para regular o balanço energético. O SEC também atua sobre as áreas límbicas, como o núcleo accumbens, uma região associada à recompensa alimentar e a motivação para procurá-la⁷⁷. A administração de agonistas canabinóides nesta estrutura resulta num aumento seletivo do desejo de ingestão de alimentos altamente palatáveis. O SEC não apenas regula a fome homeostática, mas também provoca um desejo por alimentos ricos em açúcar e gordura⁷⁸.

2.2.2.2 Interação com neurotransmissores e regulação metabólica

A ativação dos recetores CB1 modula a libertação de vários neurotransmissores envolvidos no controlo do apetite, o GABA, a dopamina e a orexinas⁷⁹. A interação do SEC com os circuitos dopaminérgicos de recompensa parece ser essencial para a mediação dos efeitos hedónicos dos alimentos. A sua relevância num contexto de

obesidade e distúrbios alimentares é notável ⁸⁰. A ativação dos ECBs no tecido adiposo promove a lipogénese e reduz a produção de adiponectina. A adiponectina é uma hormona protéica produzida pelo tecido adiposo, que está envolvida na regulação do metabolismo da glicose e dos lípidos ⁸¹.

2.2.2.3 Canábis e regulação da glicemia

2.2.2.4.1 Efeitos do CBD na regulação da glicose

A relação entre o SEC e a homeostasia da glicose tem sido objeto de crescente interesse com o aumento da prevalência de doenças como SM e diabetes mellitus tipo 2. Os canabinóides podem influenciar os processos metabólicos e regular a glicose sanguínea e a sensibilidade à insulina.⁸² O CBD pode melhorar a captação de glicose pelos tecidos periféricos e modular a inflamação associada à resistência à insulina ⁸². Estudos em ratos com dietas ricas em gordura indicaram que a administração de CBD reduz a glicemia em jejum e melhora a tolerância à glicose. ⁸²⁻⁸⁶

2.2.2.4.2 Associações entre o uso de canábis e a resistência à insulina

Num modelo experimental, a exposição crónica ao CBD resultou em redução significativa da expressão de ceramidas hepáticas, lipídios implicados na patogénese da resistência à insulina. ⁸⁷ Outros estudos sugerem que o uso de canábis está associado a um menor índice de massa corporal (IMC) e a uma menor prevalência de diabetes tipo 2. ⁸⁶ Dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) indicam que os consumidores de canábis apresentam menores níveis de insulina em jejum e redução do índice HOMA-IR, uma medida de resistência à insulina. Um estudo publicado no The American Journal of Medicine (Penner E, Buettner H, Mittleman M, 2013) analisou dados de 4.657 participantes e encontrou que os consumidores crónicos de canábis têm níveis de insulina em jejum 16% mais baixos e HOMA-IR 17% menor em comparação aos não consumidores. ⁸⁸

2.3 Efeitos sobre o sono e ritmo circadiano:

2.3.1 Sono e ritmo circadiano:

O sono é um processo fisiológico essencial para a homeostase do organismo ⁸⁹. O sono permite regular funções vitais como a consolidação da memória, a recuperação metabólica e a regulação emocional. Ao longo da noite é dividido em diferentes fases que ocorrem ciclicamente. É classificadas em duas grandes categorias: o sono de movimentos oculares não rápidos (NREM) e o sono de movimentos oculares rápidos (REM). Os dois tipos de sono se alternam de e se repetem 4 a 6 vezes durante toda a noite e duram aproximadamente 90 minutos ^{89,90}. O sono NREM é classificado em 3 fases, N1, N2 e N3. A fase N1 que representa o início do sono caracteriza-se por uma transição gradual da vigília para um estado de relaxamento progressivo. Há uma redução da atividade muscular e uma diminuição da frequência cardíaca e respiratória. ⁹¹ A fase N2 que constitui a maior parte do sono total, está associada à regulação do sistema nervoso autônomo. A fase N3 tem a ver com a regeneração celular e o fortalecimento de conexões neurais e na consolidação da memória declarativa. Durante o sono REM, os olhos realizam movimentos rápidos e os sonhos são mais vívidos e prolongados, essa fase é essencial para a plasticidade sináptica e a adaptação cognitiva. A alternância entre essas fases do sono segue um padrão cíclico que se repete ao longo da noite ^{89,91,92}.

2.3.2 Efeitos do THC na arquitetura do sono

O THC, o principal componente psicoativo da canábis, tem um impacto complexo na arquitetura do sono, sobre as suas diferentes fases. O THC pode reduzir a latência para o início do sono, um efeito potencialmente benéfico para indivíduos com insônia inicial ⁹³. Mas, uma exposição prolongada ao THC pode comprometer a qualidade do sono porque altera o padrão de sono. O THC promove uma redução do sono REM e uma diminuição da ocorrência de sonhos vívidos. Esse efeito pode ser útil em doença como o transtorno de comportamento do sono REM, no qual os pacientes apresentam movimentos motores excessivos durante essa fase. Por outro lado, a supressão gradual e crônica do REM pode ter um impacto negativo na consolidação da memória e na regulação emocional ⁹⁴. O uso contínuo do THC pode levar à alterações no ciclo

circadiano, dependência e tolerância. Os consumidores têm tendência para usar doses cada vez mais elevadas para obter os efeitos iniciais ⁹⁵.

2.3.3 Efeitos do CBD na arquitetura do sono

O CBD, como já temos dito, não apresenta efeitos psicoativos, mas pode ser útil na insónia, especialmente ao reduzir a ansiedade associada à dificuldade de iniciar o sono ⁹⁶. O CBD pode atuar na regulação da homeostase do sono ao interagir com recetores serotoninérgicos e os ECB, promovendo um sono mais reparador e aumentando o tempo total de sono NREM ⁹⁷. Um dos efeitos mais relevantes do CBD é sua ação sobre os transtornos do comportamento do sono REM (TCSR). A administração de CBD antes de dormir reduz episódios motores noturnos em pacientes com TCSR, melhorar a estabilidade do sono e reduzir o risco de eventos traumáticos ⁹⁸. O CBD pode contribuir para a redução da sonolência diurna excessiva, um problema comum em indivíduos com distúrbios do sono crónicos ⁸⁹. Essa propriedade pode ser atribuída ao seu efeito modulador sobre os neurotransmissores envolvidos na regulação do sono.

III : Tratamentos atuais com canábis e estratégias terapêuticas futuras

A descoberta dos subtipos de recetores bem como a sua caracterização farmacológica, dos endocanabinóides e enzimas envolvidas na síntese e degradação, levou à exploração do uso da canábis ou moléculas de síntese em múltiplas condições patológicas periféricas e centrais. Atualmente, estão disponíveis vários agonistas e antagonistas sintéticos, para além de mais de 70 fitocanabinóides, com eficácia distinta como alternativa terapêutica em diferentes condições patológicas.⁹⁹

3.1 Gestão da dor

3.1.1 Utilização de canabinóides para aliviar a dor neuropática crónica

Diversos estudos demonstraram que o SEC intervém no controlo e alívio da dor, sobretudo na dor crónica neuropática. O CBD e THC, os endocanabinóides AEA e 2-AG assim que as enzimas de degradações FAAH e MAGL estão implicados na analgesia.¹⁸ Os endocanabinóides libertados durante uma estimulação dolorosa exercem uma ação retrograda e diminuem a liberação dos neurotransmissores envolvidos na transmissão da informação dolorosa. Os resultados principais comprovam a eficácia dos canabinóides na controlo do sistema nociceptivo e antinociceptivo. O THC demonstrou ser eficaz nas dores de tipo inflamatória, mas tem pouco impacto nas dores de tipo neuropática. Contudo, o CBD tem mais eficácia ao nível da dor de tipo neuropática sem apresentar efeitos secundários notáveis. Os inibidores de MAGL e FAAH podem ser eficazes na dor de tipo neuropática¹⁰⁰.

Como já referimos os endocanabinóides sintetizados vão inibir a liberação de neurotransmissores pro-nociceptivos. Ao nível supraespinal os endocanabinóides vão ter um impacto no alívio da dor por via de estruturas como o amígdala, tálamo e substância cinzenta periaqueductal¹⁰¹.

