



CBD

Conselho Brasileiro Para o Desenvolvimento do Cultivo,
Estudos e Industrialização do Cânhamo e Seus Derivados

Canabidiol

Informações sobre o ingrediente ativo



O canabidiol é o canabinóide mais abundante da planta *Cannabis SPP*, chegando a concentrações de até 20% no cânhamo industrial – *Cannabis ruderalis*. As plantas *Cannabis ruderalis* são conhecidas por conter níveis muito baixos de THC, e ostentar níveis mais elevados do canabinoide terapêutico canabidiol ou CBD, presente em concentrações na faixa de 0,5 a 2% no terço superior da planta e nas flores. Nos últimos anos, há um crescente interesse no potencial terapêutico do CBD, que não causa efeitos psicotrópicos e, mesmo em altas doses não causa efeitos colaterais relevantes. Muitos estudos clínicos foram realizados até o momento, e inúmeras pesquisas já evidenciaram seu potencial uso terapêutico em um grande número de patologias. Possui propriedades ansiolíticas e potente ação anti-inflamatória, é amplamente utilizada no tratamento de epilepsia de difícil controle, doenças neuro-degenerativas como esclerose múltipla, alzheimer e parkinson, e como coadjuvante no tratamento do câncer. Atualmente existe um grande número de produtos como tinturas e óleos contendo grandes quantidades de CBD, pomadas e emplastos de CBD, bem como outros produtos prontos para uso disponíveis, nos países onde sua comercialização é legalizada.

Sobre nós

O Conselho Brasileiro para o Desenvolvimento do Cultivo, Estudos e Industrialização do Cânhamo e seus Derivados (também conhecido como “CBD”) é uma associação brasileira sem fins lucrativos que tem como objetivo principal agregar e representar pessoas com patologias que podem ser tratadas com o cânhamo, extratos (CBD) e seus derivados, bem como seus familiares e parentes, com o objetivo de melhorar as condições de tratamento e sua qualidade de vida física e psicológica, através dos seguintes objetivos:

I — promover a assistência social beneficente gratuita às pessoas com patologias crônicas ou temporárias, sem qualquer discriminação de raça, cores e condições sociais;

II — Incentivar, promover estudos, ensaios e pesquisas sobre a planta do Cânhamo e seus derivados, divulgando os resultados à sociedade e acima de tudo educar a sociedades e os dirigentes políticos das diferenças moleculares, físicas, biológicas e reativas entre o Cânhamo e a planta conhecida com *Canabis ruderalis*, que apesar de ser das mesma família da *Canabis*, são totalmente distintas mesmo em apareças;

III — promover eventos, tais como, congressos, seminários, simpósios, cursos, oficinas, workshops e encontros beneficentes, buscando fomentar informação e possíveis benefícios sobre a planta Cânhamo a fim de dar qualificação educacional, técnica e gerencial a profissional de qualquer área de conhecimento, mas principalmente os profissionais da Saúde, Políticos, Policiais e a comunidade científicas;

IV — requerer junto aos órgãos competentes o direito de importar sementes certificadas de Cânhamo, plantar a Cânhamo, e ate termos capacidades de produção importar seus óleos comestíveis, terapeutas e medicamentos derivados do Cânhamo exclusivamente para fins medicinais, dietético e/ou científicos, visando a produção de um composto chamado CBD* de caráter medicinal para seus sócios. *(O CBD é uma das 113 substâncias químicas canabinoides encontradas no cânhamo industrial e que constitui grande parte da planta, chegando a representar mais de 40% de seus extratos. Diferente do principal canabinoide psicoativo na maconha, o delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), o CBD não produz euforia nem intoxicação. O CBD têm seu efeito principalmente ao interagir com receptores específicos nas células do cérebro e do corpo: o recetor CB1, encontrado principalmente nos neurónios e células gliais em várias partes do cérebro, e o recetor CB2, encontrado principalmente no sistema imune. Os efeitos eufóricos do THC são causados pela sua ativação dos receptores CB1. O CBD tem uma afinidade muito baixa por esses receptores (100 vezes menos que o THC) e quando se liga a ele produz pouco ou nenhum efeito. Há evidência crescente que o CBD age em outros sistemas de sinalização cerebral, e que isso pode ser importante para seus efeitos terapêuticos. No Brasil, o CBD já pode ser prescrito por prescritores habilitados, em receita de controle especial em duas vias. . Em 2015 a ANVISA remanejou a substância para a Lista C1 do Controle Especial, fazendo com que a mesma deixasse de fazer parte da lista de substâncias proibidas (proscritas).

