

## Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis (SBEC)

### Dez coisas que você precisa saber sobre *Cannabis*

O Conselho Federal de Medicina (CFM) e a Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP) publicaram em outubro de 2019 o Decálogo da Maconha. Uma lista com frases curtas e tendenciosas, muitas vezes distorcidas, enviesadas e baseadas em dados sobre o abuso crônico de Cannabis e que foram generalizadas para o uso medicinal. Todas as afirmações ali compiladas são aqui confrontadas com pesquisas que apontam no sentido contrário. Sentimos que é nosso dever esclarecer a população, visto que há milhares de famílias medicando seus filhos com produtos derivados de *Cannabis* para quadros graves e potencialmente letais, como epilepsia refratária e quadros para os quais a medicina tradicional não oferece tratamento eficaz, como o autismo. A publicação de um documento afirmando categoricamente que não existe *Cannabis* medicinal é um desserviço à população que se beneficia desse tratamento, instaurando medo e desconfiança em famílias já sofridas devido aos diversos dramas relacionados aos seus entes queridos enfermos.

Assim, em nome da SBEC vimos a público esclarecer ponto a ponto as afirmações do Decálogo da Maconha com a expertise e segurança de profissionais que exercem a “medicina canábica” há vários anos com altas taxas de sucesso. Ressaltamos ainda que, uma vez que o CFM e a ABP não reconhecem a existência de *Cannabis* medicinal, todos os itens que criticam ou apontam malefícios em relação à *Cannabis*, referem-se ao abuso crônico de Cannabis fumada (incluindo uso recreativo ou adulto), e portanto, não se aplicam ao uso medicinal da *Cannabis*, pois embora haja alguns aspectos em comum, trata-se de administração de produtos muitas vezes diferentes, por vias e com objetivos diferentes.

**1- Decálogo:** A *Cannabis sativa* e a *indica* não podem ser consideradas medicamentos e, portanto, não existe “maconha medicinal”;

**SBEC:** A *Cannabis* é uma planta utilizada como medicamento há mais de 4 mil anos, tendo relevante história na Índia. Israel, por exemplo, é líder em pesquisas científicas com a planta e tem seu uso aprovado desde 1992<sup>1</sup>.

**2- Decálogo:** A planta tem pelo menos 400 substâncias, sendo que uma, o THC, tem potencial de causar dependência e apenas uma, o CBD, está sendo investigada com o objetivo de verificar se existe ou não um potencial terapêutico;

**SBEC:** A *Cannabis* possui mais de 500 substâncias, das quais cerca de 140 são canabinoides. O potencial terapêutico da *Cannabis* é resultante da sinergia entre todo o fitocomplexo, isto é: a utilização da planta *in natura* contendo óleos essenciais, terpenos, ésteres, flavonoides e fitocanabinoides, possui efetividade superior ao uso de seus componentes isolados ou sintéticos. O THC também tem propriedades terapêuticas, é anticonvulsivante, analgésico, anti-inflamatório e antitumoral. <sup>2, 3, 4.</sup>

**3- Decálogo:** Como os poucos resultados obtidos (com o tratamento com *Cannabis*) estão longe de ser generalizados, mesmo que o uso controlado possa ser feito, deve-se levar em conta os potenciais malefícios já comprovados.

**SBEC:** A terapia canábica engloba múltiplos saberes, rompe com a lógica biomédica reducionista e deve ser individualizada, sendo de fato difícil se generalizar os resultados. Isso deve-se às múltiplas particularidades das próprias plantas e ao funcionamento metabólico de cada indivíduo. A terapêutica com a planta requer a lógica da promoção de saúde, colocando em primeiro plano a educação, que é um importante elemento para se conquistar a autonomia. Silva Júnior e Alves<sup>5</sup> entendem que os fatores determinantes ou condicionantes da qualidade de saúde são “informações e conhecimento para promover a autonomia e a necessidade de acesso às tecnologias do cuidado”.

Outro ponto fundamental para essa terapia é trabalhar com a prática da clínica ampliada e do cuidado. Para Kalichman<sup>6</sup>, essas clínicas têm como desdobramento prático: “a superação dos limites colocados pela clínica tradicional e suas versões ‘degradadas’, com a consequente transformação do trabalho em saúde para uma clínica que reconhece sujeitos e suas necessidades, valoriza seus saberes e tem a corresponsabilização como guia para a execução dos projetos singulares terapêuticos”.

A *Cannabis*, como qualquer substância, precisa ter um uso controlado. Os estudos controlados são menos numerosos, em parte devido à proibição da planta, mas seu potencial

terapêutico e os parâmetros para o uso seguro já estão demonstrados por diversos estudos e pela prática clínica.