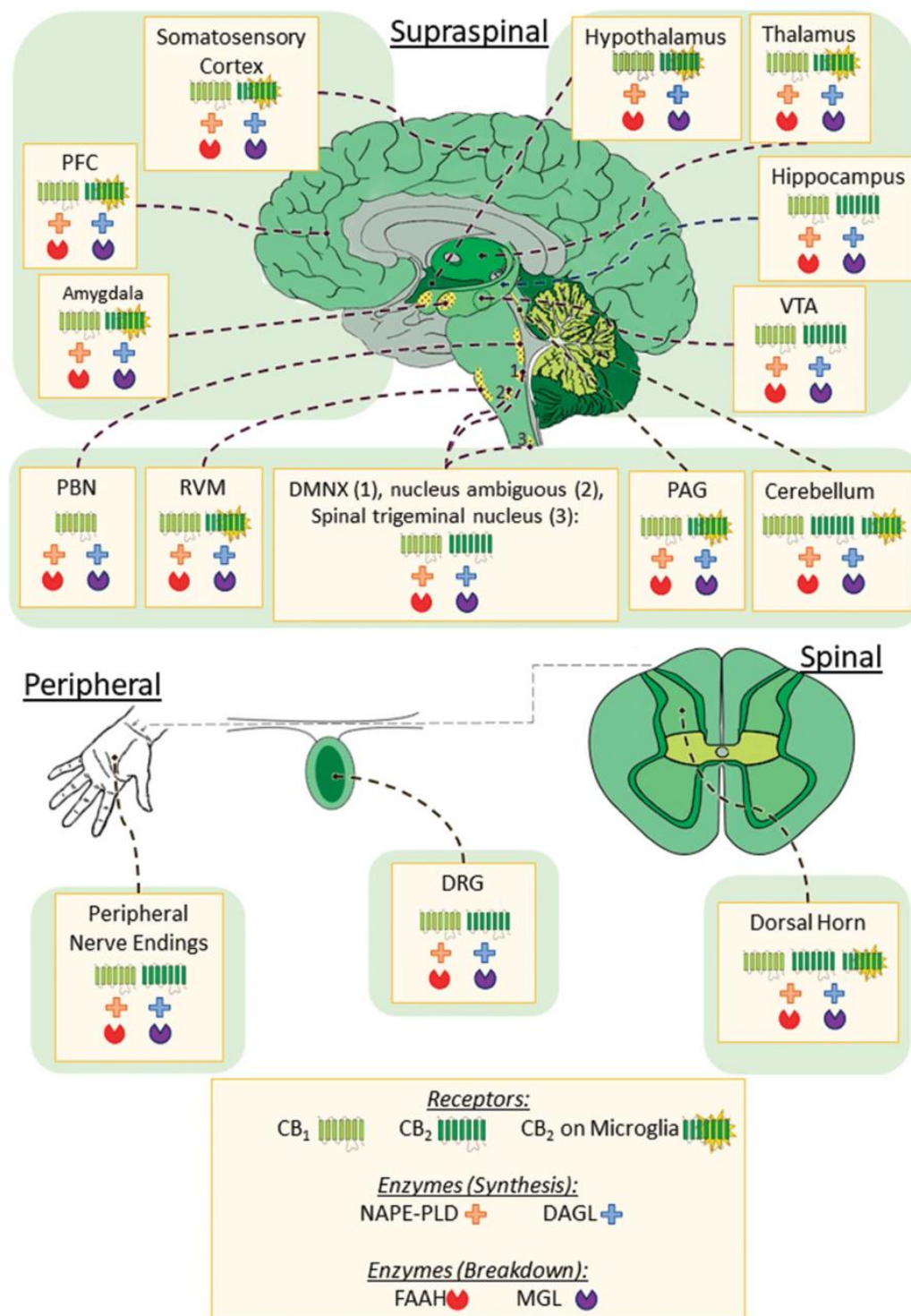


Figura 4: Distribuição dos recetores canabinóides e das enzimas associadas à síntese e degradação dos endocanabinóides nas vias da dor

AMG: Amígdala; CB: Cerebelo; DAGL: Diacilglicerol lipase; DMNX: Núcleo motor dorsal do nervo vago; DRG: Gânglio da raiz dorsal; FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase): Hidrolase de amidas de ácidos gordos; HPC: Hipocampo; HT: Hipotálamo; MGL: Lipase de monoacilglicerol; NAPE-PLD (N-Acylphosphatidylethanolamine-phospholipase D): N-Acilsfosfatidiletanolamina-fosfolipase D; PAG: Substância cinzenta periaquedutal; PBN: Núcleo parabraquial; PFC: Córtex pré-frontal; RVM: Medula ventromedial rostral; SC: Córtex somatossensorial; TH: Tálamo; VTA: Área tegmental ventral

Após tratamento da dor com produtos derivado do canábis, foram observados alguns efeitos secundários. Como diminuição da atividade motora e catalepsia. A longo prazo desenvolve-se de uma dependência e tolerância com uma perda de eficácia ao longo do tempo. Existem também efeitos secundários mais positivos como a redução da ansiedade e do estresse, efeitos antieméticos e antiespasmódicos ^{18,101}.

Estudos clínicos existem sobre um composto derivado da planta *Cannabis sativa* L., chamado canabinoides sintéticos (CS). Estes compostos foram elaborados em laboratórios e tendem a ser muito similar aos fitocanabinoides como o THC. Os CS interagem com os CB1 e CB2 mas também com outros recetores do sistema imunitário como GPR55, GPR18, canais TRP (Transient Receptor Potencial) e recetores nucleares PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors). O potencial efeito analgésico necessita de ser comprovado, e precisa de mais estudos para afirmar que os CS são bons adjuvantes analgésicos, mesmo se já houve alguns casos de melhoria ¹⁰².

3.1.2 Medicamentos elaborados no tratamento da dor a partir de canábis e perspectivas de melhoria:

Existem vários tratamentos medicamentosos aprovados a base de canábis. Esses tratamentos têm comprovados eficácia ligeira à moderada no alívio da dor crónica de tipo neuropática. É importante de pôr em evidência que os medicamentos mencionados abaixo apresentam outros alvos terapêuticos com os quais são mais eficientes do que o alívio da dor, mas é necessário destacar que eles também têm um efeito analgésico ¹⁰³.

O Nabiximols (Sativex®) foi criado com base de THC e CBD sob forma de inalador oromucosal. Segundo os estudos os doentes medicados com Nabiximols têm uma redução da sensação da dor ¹⁰³.

O Dronabinol (Marinol® ou Syndros®) é composto de THC sintético. Ajuda no alívio de dores neuropáticas associadas a esclerose múltipla (EM) e outros casos de dores crónicas. Este tratamento é muito eficaz e reforçado se combinado com um analgésico ¹⁰³.

O Nabilone (Cesamet® ou Canemes®) é um análogo sintético do THC. Pode ser usado nas dores neuropáticas nomeadamente em EM e em doentes com quimioterapias. Mas os efeitos são considerados fracos à moderados ¹⁰³.

Os tratamentos com canábis ou derivados continuam em desenvolvimento. Até agora estes medicamentos, em alguns casos, são considerados terapias de 3º linha. Os efeitos secundários observados com estes tratamentos são preocupantes e não facilitam a toma destes medicamentos. Os efeitos secundários mais frequentes são no SNC a sonolência, sedação, alteração da memória, confusão e cefaleias. Outros efeitos secundários comuns são, a ansiedade, depressão, alucinações, desorientação, náuseas, vômitos, xerostomia, hipotensão ortostática ou taquicardia ¹⁰⁴. Para monitorizar a gravidade e a frequência dos efeitos secundários, é usado o Number Needed to Harm (NNH). Essa escala mede e avalia a segurança dos tratamentos, que é mais seguro se o NNH é elevado. Por exemplo, um NNH entre 8 e 10 significa que um doente sobre 8 poderá apresentar efeitos secundários mencionados anteriormente. Podemos considerar este risco significativo. Não existe um valor máximo para o NNH, quanto mais alto for o NNH, mais seguro é considerado o tratamento. Um NNH elevado significa que é necessário tratar um grande número de pacientes para que apenas um sofra um efeito adverso. No ideal, o NNH tende ao infinito, indicando a ausência de efeitos secundários nocivos identificáveis ¹⁰⁵.

