



## **SISTEMA ENDOCANABINOIDE: UMA REVISÃO SOBRE FITOCANABINOIDES, SUAS ESTRUTURAS QUÍMICAS E AÇÕES TERAPÊUTICAS**

*Mariana Scarpim Boaron<sup>1</sup>, Kely Cristina dos Santos<sup>2</sup>*

### **Resumo**

Os fitocanabinoides são compostos produzidos pela *Cannabis sativa*, que atuam sobre o sistema endocanabinoide. Os principais são o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD). O objetivo é analisar como os fitocanabinoides atuam, suas ações terapêuticas e verificar a legislação no Brasil para a prescrição e dispensação dos derivados de *Cannabis*. Foram selecionados apenas estudos publicados nos últimos dez anos. A *Cannabis* é um fitocomplexo, onde o THC e o CBD atuam sobre os receptores CB1 e CB2. São crescentes as evidências do seu potencial clínico, principalmente para as patologias que carecem de opções terapêuticas, como esclerose múltipla, síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e transtorno do estresse pós-traumático. Atualmente as resoluções da ANVISA limitam-se a regulamentar a prescrição e importação de produtos prontos ou a fabricação através de matéria prima importada, desta forma, torna-se importante a revisão destas a fim de garantir a qualidade, eficácia e segurança do uso para esses pacientes.

*Palavras-chave:* Cannabis. Delta-9-tetrahidrocanabinol. Canabidiol.

### **Abstract**

Phytocannabinoids are compounds produced by *Cannabis sativa*, which act on the endocannabinoid system. The main ones are delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD). The objective is to analyze how phytocannabinoids act, their therapeutic actions and verify the legislation in Brazil for the prescription and dispensation of *Cannabis* derivatives. Selected only studies published in the last ten years. *Cannabis* is a phytocomplex, where THC and CBD act on the CB1 and CB2 receptors. There is growing evidence of its clinical potential, especially for pathologies that lack therapeutic options, such as multiple sclerosis, Dravet and Lennox-Gastaut syndrome and post-traumatic stress disorder. Currently, ANVISA resolutions are limited to regulating the prescription and import of ready-made products or manufacturing using imported raw materials, therefore, it is important to review these to guarantee the quality, efficacy, and safety of use for these products. patients.

*Keywords:* Cannabis. Delta-9-tetrahydrocannabinol. Cannabidiol.

### **Introdução**

*Cannabis sativa* é uma planta herbácea, dióica, pertence à família Cannabaceae. As flores presentes na planta fêmea são onde se concentram os canabinoides (REZENDE et al., 2023). A *Cannabis* tem sido utilizada pelos humanos há milhares de anos, registros de estudos paleobotânicos sugerem que a planta estava presente na Ásia Central a cerca de 12.000 anos. Sempre teve inúmeras finalidades, como recreativa, terapêutica e fornecimento de fibras para cordas e redes. (PISANTI, BIFULCO, 2019).

O uso medicinal da *Cannabis* já era conhecido na China, onde se encontram os mais antigos registros. A enciclopédia Shennong Ben Cao Jing (2.000 a.C) orienta o uso para tratamento de dores

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); Endereço para correspondência: mariana.boaron@utp.edu.br

<sup>2</sup> Docente do Curso de Farmácia da Universidade Tuiuti do Paraná



e prisão de ventre. Cerca de 1.000 a.C, a utilização na Índia era recomendada para analgesia, como antiespasmódico e anti-inflamatório. Denominada como Vijaya, na medicina ayurvédica é utilizada a milhares de anos para reduzir a dor, as náuseas, a ansiedade, melhorar o apetite e o sono e para relaxar os músculos (SAMORINI, 2016).

Apenas no século 21 que a Cannabis começou a ser investigada para uso na medicina ocidental (HILL et al., 2017). A utilização da planta com finalidade terapêutica tem aumentado, sendo realizadas mudanças em legislações de diversos países. No Brasil, a utilização tem sido amplamente discutida e demonstra a necessidade de revisões das evidências para a tomada das decisões baseadas em pesquisas científicas.