Paracelso no século XVI já afirmava que a diferença entre remédio e veneno estava na dose. No caso da *Cannabis*, além da questão da dose está a cepa utilizada pelo paciente. Esse controle deve passar pelo uso consciente e responsável e pelo acompanhamento do profissional de saúde que pode fazer indicações terapêuticas e balizamentos no sentido de reduzir possíveis danos. Devemos salientar que o uso médico de qualquer substância requer avaliação da dose e acompanhamento dos resultados terapêuticos.

No caso da *Cannabis*, suas propriedades medicinais já são conhecidas há milênios, tendo seu estudo científico ampliado a partir da década de 1960, quando a molécula do Delta-9-hidrocannabinol (THC) foi isolada e identificada pelo Professor Dr Raphael Mechoulam e colaboradores da *Hebrew University of Jerusalem*, que identificaram o canabinoide endógeno anandamida no cérebro e o 2-aradoquinoil glicerol (2-AG) nos órgãos periféricos. Apesar dos possíveis efeitos adversos e colaterais que a *Cannabis* pode provocar, principalmente relacionado ao uso de altas doses de THC e a seu uso prolongado, precisamos reconhecer seus efeitos medicinais e ponderar seu uso controlado. O professor Dr Elisaldo Carlini<sup>7</sup> da Universidade Federal de São Paulo relatou possíveis efeitos adversos do uso prolongado de THC e que no campo cognitivo pode haver um prejuízo na capacidade humana de discriminar intervalos de tempo e distâncias espaciais, vigilância, memória e desempenho para o trabalho mental; e, na área psíquica, relatou reações como pensamentos desconectados, reações de pânico, alterações na percepção, delírios e experiências alucinatórias. Porém, também destacou o seu efeito medicinal em náusea e vômito em pacientes com câncer, no auxílio para a retomada do apetite, na dor e na Esclerose Múltipla. O uso em outros quadros clínicos parece proporcionar benefícios, que precisam ser mais bem explorados por meio de pesquisas científicas que estão sendo realizadas em diversos países com regulamentação mais progressista sobre a *Cannabis*.

Entretanto, o embargo para o desenvolvimento de políticas e regulamentações que abarquem a questão da pesquisa e da produção da *Cannabis* interdita o conhecimento de seus potenciais terapêuticos e o debate honesto sobre o público mais vulnerável a seu uso não médico, incluindo crianças, adolescentes e idosos.

Além dos efeitos do THC, outros canabinoides vêm sendo estudados. O Canabidiol (CBD), o mais popular, que vem sendo usado em casos de epilepsia refratária e que também tem mostrado efeito terapêutico em diversos outros acometimentos da saúde, como por exemplo,

dor crônica, fibromialgia, psicoses e ansiedade<sup>8</sup>. Outro exemplo seria o Canabinol (CBN), que tem sido estudado para insônia. No entanto, consideramos ainda mais importante em termos terapêuticos uma abordagem integral da planta levando em consideração os estudos sobre o efeito comitativa ou entourage<sup>9, 10</sup>.

**4- Decálogo:** Para qualquer substância com potencial de causar dependência em uso terapêutico, até hoje, a regulamentação é especial, pois os benefícios iniciais podem ser substituídos por danos decorrentes do uso crônico, visto que ainda não existem estudos a longo prazo que comprovem a segurança;

**SBEC:** O uso da *Cannabis* medicinal é milenar. O vasto efeito terapêutico em diferentes condições clínicas é, muitas vezes, potencializado pela sinergia dos seus componentes, como THC, CBD e diversos terpenos. Contudo, como qualquer medicamento, o uso crônico pode causar eventos adversos, tornando-se necessária a avaliação individual de riscos *versus* benefícios para promoção da saúde do paciente. O uso agudo, medicinal, da *Cannabis* é muito seguro. Não existe dose letal para o CBD e as doses letais do THC, em ratos chegam a 1900mg/kg, e mais de 3000mg/kg em cães. O uso crônico de *Cannabis* fumada (com altos níveis de THC), em especial na infância e na adolescência, traz prejuízos cognitivos e psicose em predispostos. Entretanto, o uso medicinal não tem trazido esses efeitos nos estudos de longo prazo, dado o efeito protetor do CBD atuando em conjunto com o THC<sup>2, 3</sup>.

**5- Decálogo:** As consequências do consumo de maconha fumada costumam ir além do usuário e podem atingir toda a família. Por exemplo, as alterações de humor e mudanças de comportamento são comuns e afetam as pessoas próximas e provocam acidentes no trânsito;

**SBEC:** Qualquer substância inalada através de processo de combustão possui alto potencial de danos às vias aéreas e não é recomendada como uso médico. Porém, inalação por vaporização é uma forma de administração que visa a alta e rápida biodisponibilidade, evitando o metabolismo hepático de primeira passagem. Como a via inalada leva a efeito rápido, mas também rápida cessação de seus efeitos, não se recomenda a vaporização como via de administração única, e sim complementar a outra forma de administração, como a via oral.