Para aliviar a dor com os canabinóides existem várias pistas de melhoria e perspectivas futuras. Os efeitos secundários atuais dos tratamentos são preocupantes e problemáticos porque são um entrave a que estes medicamentos se tornem a primeira linha contra outros medicamentos. Seria interessante investigar como modificar as moléculas para tornarem-se mais seguras. ¹⁰³ Os CS como são produtos derivados do canábis e compostos sintéticos, o quadro regulamentar por volta destes é mais leve que para produtos diretamente ligados ao canábis. O uso de CS com alvo de tratamento a dor, poderia ser ainda mais investigado nos tratamentos de fibromialgias, dores pós-operatórias, que não têm muitos estudos ou estudos pouco conclusivos. Nas dores pós-operatórias seria por exemplo interessante ver se o consumo de medicamentos com canábis em vez de opioides pode ser uma alternativa funcional, pois os opioides criam dependências fortes ¹⁰². Assim a gestão da dor com canábis ainda fica a ser explorada com mais profundidade.

3.2 Esclerose múltipla

A EM é uma doença inflamatória crónica, desmielinizante e neurodegenerativa do SNC. Existem vários tipos de EM: as recorrentes-remitentes, as progressivas primárias e as progressivas secundárias.¹⁰⁶ São observados sintomas de dores neuropáticas crónicas incapacitantes¹⁰⁷. O principal alvo dos tratamentos com canábis é a redução da espasticidade que é um sintoma associado a rigidez muscular involuntária e deficit motor¹⁰⁶. Vamos observar os vários sintomas, distribuições e níveis de força na EM através de uma tabela explicativa (tabela 3)

Tabela 3: Sintomas, distribuição e nível de força na EM

Sintoma	Espasticidade	Rigidez
Causa	Lesão neuronal e motores superiores (cérebro, tronco, medula espinal)	Doença de Parkinson
Distribuição	Numa direção específica	Na amplitude total do movimento
Força muscular	Acompanhada de fraqueza	Força preservada

Foram feitos vários ensaios para analisar a eficácia dos tratamentos com base de canábis. O Nabiximol e o Sativex (composto por THC e CBD), o Dronabinol (composto por CS) são tratamentos testados¹⁰⁸. Esses medicamentos atuam ao nível da espasticidade e da dor neuropática¹⁰⁷. Foi observado uma redução moderada da espasticidade mas com menos efeitos em comparação com Baclofeno ou Tizanidina que são medicamentos conhecidos e usados como anti espático¹⁰⁷. Os tratamentos com canábis oferecem aos doentes com EM uma qualidade de vida melhor e tendem a ser cada vez mais usados.

Como se referiu no tratamento da dor, os tratamentos com canabinóides utilizados na EM também têm efeitos secundários preocupantes que necessitam monitorização e observação atenta. Alguns estudos mostraram efeitos adversos na função cognitiva e física, por isso necessita-se ainda mais estudos para desenvolver medicamentos mais seguros, fiáveis e otimizar as doses e as formulações. A exploração dos agonistas seletivos dos recetores CB2 será uma pista promissora para combater os efeitos psicotrópicos associados aos agonistas CB1¹⁰⁹.

3.3 Perturbações neurológica e psiquiátrica

3.3.1 Epilepsia

A epilepsia é uma doença neurológica que afeta mais de 70 milhões de pessoas no mundo ¹¹⁰. Aparece na maioria dos casos na pequena infância e caracteriza-se por crises causadas por uma hiperativação neuronal. Existem diferentes tipos de crise: as crises tónicas, as crises clónicas e as crises mioclónicas. ¹¹¹

Entre 2018 e 2024, 39 estudos demonstraram os efeitos benéficos do canábis e mais particularmente do CBD no tratamento desta patologia ¹¹². O CBD pode atuar de várias maneiras para reduzir a hiperexcitabilidade neuronal. Este efeito pode ser conseguido através da dessensibilização dos canais TRPV1, ou atuando como antagonista dos recetores GPR55. ¹¹³ O CBD também pode inibir a recaptura da adenosina e então modular a excitabilidade neuronal e ter um papel anticonvulsivante e neuroprotetor. ¹¹³ Os resultados clínicos apresentam uma redução considerável da frequência das crises e convulsões tónicas, clónicas com dose entre 10 e 20 miligramas por quilogramas de peso corporal por dia ¹¹³.

O medicamento a base de CBD usado na epilepsia resistente e nomeadamente nas síndromas de Lennox-Gastaut e Dravet é nomeado Epidiolex, foi comercializado nos Estados Unidos da América após aprovação pela FDA em 2018 ^{114,115}.

É importante assinalar que existem efeitos secundários tal como sonolência, sedação, diminuição do apetite, diarreias e aumento das transaminases hepáticas. Mas estes efeitos secundários ficam ligeiros e não estão preocupantes. Também foram observadas algumas interações medicamentosas do CBD com Clobazam e Stiripentol prescritos em concomitância com o CBD no tratamento da epilepsia. As doses devem ser avaliadas antes de iniciar os tratamentos, senão pode haver aumento das concentrações plasmáticas dos anticonvulsivantes e diminuições dos níveis de CBD e, consequentemente, causar ineficácia ou sobre dosagem ¹¹². O THC com uso recreativo é proibido na epilepsia, pode aumentar consideravelmente as propriedades pro-convulsivante e efeitos psicoativos indesejáveis ¹¹².

Os tratamentos atuais bem que eficazes e comprovados como tal, ainda são controversos por causa da proveniência do CBD. Ainda se encontram dificuldades com o facto de ter medicamentos com base de canábis, mas os científicos comprovam cada vez mais a eficácia e a necessidade de autorizar os tratamentos com CBD, como demonstrado num estudo realizada na Índia em 2025 ¹¹⁶.

3.3.2 Autismo:

Os distúrbios do espectro autístico é um grupo de distúrbios neurológicos que afetam, a comunicação com os outros, o comportamento, as interações sociais e outros ¹¹⁷. Foi demonstrado que o CBD como alternativa terapêutica tem uma boa resposta dos doentes e pode aliviar sintomas como: ansiedade, hiperatividade, agitação psicomotora, crises de raiva, automutilação, distúrbios do apetite, deficit da atenção. O CBD parece melhorar a regulação dos sistemas gabaérgicos e glutamatérgicos e promover uma melhoria nas funções emocionais e cognitivas nos doentes ¹¹⁸.

Os estudos que demonstram benefícios no autismo ainda são observacionais, e há carência de estudos com ensaios randomizados e controlados. As perspetivas terapêuticas no autismo com o canábis necessitam de estudos mais aprofundados ¹¹⁸. A exploração de outros canabinóides pode ser muito interessante como a canabivarina (CBVD), um outro composto do canábis não psicoativo. A CBVD interage com o glutamato e o GABA, aumentando os níveis de glutamato nos núcleos da base do hemisfério esquerdo dos participantes do estudo analisados por espectroscopia de ressonância magnética ¹¹⁸. A CBVD afeta outras zonas como o córtex pré-frontal. Essas regiões fazem parte da regulação dos comportamentos emocionais e cognitivos. A CBVD poderia ser uma alternativa no tratamento desta doença ¹¹⁸.

3.3.3 Ansiedade:

Sabemos que o CBD tem benefício na ansiedade graças a sua ação relaxante e ansiolítica. É um composto bem tolerado e usado na ansiedade em doses entre 300 e 800

mg/dia. É disponível sob forma de óleos e cápsulas ¹¹⁹. O THC no tratamento da ansiedade é muito controverso, existem estudos que apresentam benefícios sobre o uso de THC na ansiedade e outros que apresentam um agravamento da ansiedade com o THC. Estudos em maior quantidade com mais detalhes são necessários para analisar quais são os reais benefícios do THC na ansiedade ¹¹⁹.

Como perspectivas futuras de desenvolvimento de tratamentos com canábis na ansiedade, aguarda-se uma exploração de tratamentos com formulações que combinam THC e CBD. Podemos ver cada vez mais produtos com CBD mas em doses reduzidas que poderão ser vistas no mercado farmacêutico em venda livre. Seria interessante também ver a compatibilidade do CBD com benzodiazepinas para substituir gradualmente estes tratamentos na ansiedade. O CBD assim é um potencial medicinal muito interessante no tratamento da ansiedade ^{119,120}.