Os canabinoides são os compostos que atuam sobre o sistema endocanabinoide ligando-se aos receptores presentes no organismo. São divididos em três tipos: os endocanabinoides, que são compostos endógenos sendo os principais a anandamida e o 2-araquidonolglicerol; os canabinoides sintéticos, como o dronabinol e nabilona e os fitocanabinoides que são derivados da planta Cannabis sativa; delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), que são o foco dessa revisão (REZENDE et al., 2023).

O objetivo desta revisão é analisar como os fitocanabinoides atuam no sistema endocanabinoide, bem como seus distintos mecanismos de ações, identificando assim suas principais ações terapêuticas. Além disso, verificar a legislação atual para a produção, prescrição e dispensação dos derivados da Cannabis sativa.

## **Materiais e Métodos**

Este estudo é uma revisão de literatura, onde foram selecionados apenas os publicados entre 2013 e 2023, de publicações nacionais e internacionais. Foram usadas as bases de dados da Scielo, PubMed e Google Acadêmico. Bem como também legislações vigentes e atuais, que fossem pertinentes para a construção do artigo.

Foram utilizados os descritores: cannabis, canabidiol,  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol, canabinoides, cannabis medicinal. Bem como suas respectivas traduções em inglês: cannabis, cannabidiol,  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol, cannabinoids, medicinal cannabis. As publicações que após a leitura, não estavam condizentes com a proposta e objetivos desta revisão foram excluídas.

## **Composição e Estrutura Química dos Fitocanabinoides**

A planta Cannabis sativa contém mais de 500 substâncias diferentes que já foram isoladas, sendo um fitocomplexo que inclui flavonoides e terpenos, fenóis canabinoides, fenóis não canabinoides, álcoois, aldeídos, n-alcenos, ésteres de cera e alcaloides. Possui mais de 120 fitocanabinoides, sendo os principais e mais estudados o  $\Delta$ 9- tetrahydrocannabinol (THC), canabidiol (CBD) e o canabinol (CBN) (Fig.1) (REZENDE et al., 2023).

Os fitocanabinoides surgem do precursor ácido canabigerólico (CBGA), que se encontra mais presente na porção floral da parte feminina da planta (NACHNANI et al., 2021).

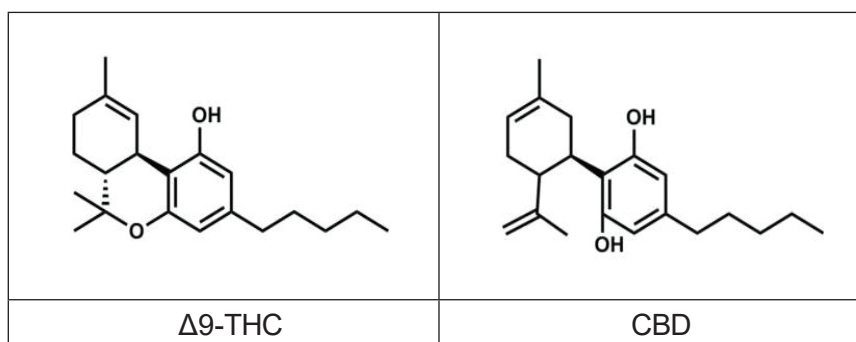


Figura 1. Estrutura química dos principais fitocanabinoides farmacologicamente ativos isolados da Cannabis sativa.  
Fonte: REZENDE et al., 2023

O THC é o principal componente com propriedades psicoativas e é encontrado em concentrações altas nas flores, sendo menos presente nas folhas. Isso se deve a existência de um apêndice epidérmico, denominado tricoma. Estes tricomas são pequenas glândulas secretoras, que além dos canabinoides, também produzem demais metabólitos secundários da planta, como terpenos e compostos fenólicos, como flavonoides (ANDRE et al., 2016).

Existem diversas variedades químicas de Cannabis, que variam em suas concentrações de canabinoides e outros componentes que possuem efeitos farmacológicos ou modulatórios que são de interesse. Como por exemplo os monoterpenos, mirceno, limoneno, pineno e beta-cariofileno sesquiterpenóide. Atualmente as variedades mais estudadas são as que possuem mistos de THC com CBD ou predominantemente CBD. (LEWIS et al, 2017.)

## Sistema Endocanabinoide

Os receptores endocanabinoides são designados como CB1 e CB2, estes se distinguem pela quantidade de aminoácidos na cadeia polipeptídica e pela sua distribuição distinta nos tecidos (HOWLETT, ABOOD, 2017).