Assim como ocorre com todo e qualquer psicotrópico, não é recomendado dirigir ou operar máquinas pesadas associado ao uso do THC<sup>11, 12</sup>.

**6- Decálogo:** O consumo de maconha pode levar a dependência, diminuição da atenção, memória e funções executivas. Prejudica a percepção da realidade e a tomada de decisões. Leva ao declínio de até 8 pontos no QI (Quociente intelectual);

**SBEC:** O consumo de *Cannabis* fumada, com altas concentrações de THC e sem CBD e, principalmente quando iniciado na adolescência tem risco de levar a dependência (taxa presumida de 9% dos que experimentam). Todavia, estudo de David Nutt<sup>13</sup> em 2009 (figura 1), levando em conta vários aspectos de danos pessoais (físicos e psíquicos) e sociais (impacto na vida de terceiros), coloca a *Cannabis* atrás de álcool, heroína, cocaína/crack, tabaco e anfetamina.

Um grande corpo de evidências das últimas décadas sugere que o uso adulto de *Cannabis* é relacionado a prejuízos cognitivos, incluindo déficits na memória verbal, velocidade de processamento, atenção e função executiva<sup>14</sup>.

Enquanto esses déficits têm sido observados em usuários adultos de *Cannabis*<sup>15</sup>, são mais salientes entre usuários adolescentes<sup>16</sup> já que se encontram numa fase crítica do neurodesenvolvimento<sup>17</sup>. Além disso, esses prejuízos também estão relacionados a alterações em estrutura e função cerebrais. O principal prejuízo é na memória imediata, mas que em poucos dias de abstinência melhora consideravelmente.

Figura 1: Drogas ordenadas por sua pontuação geral de danos, mostrando as contribuições de cada uma para a pontuação geral de danos aos usuários e danos a outros.

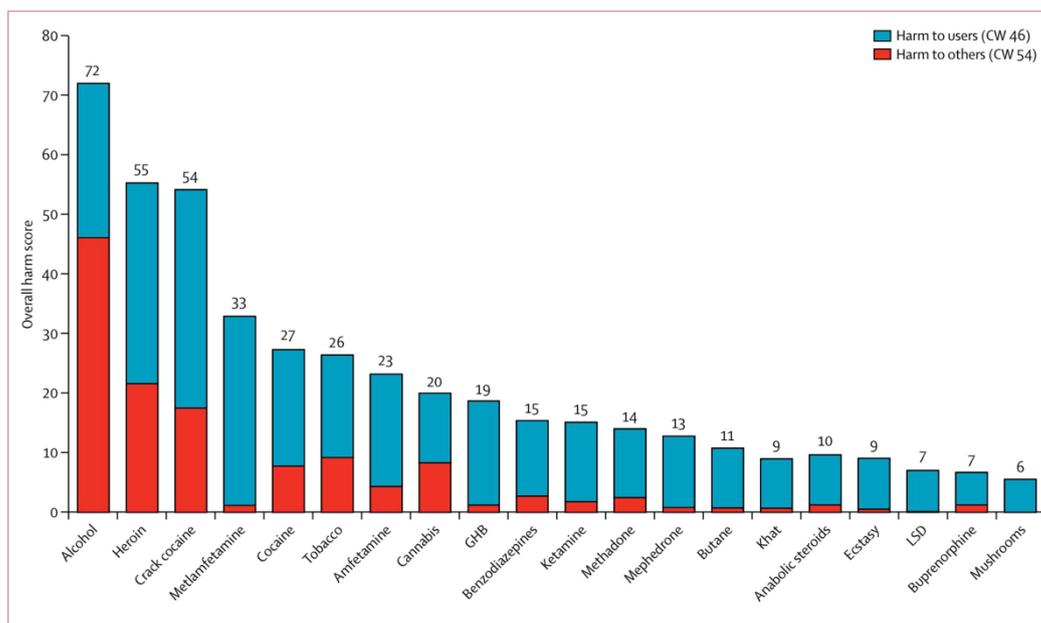


Figure 2: Drugs ordered by their overall harm scores, showing the separate contributions to the overall scores of harms to users and harm to others. The weights after normalisation (0–100) are shown in the key (cumulative in the sense of the sum of all the normalised weights for all the criteria to users, 46; and for all the criteria to others, 54). CW=cumulative weight. GHB=γ hydroxybutyric acid. LSD=lysergic acid diethylamide.