3.3.4 Sono:

Os efeitos do canábis sobre o sono são muitos controversos. Pode afetar negativamente e positivamente o sono e as provas de eficácia na melhoria são limitadas ¹²¹. Ao nível das insónias o canábis pode melhorar temporariamente este distúrbio, mas se for parado ou cessado piora-as. Na apneia do sono uma molécula chamada dronabinol que é um THC sintético tem demonstrado efeitos positivos, mas clinicamente não é muito significativo ¹²¹.

Outros canabinóides como o cannabinoil (CBN), o cannabigerol (CBG) ou também o tetrahidrocannabivarina (THCV) poderão ser investigados com mais estudos clínicos ¹²². Nos próximos estudos seria interessante de rastrear os doentes em função dos diferentes perfis (idade, sexo, patologias, antecedentes de patologias, consumo de droga...) bem como informações precisas sobre as diretrizes a seguir para perceber porque é que o canábis tem ação diferentes no sono e desenvolver terapêuticas mais fiáveis e eficazes ¹²¹.

3.4 Cancro

3.4.1 Náusea e vômitos

O cancro é agora uma das doenças mais prevalente e trata-se com quimioterapia e radioterapia ¹²³. Estas terapias são muito prejudiciais para o organismo e provocam uma série de efeitos secundários incómodos para os doentes. Nestes efeitos secundários encontramos nomeadamente as náuseas e os vômitos ¹²⁴. O uso de canábis medicinal pode ajudar para prevenir estes efeitos secundários. Na tabela 4 são referidos os medicamentos e compostos ativos que ajudam na gestão dos efeitos secundários no cancro ¹²⁴.

Tabela 4: Tratamentos dos sintomas gástricos no cancro

Nome	Composto ativos	Modo de administração	Indicação principal
Nabilone (Cesamet, Canemes)	THC sintético	Oral (comprimidos)	Náusea e vômitos induzido por quimioterapia
Dronabinol (Marinol, Syndro)	THC sintético	Oral (comprimidos)	Náusea e vômitos induzido por quimioterapia

Uma revista sistemática indicou que o THC é mais eficaz no tratamento da náusea e dos vômitos em doentes com cancro que alguns antieméticos como domperidona ou metoclopramida ¹²⁵.

Em perspetiva de melhoria para esses tratamentos, seria interessante estudar as formulações que combinam THC e CBD para maximizar os efeitos terapêuticos e minimizar os efeitos secundários ¹²³. A exploração e o estudo de outros canabinóides como o CBN, o CBG e ou THCV poderiam ser aprofundados e assim ter efeitos específicos nas dores, mas também na caquexia ¹²³. A combinação de canabinóides com antieméticos poderia ser uma alternativa terapêutica para diminuir as doses necessárias e obter um efeito duplo e eficaz ¹²³.

3.4.2 Potencial efeito anti proliferativo

Em cânceros da mama e glioblastoma multiforme o canábis ou derivados podem ter alguns efeitos anti proliferativos ^{126,127}. No glioblastoma, após administração de THC, foi constatada de maneira significativa que a viabilidade destas células foi reduzida. Os canabinóides têm um efeito citotóxico direto nas células cancerosas, até induzem uma apoptose no tumor. O uso de canabinóides é benéfico nos doentes com glioblastoma múltiplo. Mais estudos são necessários para permitir talvez ter um tratamento no mercado ^{126,127}. No cancro da mama, foi visto segundo estudos pré clínicos que a AEA e o THC inibem a proliferação de células ER+ em doentes com cancro da mama R+. Em termos de perspectivas futuras os canabinóides como agentes ou estratégias terapêuticos/cas com alvo o Erβ, poderiam melhorar os resultados do tratamento do cancro ¹²⁶.

3.5 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson é uma doença neurológica caracterizada pela perda de neurónios dopaminérgicos na região do mesencéfalo. Para além desta perda, a agregação de proteínas, alterações das mitocôndrias, do stress oxidativo, da atividade do sistema glutamatérgico e a inflamação são também considerados fatores determinantes na progressão da DP. Até agora os canabinóides foram estudados para reduzir os sintomas motores dessa doença caracterizados por tremores, rigidez muscular, bradicinesia. ¹²⁸⁻¹³² Os efeitos ainda são controversos, os estudos abertos demonstraram que ao nível dos efeitos sobre os sintomas motores, fumar canábis medicinal poderia reduzir a rigidez. Mas esses resultados não foram significativos em estudos controlados ¹²⁸. Os efeitos sobre a discinesia induzida pela Levodopa (tratamento comum na doença de Parkinson) mostraram que o uso concomitante de THC e CBD poderia ajudar nos tremores mas os resultados são controversos. O Nabilone, análogo do THC, mostrou resultados modestos ¹²⁸.

Em perspectiva de investigação seria importante identificar os tipos de doentes com a doença de Parkinson que reagem ao canábis e porque este grupo reage mais do que um outro. Poderia ser uma pista de investigação otimizar as doses e as formas de

administração. Inaladores de canabinóides seria mais adequado do que fumar a planta diretamente. Ao nível do CBD, deve se explorar as formas de óleos e rever as doses e equilibrar com o THC.^{129,131}

3.6 Doença de Huntington

A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa hereditária que se manifesta por volta dos 30 anos. Os sintomas mais recorrentes são, movimentos involuntários anormais (coreia), depressão, ansiedade, declínio cognitivo até a demência¹³³.

Foram estudados o THC e o CBD no tratamento dos sintomas motores da doença de Huntington. Os canabinóides demonstraram melhorias nos sintomas associados à DH; como uma redução dos tremores, da rigidez, dos espasmos, da espasticidade e da coreia. Ao nível de sintomas comportamentais houve melhoria da ansiedade e uma redução da irritabilidade. Em modelos animais os canabinóides oferecem um efeito neuroprotetor ao reduzir as perdas neuronais e uma melhoria da função mitocondrial¹³³.

Em termos de perspectivas futuras, necessitam-se de estudos com maior escala e mais estudos em humanos. Uma vigilância dos efeitos a longo prazo seria importante para determinar se há ou não riscos de impacto negativo ao nível neuro cognitivo e psicológico¹³³.

3.7 Doença inflamatória intestinal

As doenças inflamatórias intestinais (DII), como retocolite hemorrágica ou a doença de Crohn, são doenças que se caracterizam por inflamação da parede intestinal e desregulação do sistema imunitário intestinal¹³⁴.

Os tratamentos com base de cânabis no tratamento de DII focam-se no THC e no CBD. Os canabinóides tem um efeito anti-inflamatório ao reduzir a produção de citocinas pro-inflamatórias. Os ensaios clínicos têm demonstrados resultados promissores ao nível de vários sintomas como diarreia, câibras intestinais e alívio de dores. Os tratamentos com base de cânabis ainda não estão autorizados com indicação para essas doenças¹³⁵.

Na doença de Crohn, foi feito um estudo com 93 participantes ¹³⁶. Os diferentes tratamentos foram dados sobre formas diferentes, canábis em “cigarros” ou CBD em forma de óleo. Houve 45% de melhoria dos sintomas em doentes com o canábis fumado (115 mg de THC) contra 10% com o placebo. Com óleo de CBD e uma dosagem 5% não houve melhoria. Houve uma redução do score do CDAI (teste de atividade da doença de Crohn) e melhoria na qualidade de vida dos doentes tratados com canábis que combina 15% CBD e 4% de THC ¹³⁶.

Em termos de futuras pistas terapêuticas, atuar sobre GPR55 e o TRPV1 (alvos dos canabinóides), bloquear as enzimas como FAAH e o MAGL e induzir um aumento dos níveis de endocanabinóides poderia reduzir a inflamação intestinal ^{135,137}. Além disso, verificou-se que, na doença de Crohn, os recetores canabinóides CB1 e CB2 se encontram diminuídos, o que poderá estar associado à persistência da inflamação. Este achado abre caminho a novas abordagens terapêuticas centradas na modulação destes recetores, com o objetivo de restaurar o equilíbrio do sistema endocanabinóide no intestino ¹³⁵⁻¹³⁷.

3.8 Saúde feminina

As mulheres funcionem num ciclo de 28 dias em média, ao contrário dos homens que funcionam num ciclo de 24 horas. As menstruações e o síndrome pré-menstrual são um fator de dores ginecológicas importante que toca a maioria das mulheres. Além disso, a endometriose é uma doença que afeta 10% das mulheres em idade fértil. Esta doença muito dolorosa é causada pelo espessamento do tecido de revestimento interno do útero uterina ¹³⁸.