No sistema nervoso central, em altas concentrações no hipocampo, córtex cerebral, cerebelo, gânglios da base, hipotálamo e amígdala estão localizados os receptores CB1. Além disso, são amplamente expressos no sistema nervoso periférico, como em terminações nervosas simpáticas. Aparecendo em outras regiões do corpo como no trato gastrointestinal, sendo expresso no sistema nervoso entérico e em células não neuronais (MACCARRONE et al., 2015).

Em relação aos receptores CB2, estes são expressos em células do sistema imunológico possuindo efeito modulatório. Desta forma, auxiliam nas propriedades analgésicas e nos efeitos antinociceptivos dos canabinoides (ZOU, KUMAR, 2018). É um receptor periférico também



encontrado no sistema reprodutor, cardiovascular, respiratório e gastrointestinal (HOWLETT, ABOOD, 2017).

O THC atua como um agonista parcial fraco nos receptores CB1 e CB2. Já o CBD, é um modulador alostérico negativo do CB1. (LAPRAIRIE et al., 2015).

## Principais Ações Terapêuticas

A Cannabis tem ações terapêuticas úteis em diversas condições clínicas, principalmente as que carecem de opções terapêuticas convencionais. Tendo evidências mais conclusivas para tratamento da dor crônica em adultos, esclerose múltipla, náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia e tratamento de convulsões nas síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut. (MACCALLUM, RUSSO, 2018).

O CBD produz efeitos analgésicos, anti-inflamatório, ansiolítico, antipsicótico e neuro protetor. Já o THC possui efeitos conhecidos sobre o apetite, dor, digestão e emoções, sendo utilizado para condições como dor, náuseas, estimulação do apetite, ansiedade, insônia e transtorno do estresse pós-traumático (TEPT). Por ser psicoativo, pode causar efeitos adversos (MACCALLUM, RUSSO, 2018).

Transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) é um transtorno mental decorrente de um evento traumático, sendo um distúrbio muitas vezes incapacitante. Em estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo foi possível observar que doses de 300mg de CBD foi capaz de atenuar a ansiedade e o comprometimento cognitivo induzido pela recordação de um evento traumático, quando se trata de um trauma não sexual (BOLSONI et al., 2022).

Com a dosagem de 300 mg, o CBD foi capaz também de reduzir de forma significativa a ansiedade ao discursar. Em estudo realizado em pacientes saudáveis submetidos ao teste simulado de falar em público, o CBD mostrou-se eficaz na redução da ansiedade quando comparado ao grupo que recebeu placebo (LINARES et al., 2019).

Atualmente o CBD é receitado em casos de epilepsias refratárias, que não respondem aos medicamentos conhecidos. Sendo utilizado em crianças nas síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, reduzindo ou cessando completamente as crises convulsivas (BITENCOURT et al., 2021).

A utilização do CBD para depressão é muito discutida, pois ele possui propriedades de ação em diversos sistemas e não apenas nos já conhecidos, onde normalmente os antidepressivos clássicos atuam. Diversos estudos pré-clínicos já foram realizados a fim de verificar principalmente a atuação da molécula no córtex pré-frontal e hipocampo. Além de causar por si só efeitos antidepressivos, foi possível concluir que o CBD pode potencializar os antidepressivos utilizados. Porém, ainda são necessários mais estudos em humanos para dados mais conclusivos (SILOTE et al., 2019).

O Epidiolex é um medicamento industrializado contendo CBD isolado e extraído da Cannabis sativa sendo comercializado nos Estados Unidos em concentrações de 100 mg/ml tendo indicações para crises convulsivas em pacientes acima de um ano de idade (DEVINSKY et al., 2017). Porém





a maioria dos relatos de caso que levaram a evidências da utilização do CBD foram através da utilização de óleos e extratos realizados com a planta (MCCOY, et. al, 2018).

Como exemplo de uso da combinação de THC com CBD, temos o Sativex® (tetraidrocanabinol (THC), 27 mg/mL + canabidiol (CBD), 25 mg/mL). Se trata de um spray oral e foi o primeiro medicamento à base de Cannabis sativa a ser aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso no Brasil. Sendo comercializado com o nome de Mevatyl®. Porém, sua utilização está restrita a espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla neurodegenerativa, que não responde a outros antiespasmódicos (ANVISA, 2022).