Fonte: Nutt *et al*<sup>18</sup>

Embora tenha sido postulado que o uso medicinal de *Cannabis* possa estar associado a déficits similares, estudos preliminares sugerem que isto pode não ser o caso. Em uma recente investigação piloto<sup>14</sup>, o único estudo até o momento que examina o impacto de produtos medicinais derivados da planta inteira sobre a performance cognitiva, os autores verificaram que os pacientes em uso medicinal de *Cannabis* não apresentaram prejuízos no desempenho em testes de função executiva nos três meses que se seguiram ao início do tratamento.

Na realidade, os pacientes geralmente demonstraram melhora no desempenho em um número de testes, particularmente naqueles que avaliaram funções executivas. Melhora também foi notada em diversos indicadores de qualidade de vida, sono e de sintomas depressivos. Diferenças entre usuários recreativos e medicinais podem ser relacionadas a uma variedade de fatores, incluindo época de início do uso da *Cannabis*, duração, magnitude e frequência do uso e escolha

atual dos produtos da *Cannabis*. Apesar de os produtos utilizados pelos usuários recreativos e medicinais serem derivados da mesma espécie de planta, eles são geralmente utilizados para diferentes propósitos (p.e., para sentir-se inebriado x alívio sintomático), inclusive havendo diferenças entre as diversas variedades de *Cannabis*, estando o cânhamo em um extremo (com alto CBD e baixíssimo THC) e a “maconha” no outro extremo (cepas com alto THC e quase zero CBD). Desse modo, usuários recreativos e medicinais frequentemente utilizam produtos de *Cannabis* diferentes, considerando os vários constituintes da planta, segundo os efeitos desejados. Usuários recreativos geralmente procuram produtos com alta concentração de THC, o principal constituinte psicoativo da planta *Cannabis*, enquanto os de uso medicinal, costumam utilizar produtos ricos em outros canabinoides. As pesquisas começaram a focar nos efeitos benéficos do canabidiol (CBD), o constituinte não-euforizante da *Cannabis*, que tem sido apregoado por seus efeitos antipsicóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos e anti-inflamatórios<sup>(19)</sup>. Enquanto alguns estudos com usuários de *Cannabis* recreativa reportaram uma relação entre altos níveis de THC e pior performance cognitiva<sup>20, 21</sup> a administração aguda de CBD antes do THC tem mostrado melhorar a função cognitiva<sup>22, 23</sup>, ressaltando a necessidade de mais estudos. Adicionalmente, Yücel *et al*<sup>24</sup> encontraram que, embora usuários de *Cannabis* expostos ao THC exibam alterações no volume hipocampal e na neuroquímica, aqueles que utilizaram produtos que também continham CBD não demonstraram diferenças em relação ao grupo controle. Igualmente, uma recente revisão dos efeitos do THC e do CBD em neuroanatomia concluiu que os usuários de *Cannabis* são suscetíveis a alterações cerebrais em regiões com alta densidade de receptores canabinoides, e embora o THC exacerbe essas alterações, o CBD aparenta proteger contra mudanças deletérias<sup>25</sup>. Finalmente, vários pesquisadores têm administrado THC ou CBD isolados para pacientes controles saudáveis, a fim de investigar o impacto desses constituintes nos modelos de ativação, usando ressonância magnética funcional e em geral, os estudos sugerem que o THC e o CBD têm efeitos opostos na ativação das áreas cerebrais relacionadas à cognição<sup>26, 27</sup>. Isto pode estar relacionado ao fato de que o THC é um forte agonista CB1, enquanto o CBD é antagonista CB1 e exerce seus efeitos através de mecanismos indiretos, incluindo ação em outros receptores<sup>28, 29</sup>. Além disso, há evidência de que o CBD exerce uma ação de agonista inverso do receptor CB1, deslocando o THC parcialmente de sua ligação forte ao receptor CB1. No relatório da *National Academy of Sciences* de 2017<sup>30</sup>, no Capítulo 12, estudos indicam que em indivíduos com esquizofrenia e outras psicoses, um histórico de uso de Cannabis pode estar relacionado com melhor performance em testes de aprendizagem e memória.

**7- Decálogo:** Estudo recente mostrou que maconha usada na adolescência pode aumentar o risco suicida nesta faixa etária e também na fase adulta;

**SBEC:** No capítulo 12 do relatório da *National Academy of Sciences* de 2017<sup>30</sup>, dedicado aos estudo dos efeitos sobre a saúde da Cannabis e dos canabinoides, foi verificado que o uso de Cannabis não aparenta aumentar a probabilidade de desenvolver depressão, ansiedade e estresse pós-traumático. E, que apenas em usuários pesados era mais frequente ideação suicida do que em não usuários. Por outro lado, em importante e contundente revisão e meta-análise, Gotzsche *et al*<sup>31</sup> observaram que o uso de antidepressivos em voluntários adultos saudáveis dobrava a ocorrência de eventos que podem culminar com suicídio e violência.