Nos Estados Unidos, sobre 995 mulheres, 91,6% das mulheres já consumidoras de canábis e 64,6% das mulheres não previamente consumidoras, decretam estar aptas a usar canábis para uso medical para tratar de doenças ginecológicas ¹³⁹. O uso de canábis ainda é limitado nesta área mas a sua ação sobre a saúde feminina é incontestável e necessita de ser mais aprofundado. Como já vimos, o canábis tem um ação anti-inflamatória. Até agora os medicamentos mais usados nas dores pré-menstruais e menstruais são os AINEs (Anti-inflamatório não esteroides). Os canabinóides poderão ser uma alternativa no tratamento de dores menstruais, mas também na endometriose ^{139,140}. A maioria das mulheres com endometriose dolorosa são obrigadas a tomar contraceptivos

orais a longo prazo sem interrupções para evitar o espessamento da mucosa uterina. Os contraceptivos orais são eficazes, mas não sem riscos para saúde, com riscos de cancro da mama, doenças cardiovasculares como trombozes ^{141–144}. Será que os canabinóides poderão ajudar e até se tornar uma alternativa concreta na saúde feminina ? Há muitas perspectivas futuras, são necessários mais estudos randomizados, mais interesse e investigação na saúde do sexo feminino. Felizmente, esta progrediu.

3.9 Outros canabinóides

3.9.1 Acido Ajulémico (AjA)

O acido ajulémico (AjA) é um derivado sintético do THC ¹⁴⁵. Foram explorados os efeitos do AjA em vários tratamentos como esclerodermia sistémica, fibrose pulmonare e cística, dermatomiosis e artrite reumatoide ¹⁴⁶. O AjA foi mais estudado na fibrose pulmonar, demonstram efeitos anti fibróticos em ratos que poderiam ajudar no tratamento de fibrose pulmonar-resistentes aos corticosteroides. Os estudos clínicos futuros vão ter de provar se estes efeitos também são promissores em humanos ¹⁴⁷. Os AjAs tornou-se uma nova pista de melhoria no tratamento de doenças fibróticas ¹⁴⁶.

3.9.2 Cannabinor

O cannabinor é um composto de síntese derivado do canábis que tem a faculdade se ligar de maneira seletiva aos recetores CB2 ¹⁴⁵. Em ratos foi observado uma melhoria da função vesical depois de uma obstrução parcial da uretra. Neste modelo, os ratos estavam com obstrução da uretra, depois administração durante 2 semanas de cannabinor, a obstrução da uretra estava aliviado. A frequência de contrações não mictionais tornaram-se mais fracas em comparação com o grupo controlo e a capacidade de esvaziamento da bexiga estava protegida ¹⁴⁸.

Seria interessante investigar os efeitos do cannabinor em humanos, e ver se poderá exercer um efeito aliviador em certas doenças que podem provocar obstrução da uretra, cancro da próstata, tumores da bexiga, estenose uretral, cálculos urinários entre outros ¹⁴⁹.

Conclusão

Os avanços no do sistema endocanabinóide revelaram o seu papel essencial na regulação de diversos processos fisiológicos e patológicos. O interesse pelos canabinóides naturais e sintéticos tem vindo a crescer, à medida que se identificam novas aplicações clínicas em áreas como a dor crónica, a epilepsia refratária, a esclerose múltipla e certas patologias neuropsiquiátricas. Sua expressão generalizada e funções versáteis não apenas apoiam seu potencial promissor como alvo de fármacos para várias doenças, mas também tornam os efeitos colaterais indesejados quase inevitáveis. Por isso, o uso terapêutico da canábis e dos seus derivados exige uma abordagem cautelosa, baseada em evidência científica sólida e adaptada às necessidades clínicas de cada doente. Apesar do número crescente de estudos clínicos com resultados positivos, os tratamentos com canábis ou derivados continuam a enfrentar obstáculos legislativos significativos, sendo a sua aprovação ainda limitada na maioria dos países.

Apesar de alguns fármacos à base de canabinóides já se encontrarem disponíveis no mercado, muitos dos seus mecanismos de ação permanecem por esclarecer, tal como os efeitos a longo prazo. Assim, torna-se fundamental apostar em investigação translacional e em ensaios clínicos controlados que permitam validar a eficácia, segurança e aplicabilidade real destes compostos na prática clínica. O potencial terapêutico dos canabinóides é promissor, mas deverá sempre ser acompanhado de um rigor científico que garanta o seu uso responsável e informado.

Bibliografia

- 1 Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2018; **19**. doi:10.3390/ijms19030833.
- 2 Benarroch EE. Synaptic effects of cannabinoids: Complexity, behavioral effects, and potential clinical implications. *Neurology* 2014; **83**: 1958–1967.
- 3 Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences* 2004; **20**: 45–53.
- 4 Faiz MB, Naeem F, Irfan M, Aslam MA, Estevinho LM, Ateşşahin DA et al. Exploring the therapeutic potential of cannabinoids in cancer by modulating signaling pathways and addressing clinical challenges. *Discover Oncology.* 2024; **15**. doi:10.1007/s12672-024-01356-8.
- 5 Nogueiras R, Rohner-Jeanrenaud F, Woods SC, Tschöp MH. The endocannabinoid system and the control of glucose homeostasis. *J Neuroendocrinol* 2008; **20**: 147–151.
- 6 Sberna AL, Degrace P, Vergès B. Système endocannabinoïde : effets sur le métabolisme glucidique, mais aussi lipidique. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2016; **10**: 407–414.
- 7 Silvestri C, Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metab* 2013; **17**: 475–490.
- 8 Dilworth L, Facey A, Omoruyi F. Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues. *Int J Mol Sci* 2021; **22**. doi:10.3390/IJMS22147644.
- 9 Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; **14**. doi:10.3389/fendo.2023.1149239.
- 10 Heinitz S, Basolo A, Piomelli D, Krakoff J, Piaggi P. Endocannabinoid Anandamide Mediates the Effect of Skeletal Muscle Sphingomyelins on Human Energy Expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; **103**: 3757–3766.
- 11 Dipatrizio N V. Endocannabinoids in the Gut. *Cannabis Cannabinoid Res* 2016; **1**: 67–77.
- 12 Alhouayek M, Muccioli GG. The endocannabinoid system in inflammatory bowel diseases: from pathophysiology to therapeutic opportunity. *Trends Mol Med* 2012; **18**: 615–625.

- 13 Nasser Y, Bashashati M, Andrews CN. Toward modulation of the endocannabinoid system for treatment of gastrointestinal disease: FAAHster but not 'higher'. *Neurogastroenterology and motility* 2014; **26**: 447–454.
- 14 Sharkey KA, Darmani NA, Parker LA. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *Eur J Pharmacol* 2013; **722**: 10.1016/j.ejphar.2013.09.068.
- 15 Grill M, Högenauer C, Blesl A, Haybaeck J, Golob-Schwarzl N, Ferreirós N et al. Members of the endocannabinoid system are distinctly regulated in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Sci Rep* 2019; **9**. doi:10.1038/S41598-019-38865-4.
- 16 Sharkey KA, Wiley JW. The Role of the Endocannabinoid System in the Brain–Gut Axis. *Gastroenterology* 2016; **151**: 252–266.
- 17 Cuddihey H, MacNaughton WK, Sharkey KA. Role of the Endocannabinoid System in the Regulation of Intestinal Homeostasis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2022; **14**: 947.
- 18 Finn DP, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Soliman N, Rice ASC. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. *Pain* 2021; **162**: S5–S25.
- 19 Niu J, Huang D, Zhou R, Yue MX, Xu T, Yang J et al. Activation of dorsal horn cannabinoid CB2 receptor suppresses the expression of P2Y12 and P2Y13 receptors in neuropathic pain rats. *J Neuroinflammation* 2017; **14**. doi:10.1186/S12974-017-0960-0.
- 20 Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. The role of the endocannabinoid system in pain. *Handb Exp Pharmacol* 2015; **227**: 119–143.
- 21 Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs* 2000; **60**: 1303–1314.
- 22 Riebe CJ, Wotjak CT. Endocannabinoids and stress. *Stress* 2011; **14**: 384–397.
- 23 Patel S, Hill MN, Cheer JF, Wotjak CT, Holmes A. The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; **76**: 56–66.
- 24 Ruehle S, Rey AA, Remmers F, Lutz B. The endocannabinoid system in anxiety, fear memory and habituation. *J Psychopharmacol* 2012; **26**: 23–39.
- 25 Morena M, Patel S, Bains JS, Hill MN. Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacology*. 2016; **41**: 80–102.
- 26 Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2020; **16**: 9–29.