Lichtman e colaboradores (2018), avaliaram a eficácia de extrato de THC com CBD (Sativex®), THC isolado ou placebo em pacientes com dores crônicas intratáveis relacionadas ao câncer. Os resultados obtidos demonstraram melhora significativa na Escala de Avaliação Numérica, utilizada para quantificar a dor, com respostas mais favoráveis para o uso do Sativex®. Demonstrando assim, que são necessárias mais pesquisas a fim de avaliar os riscos e benefícios do seu uso para outros casos específicos. O THC possui efeito antiemético quando utilizado em pacientes em tratamento de quimioterapia, tendo esse uso aprovado nos Estados Unidos. Possui também efeitos benéficos para o sono nestes pacientes. Seu uso também é explorado para tratamento da dor oncológica resistente a opioides, sendo uma indicação aprovada sob certas condições no Canadá (MACCALLUM, RUSSO, 2018).

Estudos realizados com pacientes que apresentam Transtorno do Espectro Autista que receberam óleo de Cannabis demonstram melhora significativa no quadro para a maioria avaliada, bem como segurança na utilização. Apresentando melhora em sintomas como convulsões, inquietação, ataques de raiva e humor, como também redução na dose dos antipsicóticos utilizados. Os pacientes foram avaliados por seis meses recebendo um composto de 30% de CBD e 1,5% de THC, de forma sublingual com uma frequência de três vezes ao dia (BAR-LEV SCHLEIDER et al., 2019).

As dosagens e vias de administração continuam sendo amplamente estudadas. A forma inalada através do ato de fumar não é considerada uma via de administração favorável para aplicações terapêuticas, devido aos efeitos adversos associados ao tabagismo, e à falta de controle sobre a dosagem. Outras formas têm sido mais bem avaliadas, como orais (comestíveis, comprimidos e óleos), vaporizáveis e spray oro mucosos. A via oral garante dosagem conhecida e bem estabelecida, concentrações séricas estáveis, porém com um metabolismo de primeira passagem extenso no fígado (95% aproximadamente) (CROWLEY et al., 2018). Portanto, tem sido exploradas formas que evitam esse metabolismo. (MACCALLUM, RUSSO, 2018).

O uso do THC está sujeito a mais efeitos adversos, por isso recomenda-se o uso inicial de 1,25 a 2,5 mg a noite, ao deitar-se. Caso necessário, a dose pode ser aumentada gradativamente até obter o efeito desejado. Dessa forma, é possível controlar os efeitos adversos e verificar o nível de tolerância (MACCALLUM, RUSSO, 2018).



## Legislação no Brasil

Atualmente encontra-se disponível no Brasil o Mevatyl®, que foi registrado pela ANVISA em 2017, sendo um medicamento importado e produzido no Reino Unido. Foi enquadrado na legislação de medicamentos específicos. Sendo um fitofármaco de uso restrito e com necessidade de receita do tipo “A” (ANVISA, 2022).

Outro fitofármaco disponível é o Canabidiol Prati-Donaduzzi, sendo o primeiro e único medicamento produzido no Brasil à base de Cannabis autorizado pela ANVISA, sendo comercializado nas concentrações de 20 mg/ml, 50 mg/ml e 200 mg/ml. É produzido através do princípio ativo puro e isento de THC (PRATI-DONADUZZI, 2023).

A RDC nº327 publicada em 2019 pela Anvisa, define que os produtos de Cannabis contendo exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis sativa devem possuir predominantemente CBD e não mais que 0,2% de THC. Quantidades acima da estabelecida de THC só poderão ser prescritas em casos de cuidados paliativos ou quando já estiverem sido esgotadas outras alternativas terapêuticas.

A prescrição do produto de Cannabis com até 0,2% de THC deve ser acompanhada da Notificação de Receita “B”, caso ultrapasse a concentração de 0,2%, deve ser acompanhada da Notificação de Receita “A”.

Em relação a dispensação dos produtos, devem ser realizados em farmácias ou drogarias sem manipulação, sendo realizado exclusivamente por profissional farmacêutico. A dispensação deve ser realizada apenas mediante apresentação de receita específica emitida exclusivamente por profissional médico.