**8- Decálogo:** A maconha pode induzir à esquizofrenia, depressão, transtorno bipolar quadros de ansiedade, como ataques de pânico;

**SBEC:** A *Cannabis* tem tido demonstrada eficácia no tratamento de vários transtornos psiquiátricos, incluindo transtornos de ansiedade (TOC, TEPT, fobia social) e depressão. Muitos estudos avaliaram CBD e/ou THC isolados, porém o uso de extrato de Cannabis é ainda mais eficaz em relação a seus benefícios terapêuticos devido ao efeito comitiva (sinergia entre todas as moléculas presentes na planta). Entretanto, em alguns transtornos psiquiátricos, salienta-se a importância de se utilizar níveis mais baixos de THC em relação ao CBD, enquanto para outros é necessária a presença do THC em proporções ajustadas individualmente.<sup>32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48,49</sup>

**9- Decálogo:** “O consumo de maconha na gestação leva a alterações no cérebro do feto”

**SBEC:** Dado o aumento do uso adulto de *Cannabis* que tem sido liberado em diversos países, assim como da *Cannabis* medicinal, a exposição durante a gestação tem aumentado. Um estudo em Vancouver (Canadá) encontrou que 77% do uso medicinal da *Cannabis* na gestação foi decorrente de náusea, 50% para tratar falta de apetite, dor, insônia, ansiedade, depressão e fadiga<sup>50</sup>. Apesar do conhecimento de potenciais danos ao feto, o uso de *Cannabis* na gestação tem aumentado e estudos de avaliação de segurança são cada vez mais necessários<sup>51,52</sup>.

Em relação ao uso de *Cannabis* na gestação, carecemos de estudos do uso de THC na gravidez que avaliem como se dá sua metabolização, percentagem de passagem placentária e

efeitos no Sistema Nervoso Central fetal. A *Cannabis* fumada tem absorção quase imediata e em concentração muito maior do que a via oral, que tem biodisponibilidade muito menor. Há indícios de que fatores fetais estejam envolvidos na concentração de THC, pois há relato de que gêmeos dizigóticos de mães usuárias de *Cannabis* diferiram nas taxas de THC no cabelo e na urina.

Os estudos de seguimento de mães usuárias de *Cannabis* têm encontrado taxas menores de peso nos recém-nascidos, tremores, reações de sobressalto, redução de sono, redução no processamento verbal e de memória, redução de concentração, controle de impulsos e hiperatividade. Esses estudos se baseiam no relato materno de uso, de modo que é difícil fazer correlações de dose-resposta. Além disso, o uso relatado é de *Cannabis* fumada, não havendo estudos com *Cannabis* medicinal.

O consumo de qualquer substância tóxica ou que atravesse a placenta durante a gestação possui potencial de causar danos a um feto em desenvolvimento. O risco de má-formações ocorre especialmente no primeiro trimestre. A partir da quinta semana de gestação a placenta estabelece seu mecanismo de transporte transplacentário. O abuso de álcool em doses altas durante a gravidez pode causar síndrome alcoólica fetal. O consumo de nicotina durante a gravidez já foi relacionado com TDAH<sup>53</sup> e síndrome de Tourette na criança. Diversas substâncias terapêuticas usadas na gravidez podem causar malformações, tais como lítio e alguns antidepressivos. Entretanto, já é consenso que é mais danoso não tratar uma depressão na gravidez do que assumir os riscos de potenciais efeitos ao feto pelos antidepressivos.

Sendo assim, estudos são necessários para saber se a *Cannabis* medicinal na gestação e no aleitamento é danosa para o feto, de modo que no futuro possamos tomar medidas baseadas em riscos *versus* benefícios em relação a mães que não prescindam do tratamento, como ocorre atualmente em casos de mães deprimidas, bipolares ou psicóticas. Por ora, recomendamos que as gestantes sejam informadas quanto ao atual estado de conhecimento sobre a questão para que possam decidir em conjunto com seus médicos sobre o uso de *Cannabis* durante a gestação.

**10- Decálogo:** O consumo de maconha pode levar a câncer de pulmão, bronquite, enfisema e infecções respiratórias, dentre outras alterações nos diferentes sistemas orgânicos. Elas são mais graves que aquelas decorrentes do uso de cigarro comum.