- 27 Hillard CJ, Beatka M, Sarvaideo J. Endocannabinoid Signaling and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Compr Physiol* 2016; **7**: 1.
- 28 Tam J, Hinden L, Drori A, Udi S, Azar S, Baraghithy S. The therapeutic potential of targeting the peripheral endocannabinoid/CB1 receptor system. *Eur J Intern Med* 2018; **49**: 23–29.
- 29 Almogi-Hazan O, Or R. Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity—the Journey from the Bedside to the Bench and Back. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 4448 2020; **21**: 4448.
- 30 Wei D, Allsop S, Tye K, Piomelli D. Endocannabinoid signaling in the control of social behavior. *Trends Neurosci* 2017; **40**: 385.
- 31 Puighermanal E, Marsicano G, Busquets-Garcia A, Lutz B, Maldonado R, Ozaita A. Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signaling. *Nat Neurosci* 2009; **12**: 1152–1158.
- 32 Zanettini C, Panlilio L V., Alicki M, Goldberg SR, Haller J, Yasar S. Effects of endocannabinoid system modulation on cognitive and emotional behavior. *Front Behav Neurosci* 2011; **5**. doi:10.3389/FNBEH.2011.00057.
- 33 Kruk-Slomka M, Dzik A, Budzynska B, Biala G. Endocannabinoid System: the Direct and Indirect Involvement in the Memory and Learning Processes—a Short Review. *Mol Neurobiol* 2017; **54**: 8332–8347.
- 34 Chandy M, Nishiga M, Wei TT, Hamburg NM, Nadeau K, Wu JC. Adverse Impact of Marijuana on Human Health. *Annu Rev Med* 2023; **75**: 353.
- 35 Page RL, Allen LA, Kloner RA, Carriker CR, Martel C, Morris AA et al. Medical Marijuana, Recreational Cannabis, and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020; **142**: E131–E152.
- 36 Subramaniam VN, Menezes AR, DeSchutter A, Lavie CJ. The Cardiovascular Effects of Marijuana: Are the Potential Adverse Effects Worth the High? *Mo Med*. 2019 Mar-Apr;116(2):146-153. PMID: 31040502; PMCID: PMC6461323.
- 37 Gabriel Almeida Lucena J de. Universidade de estadual paulista “Julio de Mesquita filho”. Faculdade de Ciências Farmaceuticas, Campus de Araraquara. Canabinoides: do uso abusivo à aplicação terapêutica. 2021.
- 38 Victória Lima Silva L, Deusimara da Silva Medeiros Walraven M, Pinheiro Arruda H, de Sousa Mendonça G, França Santos Chagas A, Felipe Amorim da Silva E et al. Cannabis sativa: Da toxicidade ao potencial farmacêutico. <https://www.scienced>.
- 39 Silva D, Moura C. Farmacologia e toxicologia dos canabinoides sintéticos, “drogas emergentes”, e os seus impactos na saúde pública. *enciclopédia biosfera* 2022; **19**. doi:10.18677/encibio_2022b18.

- 40 Tashkin DP. Vaping cannabis and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2018; **15**: 1137–1138.
- 41 Khoj L, Zagà V, Amram DL, Hosein K, Pistone G, Bisconti M et al. Effects of cannabis smoking on the respiratory system: A state-of-the-art review. *Respir Med* 2024; **221**. doi:10.1016/j.rmed.2023.107494.
- 42 Kaplan AG. Cannabis and Lung Health: Does the Bad Outweigh the Good? *Pulm Ther* 2021; **7**: 395–408.
- 43 D’Errico S, Zanon M, Radaelli D, Concato M, Padovano M, Scopetti M et al. Acute Kidney Injury (AKI) in Young Synthetic Cannabinoids Abusers. *Biomedicines* 2022; **10**. doi:10.3390/biomedicines10081936.
- 44 Srisung W, Jamal F, Prabhakar S. Synthetic cannabinoids and acute kidney injury. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015; **28**: 475–7.
- 45 Ribeiro M, Marques ACPR, Laranjeira R, Alves HNP, De Araújo MR, Baltieri DA et al. Abuso e dependência da maconha. *Rev Assoc Med Bras* 2005; **51**: 247–249.
- 46 Montel S. Le cerveau se développe-t-il toute la vie ? *Sciences Humaines* 2019; **310**: 9–9.
- 47 Le cannabis et les enfants et adolescents canadiens | Société canadienne de pédiatrie. <https://cps.ca/fr/documents/position/cannabis-les-enfants-et-adolescents> (accessed 20 Feb2025).
- 48 canadien de lutte contre les toxicomanies C. Les effets de la consommation de cannabis pendant l’adolescence (Rapport en bref). www.cclt.ca•www.ccsa.ca (accessed 20 Feb2025).
- 49 Laura Dryburgh CM, Dryburgh LM, Bolan NS, Grof CP, Galettis P, Schneider J et al. Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects. *British Journal of Clinical Pharmacology Br J Clin Pharmacol* 2018; **84**: 2468.
- 50 Huang Y-HJ, Zhang Z-F, Tashkin DP, Feng B, Straif K, Hashibe M. An epidemiologic review of marijuana and cancer: an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015,24(1):15-31
- 51 | Cancer Care Ontario. <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/62586> (accessed 14 Feb2025).
- 52 Patel SJ, Khan S, M S, Hamid P. The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic Review. *Cureus* 2020; **12**: e9309.

- 53 Cuttler C, Spradlin A, McLaughlin RJ. A naturalistic examination of the perceived effects of cannabis on negative affect. *J Affect Disord* 2018; **235**: 198–205.
- 54 Beaucoup plus fort en THC, le nouveau cannabis accroît le risque de dépendance. https://www.lemonde.fr/societe/article/2021/04/12/alerte-sur-les-nouvelles-formes-de-cannabis-beaucoup-plus-concentrees-en-thc-elles-entraiment-un-risque-de-dependance-accru_6076429_3224.html (accessed 20 Feb2025).?
- 55 Jenkins BW, Khokhar JY. Cannabis Use and Mental Illness: Understanding Circuit Dysfunction Through Preclinical Models. *Front Psychiatry*. 2021; **12**. doi:10.3389/fpsyt.2021.597725.
- 56 Spinella TC, Stewart SH, Naugler J, Yakovenko I, Barrett SP. Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study. *Psychopharmacology (Berl)* 2021; **238**: 1965–1977.
- 57 Klimkiewicz A, Jasinska A. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. *Psychiatria* 2017; **15**: 88–92.
- 58 García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. *Biomolecules* 2020; **10**: 1–34.
- 59 Hjorthoj C, Compton W, Starzer M, Nordholm D, Einstein E, Erlangsen A et al. Association between cannabis use disorder and schizophrenia stronger in young males than in females. *Psychol Med* 2023; **53**: 7322–7328.
- 60 Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res* 2013; **150**: 3–10.
- 61 Hill MN, McLaughlin RJ, Bingham B, Shrestha L, Lee TTY, Gray JM et al. Endogenous cannabinoid signaling is essential for stress adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; **107**: 9406–9411.
- 62 Ranganathan M, Braley G, Pittman B, Cooper T, Perry E, Krystal J et al. The effects of cannabinoids on serum cortisol and prolactin in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; **203**: 737–744.
- 63 Cservenka A, Lahanas S, Dotson-Bossert J. Marijuana Use and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Functioning in Humans. *Front Psychiatry* 2018; **9**. doi:10.3389/FPSYT.2018.00472.
- 64 Malhotra S, Heptulla RA, Homel P, Motaghedi R. Effect of Marijuana Use on Thyroid Function and Autoimmunity. *Thyroid* 2017; **27**: 167–173.