As resoluções da ANVISA sobre o tema limitam-se a regulamentar apenas a prescrição e importação de produtos prontos ou a fabricação no Brasil através de matéria prima importada (OLIVEIRA, 2021).

A Organização Mundial da Saúde reclassificou a Cannabis, incluindo a planta na lista das que possuem propriedades medicinais (EPSJV/FIOCRUZ, 2023). Porém no Brasil, as leis continuam rigorosas. A portaria 344/98 que dispõe sobre as substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, classifica o CBD como substância controlada e o THC como proscrita.

Dessa forma, os pacientes têm a necessidade de pedidos de importação à ANVISA. Diversas associações já possuem autorizações de importação ou de plantio, por meio judicial e habeas corpus (EPSJV/FIOCRUZ, 2023).

Recentemente, o Tecpar (Instituto de Tecnologia do Paraná) lançou um edital com previsão para início de 2024, em busca de parcerias para transferência de tecnologia para a produção de fármacos à base de Cannabis. Com o objetivo de ampliar o mercado nacional, visando a inclusão desses medicamentos no SUS (GOVERNO DO ESTADO DO PARANÁ, 2023).



## Conclusão

São crescentes as evidências do potencial clínico dos fitocanabinoides em benefícios ao tratamento de diversas patologias, entretanto, ainda são necessários estudos sistematizados a fim de garantir uma prescrição segura. As evidências científicas atuais demonstram eficácia e segurança, mas podem ser obtidos mais conclusivos de pesquisa clínica, sendo realizadas validações e estudos para incorporação da Cannabis e seus derivados como um novo medicamento.

Desta forma, torna-se essencial a revisão da RDC nº327 publicada em 2019, para que possa acompanhar os avanços das pesquisas científicas internacionais. Bem como favorecendo a autorização da pesquisa científica em território nacional, com o intuito de garantir a qualidade, eficácia e segurança do uso para esses pacientes. Demonstra também a necessidade de inclusão destes medicamentos a serem disponibilizados pelo SUS. Para que isso ocorra é fundamental expandir o debate com a sociedade sobre a regulamentação da Cannabis medicinal.

## Referências

ANDRE, C.M.; HAUSMAN, J-F; GUERRIERO, G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front. Plant Sci.* 7:19, 2016.

ANVISA. Ministério da Saúde. Registrado o primeiro medicamento a base de Cannabis Sativa. disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/registrado-primeiro-medicamento-a-base-de-cannabis-sativa>>. Acesso em: 09/10/2023.

BAR-LEV SCHLEIDER, L.; MECHOULAM, R.; SABAN, N. et al. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. *Scientific Reports.* 9, 200, 2019.

BITENCOURT, R. M.; TAKAHASHI, R. N.; CARLINI, E. A. From an Alternative Medicine to a New Treatment for Refractory Epilepsies: Can Cannabidiol Follow the Same Path to Treat Neuropsychiatric Disorders? *Front. Psychiatry.* 2021.

BOLSONI, L. M.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C.; GUIMARÃES, F. S.; ZUARDI, A. W. O efeito ansiolítico do canabidiol depende da natureza do trauma quando os pacientes com transtorno de estresse pós-traumático recordam o evento desencadeador. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 44 (3), 298–307, 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº344 de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 12 de maio. 1998.*

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº327 de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 9 de dez. 2019.*

CROWLEY, K.; DEVRIES, S.T.; MORENO SANZ, G. Eficácia e segurança auto-relatadas das pastilhas Trokie<sup>®</sup>: uma formulação padronizada para administração bucal de extratos de cannabis. *Neurosci frontal.*, v.12:564, 2018.

DEVINSKY, O.; CROSS, J. H.; LAUX, L.; MARSH, E.; MILLER, I.; NABBOUT, R.; et.al. Ensaio de canabidiol para convulsões resistentes a medicamentos na síndrome de Dravet. *N. Engl J. Med.* 376:2011-20. 2017.



EPSJV/FIOCRUZ. Novos tempos: Cannabis Medicinal ganha espaço no SUS. Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio. 7 de julho de 2023. Disponível em < <https://www.epsjv.fiocruz.br/noticias/reportagem/novos-tempos-cannabis-medicinal-ganha-espaco-no-sus>>. Acesso em: 10/10/2023.