**SBEC:** O consumo de maconha ou *Cannabis* fumada pode levar a problemas respiratórios assim como o tabagismo, tais como enfisema<sup>54</sup>. Em pessoas susceptíveis ou cardíacas, a *Cannabis*

fumada pode levar a infarto agudo do miocárdio, hemorragia cerebral, morte súbita e acidente vascular cerebral<sup>55,56</sup>. Zhang *et al*<sup>57</sup>, em um estudo com mais de 2 mil casos de câncer de pulmão, não encontrou aumento de carcinoma de células escamosas de pulmão em usuários de *Cannabis* fumada. Entretanto, a taxa de adenocarcinoma foi 1,7 x maior em fumantes de *Cannabis*. Porém, a taxa de usuários de tabaco entre os que fumam *Cannabis* foi de mais de 80%, de modo que não se pode excluir a influência do tabaco nesses resultados. Na literatura médica, a associação de problemas cardiorrespiratórios e de câncer com o uso de tabaco é muito maior do que com o uso de *Cannabis* fumada. Uma busca simples no PUBMED por *tobacco and lung cancer* origina mais de 7 mil artigos, enquanto a busca por *Cannabis and lung cancer*, traz 84 estudos na presente data. Tashkin e Roth<sup>58</sup> revisaram a literatura sobre problemas pulmonares entre fumantes de *Cannabis* versus fumantes de tabaco e concluem que a literatura é escassa, mas que os dados atuais indicam frequência semelhante de tosse crônica, catarro e sibilos (chiado), inflamação de mucosa, metaplasia e desorganização celular mostrando que a afirmação de que as consequências do fumo de *Cannabis* são muito piores que as do tabagismo é totalmente improcedente e irresponsável pois desmistifica o tabagismo, estimulando seu consumo.

Participaram da elaboração deste artigo:

Ana G Hounie, psiquiatra, Doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e prescritora de Cannabis medicinal desde 2016.

Camila Sirieiro Abreu, Farmacêutica industrial, Mestrado na Fiocruz e Especialização em pesquisa clínica na Invitare.

Eliane Lima Guerra Nunes, Doutorado FMUSP, especialista em Psicanálise Sedes Sapientiae, especialista em dependência química UNIFESP, Coordenadora Geral da SBEC.

Jackeline Barbosa, Neurologista e Médica da Família. Doutorado em Ciências Médicas – UFRJ. Mestrado em Neurologia - FMUSP-RP. Especialização em Bioética, Pesquisa Clínica e Desenvolvimento em Fitoterapia e Biotecnologia Vegetal, Diretora do Comitê Científico para Pesquisas Clínicas da SBEC.

João Carlos Normanha Ribeiro, médico intensivista, diretor médico da AGAPE, prescritor desde 2016.

Paula Fabrício, psiquiatra, Mestranda pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca ENSP/ FIOCRUZ e prescritora de Cannabis desde 2018.

Rafael Evangelista Ladeira - Presidente do Instituto de Pesquisas Científicas e Medicinais das Plantas - Aliança Verde e Membro Honorário da SBEC

Wilson Lessa da Silva Jr, psiquiatra, professor UFRR, prescritor desde 2017.

#### Referências:

1. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry* [Internet]. junho de 2006 [citado 20 de outubro de 2019];28(2):153–7. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1516-44462006000200015&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1516-44462006000200015&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
2. Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M. Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. janeiro de 2018;43(1):142–54.
3. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. agosto de 2011;163(7):1344–64.
4. Russo EB. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain. *Front Plant Sci* [Internet]. 2019 [citado 20 de outubro de 2019];9. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2018.01969/full>
5. [modelosassistenciaisemsaude.pdf](https://app.uff.br/riuff/bitstream/1/8459/1/modelosassistenciaisemsa%C3%BAde.pdf) [Internet]. [citado 20 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/bitstream/1/8459/1/modelosassistenciaisemsa%C3%BAde.pdf>
6. Kalichman AO, Ayres JR de CM. Integralidade e tecnologias de atenção à saúde: uma narrativa sobre contribuições conceituais à construção do princípio da integralidade no SUS. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2016 [citado 20 de outubro de 2019];32(8). Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0102-311X2016000803001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2016000803001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
7. Carlini EA. The good and the bad effects of (-) trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) on humans. *Toxicol Off J Int Soc Toxinology*. 15 de setembro de 2004;44(4):461–7.
8. Schier AR de M, Ribeiro NP de O, Silva AC de O e, Hallak JEC, Crippa JAS, Nardi AE, et al. Canabidiol, um componente da Cannabis sativa, como um ansiolítico. *Braz J Psychiatry* [Internet]. junho de 2012 [citado 20 de outubro de 2019];34:104–10. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1516-44462012000500008&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1516-44462012000500008&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
9. Russo EB. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain. *Front Plant Sci*. 2018;9:1969.