- 65 Hillard CJ, Farber NE, Hagen TC, Bloom AS. The effects of delta 9-tetrahydrocannabinol on serum thyrotropin levels in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1984; **20**: 547–550.
- 66 Sá E de BD de, Santos FJD dos, Leite KJCT, Macêdo LM de, Veiga SL da, Lóssio AGAS et al. O uso de cannabis e seus efeitos nos níveis de prolactina. *Revista Contemporânea* 2024; **4**: e7147.
- 67 Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson AM, Bang AK, Nordkap L, Skakkebæk NE et al. Association Between Use of Marijuana and Male Reproductive Hormones and Semen Quality: A Study Among 1,215 Healthy Young Men. *Am J Epidemiol* 2015; **182**: 473–481.
- 68 Brown TT, Dobs AS. Endocrine effects of marijuana. *J Clin Pharmacol* 2002; **42**. doi:10.1002/J.1552-4604.2002.TB06008.X.
- 69 Kolodny RC, Masters WH, Kolodner RM, Toro G. Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use. *N Engl J Med* 1974; **290**: 872–874.
- 70 Thistle JE, Graubard BI, Braunlin M, Vesper H, Trabert B, Cook MB et al. Marijuana use and serum testosterone concentrations among U.S. males. *Andrology* 2017; **5**: 732–738.
- 71 Liu X, Herbison AE. Dopamine regulation of gonadotropin-releasing hormone neuron excitability in male and female mice. *Endocrinology* 2013; **154**: 340–350.
- 72 Velez ML, Jordan CJ, Jansson LM. Cannabis Use Disorder During the Perinatal Period. *Cannabis Use Disorders* 2019; 177–188.
- 73 Walker OLS, Holloway AC, Raha S. The role of the endocannabinoid system in female reproductive tissues. *J Ovarian Res* 2019; **12**. doi:10.1186/S13048-018-0478-9.
- 74 Tibiriça E. The multiple functions of the endocannabinoid system: A focus on the regulation of food intake. *Diabetol Metab Syndr* 2010; **2**: 1–6.
- 75 Kirkham TC. Cannabinoids and appetite: food craving and food pleasure. *Int Rev Psychiatry* 2009; **21**: 163–171.
- 76 Cota D, Marsicano G, Lutz B, Vicennati V, Stalla GK, Pasquali R et al. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; **27**: 289–301.
- 77 Kirkham TC. Endocannabinoids in the regulation of appetite and body weight. *Behavioural pharmacology* 2005; **16**: 297–313.
- 78 Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 2005; **8**: 585–589.

- 79 Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002; **54**: 161–202.
- 80 Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev* 2006; **27**: 73–100.
- 81 Liu YL, Connoley IP, Wilson CA, Stock MJ. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes (Lond)* 2005; **29**: 183–187.
- 82 Penner EA, Buettner H, Mittleman MA. The Impact of Marijuana Use on Glucose, Insulin, and Insulin Resistance among US Adults. *Am J Med* 2013; **126**: 583–589.
- 83 Wiciński M, Fajkiel-Madajczyk A, Kurant Z, Gryczka K, Kurant D, Szambelan M et al. The Use of Cannabidiol in Metabolic Syndrome-An Opportunity to Improve the Patient's Health or Much Ado about Nothing? *J Clin Med* 2023; **12**. doi:10.3390/JCM12144620.
- 84 Cinar R, Godlewski G, Liu J, Tam J, Jourdan T, Mukhopadhyay B et al. Hepatic CB1 Receptors Mediate Diet-Induced Insulin Resistance by Increasing de novo Synthesis of Long Chain Ceramides. *Hepatology* 2013; **59**: 10.1002/hep.26606.
- 85 Berk K, Konstantynowicz-Nowicka K, Charytoniuk T, Harasim-Symbor E, Chabowski A. Distinct Effects of Cannabidiol on Sphingolipid Metabolism in Subcutaneous and Visceral Adipose Tissues Derived from High-Fat-Diet-Fed Male Wistar Rats. *Int J Mol Sci* 2022; **23**. doi:10.3390/IJMS23105382.
- 86 Gorelick J, Assa-Glazer T, Zandani G, Altberg A, Sela N, Nyska A et al. THC and CBD affect metabolic syndrome parameters including microbiome in mice fed high fat-cholesterol diet. *J Cannabis Res* 2022; **4**: 27.
- 87 Bielawiec P, Harasim-Symbor E, Konstantynowicz-Nowicka K, Sztolsztener K, Chabowski A. Chronic Cannabidiol Administration Attenuates Skeletal Muscle De Novo Ceramide Synthesis Pathway and Related Metabolic Effects in a Rat Model of High-Fat Diet-Induced Obesity. *Biomolecules* 2020; **10**: 1–16.
- 88 Penner EA, Buettner H, Mittleman MA. The impact of marijuana use on glucose, insulin, and insulin resistance among US adults. *American Journal of Medicine* 2013; **126**: 583–589.
- 89 AASM | International Classification of Sleep Disorders. <https://aasm.org/clinical-resources/international-classification-sleep-disorders/> (accessed 14 Feb2025).
- 90 Costa AC, Joaquim HPG, Pedrazzi JFC, Pain A de O, Duque G, Aprahamian I. Cannabinoids in Late Life Parkinson's Disease and Dementia: Biological

- Pathways and Clinical Challenges. *Brain Sci* 2022; **12**.
doi:10.3390/BRAINSKI12121596.
- 91 Horner RL, Peever JH. *Brain Circuitry Controlling Sleep and Wakefulness*. Continuum (Minneapolis Minn) 2017; **23**: 955–972.
- 92 Normal Human Sleep: An Overview. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. M.H. Kryger (Ed.).
https://www.researchgate.net/publication/287231408_Normal_Human_Sleep_An_Overview_Principles_and_Practice_of_Sleep_Medicine_MH_Kryger_Ed
(accessed 14 Feb2025).
- 93 Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol* 1981; **21**. doi:10.1002/J.1552-4604.1981.TB02622.X.
- 94 de Almeida CMO, Brito MMC, Bosaipo NB, Pimentel A V., Tumas V, Zuardi AW et al. Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord* 2021; **36**: 1711–1715.
- 95 Glass M, Dragunow M, Faull RLM. Cannabinoid receptors in the human brain: A detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997; **77**: 299–318.
- 96 Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Braz J Psychiatry* 2019; **41**: 9–14.
- 97 Murillo-Rodríguez E, Sánchez-Alavez M, Navarro L, Martínez-González D, Drucker-Colín R, Prospéro-García O. Anandamide modulates sleep and memory in rats. *Brain Res* 1998; **812**: 270–274.
- 98 Walsh JH, Maddison KJ, Rankin T, Murray K, McArdle N, Ree MJ et al. Treating insomnia symptoms with medicinal cannabis: a randomized, crossover trial of the efficacy of a cannabinoid medicine compared with placebo. *Sleep* 2021; **44**. doi:10.1093/SLEEP/ZSAB149.
- 99 Kumar U. Cannabinoids: Role in Neurological Diseases and Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci*. 2025; **26**. doi:10.3390/ijms26010152.
- 100 Risch N, Pointeau F, Poquet N. Nociception. *Kinésithérapie, la Revue* 2017; **17**: 5–15.
- 101 Guindon J, Hohmann A. The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009; **8**: 403–421.
- 102 Maglaviceanu A, Peer M, Rockel J, Bonin RP, Fitzcharles MA, Ladha KS et al. The State of Synthetic Cannabinoid Medications for the Treatment of Pain. *CNS Drugs* 2024; **38**: 597–612.