GOVERNO DO ESTADO DO PARANÁ. Ciência e Tecnologia. Tecpar lança edital de seleção de parceiros para produção de fármacos à base de Cannabis. 19/10/2023. Disponível em < <https://www.aen.pr.gov.br/Noticia/Tecpar-lanca-edital-de-selecao-de-parceiros-para-producao-de-farmacos-base-de-Cannabis>> Acesso em: 09/11/2023.

HILL, K.P.; PALASTRO, M.D.; JOHNSON, B.; DITRE, J.W. Cannabis and pain: A clinical review. *Cannabis Cannabinoid Res.*;2(1):96-104, 2017.

HOWLETT, A. C.; ABOOD, M. E. CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> Receptor Pharmacology. *Adv Pharmacol.* 80:169-206, 2017.

LAPRAIRIE, R. B.; BAGHER, A. M.; KELLY, M. E; DENOVAN-WRIGHT, E. M. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British Journal of Pharmacology*, 172, pp. 4790-4805, 2015.

LEWIS, M.A.; RUSSO, E.B.; SMITH, K.M. Pharmacological Foundations of Cannabis Chemovars. *Planta Med.* 84(4):225-233, 2018.

LICHTMAN, A.H.; LUX, E.A.; MCQUADE, R.; ROSSETTI, S.; SANCHEZ, R.; SUN, W.; et al. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of nabiximols oromucosal spray as an adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain. *J Pain Symptom Manage.*55(2):179-188.e1, 2018.

LINARES, ILA M. et al. O canabidiol apresenta uma curva dose-resposta em forma de U invertido em um teste simulado de falar em público. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* V. 1, 2019.

MACCALLUM, C. A.; RUSSO, E, B.. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine.* Volume 49. Pages 12- 19, 2018.

MACCARRONE, M.; BAB, I.; BÍRÓ, T.; CABRAL, G. A.; DEY, S.K.; DI MARZO, V.; KONJE, J. C.; KUNOS, G.; MECHOULAM, R.; PACHER, P.; SHARKEY, K. A.; ZIMMER, A. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci.* May;36(5):277-96, 2015.

MCCOY, B.; WANG, L.; ZAK, M.; AL-MEHMADI, S.; KABIR, N.; ALHADID, K.; et al. Um estudo prospectivo aberto de um óleo de Cannabis CBD/THC na síndrome de Dravet. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 5:10077-88, 2018.

NACHNANI R.; RAUP-KONSAVAGE, W. M.; VRANÁ, K. E. O caso farmacológico do cannabigerol. *J Pharmacol Exp Ther.* 376(2):204–12, 2021.

OLIVEIRA, N. Cannabis medicinal: realidade à espera de regulamentação. Agência Senado. Senado Federal (online). 2021. Disponível em <<https://www12.senado.leg.br/noticias/infomaterias/2021/07/cannabis-medicinal-realidade-a-espera-de-regulamentacao>> Acesso em: 27/10/2023.

PISANTI S., BIFULCO M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol.* Jun;234(6):8342-8351, 2019.

PRATI-DONADUZZI. Canabidiol. 2023. Disponível em <<https://www.pratidonaduzzi.com.br/canabidiol>> Acesso em: 21/10/2023.

REZENDE, B.; ALENCAR, A. K.N.; DE BEM, G.F.; FONTES-DANTAS, F.L.; MONTES, G.C. Endocannabinoid System: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Pharmaceuticals (Basel).* Jan 19;16(2):148, 2023.

SAMORINI G. Roma, Itália: Edizioni Studio Tesi; 2016. Mitologia delle piante inebriante, 2016.

SILOTE, G. P.; SARTIM, A.; SALES, A.; ESKELUND, A.; GUIMARÃES, F.S.; WEGENER, G.; JOCA, S. Emerging evidence for the antidepressant effect of cannabidiol and the underlying molecular mechanisms. *Journal of Chemical Neuroanatomy.* V. 98, 2019.

ZOU S., KUMAR U. Receptores Canabinóides e o Sistema Endocanabinóide: Sinalização e Função no Sistema Nervoso Central. *Internacional J. Mol. Ciência.* 19 :833, 2018.