10. Sanchez-Ramos J. The entourage effect of the phytocannabinoids. *Ann Neurol.* junho de 2015;77(6):1083.
11. Sharma P, Murthy P, Bharath MMS. Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications. *Iran J Psychiatry* [Internet]. 2012 [citado 20 de outubro de 2019];7(4):149–56. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570572/>
12. Spindle TR, Cone EJ, Schlienz NJ, Mitchell JM, Bigelow GE, Flegel R, et al. Acute Effects of Smoked and Vaporized Cannabis in Healthy Adults Who Infrequently Use Cannabis: A Crossover Trial. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2 de novembro de 2018 [citado 20 de outubro de 2019];1(7):e184841–e184841. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2716990>
13. Estimating drug harms.pdf [Internet]. [citado 20 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.crimeandjustice.org.uk/sites/crimeandjustice.org.uk/files/Estimating%20drug%20harms.pdf>
14. Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Gonenc A, Smith RT, Lambros AM, et al. The Grass Might Be Greener: Medical Marijuana Patients Exhibit Altered Brain Activity and Improved Executive Function after 3 Months of Treatment. *Front Pharmacol.* 2017;8:983.
15. Nader DA, Sanchez ZM. Effects of regular cannabis use on neurocognition, brain structure, and function: a systematic review of findings in adults. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2018;44(1):4–18.
16. Considering Cannabis: The Effects of Regular Cannabis Use on Neurocognition in Adolescents and Young Adults | SpringerLink [Internet]. [citado 20 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40429-014-0019-6>
17. Giedd J, Blumenthal J, Jeffries N, Castellanos F, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain Development during Childhood and Adolescence: A Longitudinal MRI Study. *Nat Neurosci.* 1º de novembro de 1999;2:861–3.
18. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet* [Internet]. 6 de novembro de 2010 [citado 21 de outubro de 2019];376(9752):1558–65. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)61462-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)61462-6/abstract)
19. Rong C, Lee Y, Carmona NE, Cha DS, Raguett R-M, Rosenblat JD, et al. Cannabidiol in medical marijuana: Research vistas and potential opportunities. *Pharmacol Res.* julho de 2017;121:213–8.
20. Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* outubro de 2006;31(10):2296–303.
21. Kowal MA, Hazekamp A, Colzato LS, van Steenbergen H, van der Wee NJA, Durieux J, et al. Cannabis and creativity: highly potent cannabis impairs divergent thinking in regular cannabis users. *Psychopharmacology (Berl).* março de 2015;232(6):1123–34.

22. Morgan CJA, Schafer G, Freeman TP, Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected]. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* outubro de 2010;197(4):285–90.
23. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* janeiro de 2013;27(1):19–27.
24. Yücel M, Lorenzetti V, Suo C, Zalesky A, Fornito A, Takagi MJ, et al. Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. *Transl Psychiatry.* 12 de janeiro de 2016;6:e710.
25. Lorenzetti V, Solowij N, Yücel M. The Role of Cannabinoids in Neuroanatomic Alterations in Cannabis Users. *Biol Psychiatry.* 1º de abril de 2016;79(7):e17-31.
26. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* fevereiro de 2010;35(3):764–74.
27. Winton-Brown TT, Allen P, Bhattacharyya S, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Fusar-Poli P, et al. Modulation of auditory and visual processing by delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: an FMRI study. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* junho de 2011;36(7):1340–8.
28. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. setembro de 2008;30(3):271–80.
29. Ashton CH, Moore PB. Endocannabinoid system dysfunction in mood and related disorders. *Acta Psychiatr Scand.* outubro de 2011;124(4):250–61.
30. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research [Internet]. Institute of Medicine. [citado 20 de outubro de 2019]. Disponível em: <http://nationalacademies.org/hmd/Reports/2017/health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids.aspx>
31. Bielefeldt AØ, Danborg PB, Gøtzsche PC. Precursors to suicidality and violence on antidepressants: systematic review of trials in adult healthy volunteers. *J R Soc Med* [Internet]. outubro de 2016 [citado 20 de outubro de 2019];109(10):381–92. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5066537/>
32. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* maio de 2011;36(6):1219–26.
33. Breuer A, Haj CG, Fogaça MV, Gomes FV, Silva NR, Pedrazzi JF, et al. Fluorinated Cannabidiol Derivatives: Enhancement of Activity in Mice Models Predictive of Anxiolytic, Antidepressant and Antipsychotic Effects. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158779.

34. Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids: Critical Reviews in Plant Sciences: Vol 35, No 5-6 [Internet]. [citado 20 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07352689.2016.1265360>
35. Grotenhermen F, Russo E, Zuardi AW. Even High Doses of Oral Cannabidiol Do Not Cause THC-Like Effects in Humans: Comment on Merrick et al. Cannabis and Cannabinoid Research 2016;1(1):102–112; DOI: 10.1089/can.2015.0004. Cannabis Cannabinoid Res [Internet]. 1º de janeiro de 2017 [citado 20 de outubro de 2019];2(1):1–4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5531368/>
36. Hen-Shoval D, Amar S, Shbiro L, Smoum R, Haj CG, Mechoulam R, et al. Acute oral cannabidiolic acid methyl ester reduces depression-like behavior in two genetic animal models of depression. Behav Brain Res. 01 de 2018;351:1–3.
37. Huang W-J, Chen W-W, Zhang X. Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control (Review). Mol Med Rep. outubro de 2016;14(4):2899–903.
38. Kamal BS, Kamal F, Lantela DE. Cannabis and the Anxiety of Fragmentation—A Systems Approach for Finding an Anxiolytic Cannabis Chemotype. Front Neurosci [Internet]. 22 de outubro de 2018 [citado 20 de outubro de 2019];12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6204402/>
39. Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol—recent advances. Chem Biodivers. agosto de 2007;4(8):1678–92.
40. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. Annu Rev Psychol. 2013;64:21–47.
41. Mechoulam R. Cannabis - the Israeli perspective. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 1º de maio de 2016;27(3):181–7.
42. Mandolini GM, Lazzaretti M, Pighi A, Oldani L, Delvecchio G, Brambilla P. Pharmacological properties of cannabidiol in the treatment of psychiatric disorders: a critical overview. Epidemiol Psychiatr Sci. 2018;27(4):327–35.
43. Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. Front Neurol. 2018;9:759.
44. Pasman JA, Verweij KJH, Gerring Z, Stringer S, Sanchez-Roige S, Treur JL, et al. GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of schizophrenia. Nat Neurosci. 2018;21(9):1161–70.
45. Shoval G, Shbiro L, Hershkovitz L, Hazut N, Zalsman G, Mechoulam R, et al. Prohedonic Effect of Cannabidiol in a Rat Model of Depression. Neuropsychobiology. 2016;73(2):123–9.
46. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V, Hilou M, Lencovsky O, Betzalel O, et al. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. Eur J Intern Med. 2018;49:37–43.

47. Shbiro L, Hen-Shoval D, Hazut N, Rapps K, Dar S, Zalsman G, et al. Effects of cannabidiol in males and females in two different rat models of depression. *Physiol Behav.* 15 de março de 2019;201:59–63.
48. Spiller KJ, Bi G-H, He Y, Galaj E, Gardner EL, Xi Z-X. Cannabinoid CB1 and CB2 receptor mechanisms underlie cannabis reward and aversion in rats. *Br J Pharmacol.* maio de 2019;176(9):1268–81.
49. Verweij KJH, Abdellaoui A, Nivard MG, Sainz Cort A, Ligthart L, Draisma HHM, et al. Short communication: Genetic association between schizophrenia and cannabis use. *Drug Alcohol Depend.* 1º de fevereiro de 2017;171:117–21.
50. Westfall RE, Janssen PA, Lucas P, Capler R. Survey of medicinal cannabis use among childbearing women: patterns of its use in pregnancy and retroactive self-assessment of its efficacy against “morning sickness”. *Complement Ther Clin Pract.* fevereiro de 2006;12(1):27–33.
51. Grant KS, Petroff R, Isoherranen N, Stella N, Burbacher TM. Cannabis Use during Pregnancy: Pharmacokinetics and Effects on Child Development. *Pharmacol Ther* [Internet]. fevereiro de 2018 [citado 20 de outubro de 2019];182:133–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6211194/>
52. Mark K, Gryczynski J, Axenfeld E, Schwartz RP, Terplan M. Pregnant Women’s Current and Intended Cannabis Use in Relation to Their Views Toward Legalization and Knowledge of Potential Harm. *J Addict Med.* junho de 2017;11(3):211–6.
53. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry.* junho de 2003;160(6):1028–40.
54. Leb JS, D’Souza B, Steiner RM. Marijuana Lung. *Chronic Obstr Pulm Dis Miami Fla.* 18 de janeiro de 2018;5(1):81–3.
55. Drummer OH, Gerostamoulos D, Woodford NW. Cannabis as a cause of death: A review. *Forensic Sci Int.* maio de 2019;298:298–306.
56. Tandon R, Verma SK, Singh N. Brainstem and thalamic haemorrhage following cannabis consumption. *Postgrad Med J.* agosto de 2018;94(1114):476.
57. Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, Chang S-C, Lazarus P, Teare MD, et al. Cannabis smoking and lung cancer risk: Pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer.* 15 de fevereiro de 2015;136(4):894–903.
58. Tashkin DP, Roth MD. Pulmonary effects of inhaled cannabis smoke. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 12 de julho de 2019;1–14.