- 103 Petzke F, Tölle T, Fitzcharles MA, Häuser W. Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis for Chronic Neuropathic Pain. *CNS Drugs* 2022; **36**: 31–44.
- 104 Lavender I, Garden G, Grunstein RR, Yee BJ, Hoyos CM. Using Cannabis and CBD to Sleep: An Updated Review. *Curr Psychiatry Rep* 2024. doi:10.1007/S11920-024-01564-7.
- 105 Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep* 2017; **19**: 23.
- 106 Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; **4** (1), 43. doi:10.1038/S41572-018-0041-4.
- 107 Jones É, Vlachou S. A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis Treatment. *Molecules* 2020; **25**. (21):4930. doi:10.3390/MOLECULES25214930.
- 108 Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; **5**. doi:10.1002/14651858.CD013444.PUB2.
- 109 Mecha M, Carrillo-Salinas FJ, Feliú A, Mestre L, Guaza C. Perspectives on Cannabis-Based Therapy of Multiple Sclerosis: A Mini-Review. *Front Cell Neurosci.* 2020 Feb 19;14:34. doi: 10.3389/fncel.2020.00034. PMID: 32140100; PMCID: PMC7042204.
- 110 Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet* 2019; **393**: 689–701.
- 111 Epilepsie - symptômes, causes, traitements et prévention - VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie.html> (accessed 28 Feb2025).
- 112 Borowicz-Reutt K, Czernia J, Krawczyk M. CBD in the Treatment of Epilepsy. *Molecules* 2024 **29**(9) 1981. doi:10.3390/molecules29091981.
- 113 Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord* 2020; **22**: S10–S15.
- 114 Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, Gil-Nagel A, Lagae L, Landmark CJ et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord* 2020; **22**: 1–14.
- 115 Epidiolex (cannabidiol) FDA Approval History - Drugs.com. <https://www.drugs.com/history/epidiolex.html> (accessed 28 Feb2025).
- 116 Singh A, Madaan P, Bansal D. Update on Cannabidiol in Drug-Resistant Epilepsy. *Indian J Pediatr* 2025; **92**. doi:10.1007/S12098-024-05337-1.
- 117 S'informer sur le trouble du spectre de l'autisme, ou TSA. <https://www.autismeinfoservice.fr/informer/autisme/tsa> (accessed 3 Mar2025).

- 118 da Silva Junior EA, Medeiros WMB, Torro N, de Sousa JMM, de Almeida IBCM, da Costa FB et al. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother* 2022; **44**. doi:10.47626/2237-6089-2020-0149.
- 119 Berger M, Amminger GP, McGregor IS. Medicinal cannabis for the treatment of anxiety disorders. *Aust J Gen Pract* 2022; **51**: 586–592.
- 120 Hazekamp A. The Trouble with CBD Oil. *Med Cannabis Cannabinoids* 2018; **1**: 65–72.
- 121 Kolla BP, Hayes L, Cox C, Eatwell L, Deyo-Svendsen M, Mansukhani MP. The Effects of Cannabinoids on Sleep. *J Prim Care Community Health* 2022; **13**: 21501319221081276.
- 122 Cannabinoïdes de synthèse et «Spice»: fiche drogue | www.euda.europa.eu. https://www.euda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids_fr (accessed 5 Mar2025).
- 123 Roy PS, Saikia BJ. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer* 2016; **53**: 441–442.
- 124 Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **2015**. doi:10.1002/14651858.CD009464.PUB2.
- 125 Wong SS, Wilens TE. Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics* 2017; **140**(5):e20171818 doi:10.1542/PEDS.2017-1818.
- 126 Dobovišek L, Krstanović F, Borštnar S, Debeljak N. Cannabinoids and hormone receptor-positive breast cancer treatment. *Cancers (Basel)* 2020; **12** (3):525 doi:10.3390/CANCERS12030525.
- 127 Buchalska B, Kamińska K, Owe-Larsson M, Cudnoch-Jędrzejewska A. Cannabinoids in the treatment of glioblastoma. *Pharmacological Reports* 2024; **76**: 223–234.
- 128 Figura M, Koziorowski D, Sławek J. Cannabis in Parkinson’s Disease — The patient’s perspective versus clinical trials: a systematic literature review. *Neurol Neurochir Pol* 2022; **56**: 21–27.
- 129 Alves A de DF, Dias FCR, Cadena PG, Silva-Jr VA. Use of phytocannabinoids in animal models of Parkinson’s disease: Systematic review. *Neurotoxicology* 2024; **105**: 34–44.
- 130 Oikonomou P, Jost WH. Randomized controlled trials on the use of cannabis-based medicines in movement disorders: a systematic review. *J Neural Transm* 2022; **129**: 1247–1256.

- 131 Urbi B, Lee Y, Hughes I, Thorning S, Broadley SA, Sabet A et al. Effects of cannabinoids in Parkinson's disease animal models: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open science* 2022; **6**: e100302.
- 132 Bahji A, Breward N, Duff W, Absher N, Patten SB, Alcorn J et al. Cannabinoids in the management of behavioral, psychological, and motor symptoms of neurocognitive disorders: a mixed studies systematic review. *J Cannabis Res* 2022; **4**: 11.
- 133 Akinyemi E, Randhawa G, Longoria V, Zeine R. Medical Marijuana Effects in Movement Disorders, Focus on Huntington Disease; A Literature Review. *J Pharm Pharm Sci* 2020; **23**: 389–395.
- 134 Présentation de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) - Troubles digestifs - Manuels MSD pour le grand public. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/pr%C3%A9sentation-de-la-maladie-inflammatoire-chronique-de-l-intestin-mici> (accessed 11 Mar2025).
- 135 Hryhorowicz S, Kaczmarek-Ryś M, Zielińska A, Scott RJ, Słomski R, Pławski A. Endocannabinoid System as a Promising Therapeutic Target in Inflammatory Bowel Disease – A Systematic Review. *Front Immunol* 2021; **12**. doi:10.3389/fimmu.2021.790803.
- 136 Kafil TS, Nguyen TM, Macdonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; **2018**. doi:10.1002/14651858.CD012853.pub2.
- 137 Solmi M, De Toffol M, Kim JY, Choi MJ, Stubbs B, Thompson T et al. Balancing risks and benefits of cannabis use: Umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2023. doi:10.1136/bmj-2022-072348.
- 138 Endométriose. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis#> (accessed 12 Mar2025).
- 139 Han L, Alton K, Colwill AC, Jensen JT, McCrimmon S, Darney BG. Willingness to Use Cannabis for Gynecological Conditions: A National Survey. *J Womens Health (Larchmt)* 2021; **30**: 438–444.
- 140 Sinclair J, Collett L, Abbott J, Pate DW, Sarris J, Armour M. Effects of cannabis ingestion on endometriosis-associated pelvic pain and related symptoms. *PLoS One* 2021; **16** (10):e0258940. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0258940.
- 141 Kanadys W, Barańska A, Malm M, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Janiszewska M et al. Use of oral contraceptives as a potential risk factor for breast cancer: A systematic review and meta-analysis of case-control studies up to 2010. *Int J Environ Res Public Health* 2021; **18** (9):4638. doi:10.3390/ijerph18094638.

- 142 de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 3;2014(3):CD010813. doi: 10.1002/14651858.CD010813.pub2. PMID: 24590565; PMCID: PMC10637279.
- 143 Okoth K, Chandan JS, Marshall T, Thangaratinam S, Thomas GN, Nirantharakumar K, Adderley NJ. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ.* 2020 Oct 7;371:m3502. doi: 10.1136/bmj.m3502. Erratum in: *BMJ.* 2020 Oct 14;371:m3963. doi: 10.1136/bmj.m3963. PMID: 33028606; PMCID: PMC7537472.
- 144 Zhong GC, Liu Y, Chen N, Hao FB, Wang K, Cheng JH, Gong JP, Ding X. Reproductive factors, menopausal hormone therapies and primary liver cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Hum Reprod Update.* 2016 Dec;23(1):126-138. doi: 10.1093/humupd/dmw037. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27655589.
- 145 Grotenhermen F. Les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes. *Cannabinoids* 2006; **1**: 10–15.
- 146 Burstein SH. Ajulemic acid: potential treatment for chronic inflammation. *Pharmacol Res Perspect.* 2018 Apr;6(2):e00394. doi: 10.1002/prp2.394. PMID: 29638269; PMCID: PMC5891661.
- 147 Lucattelli M, Fineschi S, Selvi E, Garcia Gonzalez E, Bartalesi B, De Cunto G, Lorenzini S, Galeazzi M, Lungarella G. Ajulemic acid exerts potent anti-fibrotic effect during the fibrogenic phase of bleomycin lung. *Respir Res.* 2016 May 6;17(1):49. doi: 10.1186/s12931-016-0373-0. PMID: 27153807; PMCID: PMC4859981.
- 148 Gratzke C, Streng T, Stief CG, Alroy I, Limberg BJ, Downs TR et al. Cannabinor, a Selective Cannabinoid-2 Receptor Agonist, Improves Bladder Emptying in Rats With Partial Urethral Obstruction. *J Urol* 2011; **185**: 731–736.
- 149 Gratzke C, Streng T, Stief CG, Downs TR, Alroy I, Rosenbaum JS et al. Effects of Cannabinor, a Novel Selective Cannabinoid 2 Receptor Agonist, on Bladder Function in Normal Rats. *Eur Urol* 2010; **57**: 1093–1100.