V — representar seu sócio e/ou familiar detentores de Patologias que podem ser tratadas pelo CBD em qualquer entidade pública ou privada, bem como em qualquer Poder da República, inclusive podendo propor medida judicial ou extrajudicial que vise tutelar direito fundamental ao tratamento de saúde, no Brasil ou no exterior, com o CBD e/ou seus derivado, a fim de perseguição de melhores condições de vida para a cura de enfermidade grave ou diminuição dos males da incuráveis e acima de tudo causa uma vida dulcificante para os portadores desta Patologias incuráveis.

VI — celebrar convênios e parcerias com entidades públicas e privadas nacionais ou estrangeiras visando o acesso ao CBD de forma mais econômicas e de forma menos burocratizantes possíveis.

Conteúdo

	Page
1. Introdução	4
2. Preparações	5
3. Farmacocinética do CBD	5
4. Mecanismo de ação da CBD	6
5. Antagonismo dos efeitos do DRONABINOL (THC)	7
6. Indicações possíveis	
6.1 Transtornos de ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático	8
6.2 Esquizofrenia	10
6.3 Câncer	11
6.4 Distonia e Discinesia	13
6.5 Epilepsia	13
6.6 Dependência e retirada	14
6.7 Diabetes	15
6.8 Náuseas e Vômitos	16
6.9 Obesidade	17
6.10 Neuroproteção	17
6.11 Encefalopatia espongiforme bovina (doença da Vaca Louca)	17
6.12 Doença de Alzheimer	18
6.13 Isquemia	18
6.14 Inflamação	19
6.15 Hepatite	19
6.16 Dano no cérebro e no cérebro	19
6.17 Sepsis	20
6.18 Doenças da pele	20
6.19 Alergias e asma	20
6.20 Dormir	21
7. Interações	21
8. Efeitos adversos	21
9. Propriedades químicas e físicas	22
10. Referências	24

1. INTRODUÇÃO

O canabidiol (CBD) é geralmente o canabinóide primário da Cannabis ou o cânhamo / Cannabis industrial e o segundo canabinóide mais prevalente nos tipos de drogas da planta de cannabis. Cannabis em fibra. O CBD está presente em concentrações na faixa de cerca de 0,5 a 2% no terço superior da planta e nas flores. Na Alemanha e em muitos outros países do mundo, os agricultores podem cultivar cannabis de fibra com altas concentrações de CBD e THC (na União Européia abaixo 0,2% THC) para a produção de fibra, que serve como matéria-prima para aplicações industriais e outras, e sementes de cânhamo para a produção de óleo de semente de cânhamo, um óleo vegetal de alta qualidade. Nos últimos anos, há um interesse crescente no potencial terapêutico do CBD, que não causa efeitos psicotrópicos e, mesmo em altas doses, não causa efeitos colaterais relevantes. Apenas alguns estudos clínicos foram realizados até o momento, mas pesquisas básicas confirmam seu uso terapêutico em um grande número de doenças e sintomas.

Assim como outros canabinóides, existem vários canabinóides do tipo CBD, dos quais geralmente a forma fenólica (neutra) é referenciada quando falamos de CBD. Existem também alguns efeitos farmacológicos do ácido CBD, que podem ser de interesse terapêutico, principalmente as propriedades antieméticas dessa forma ácida.

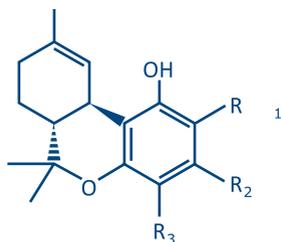


FIGURA 1. Canabinóides do tipo Δ_9 -THC. Os canabinóides mais comuns são o Δ_9 -THC com 21 átomos de carbono e uma cadeia lateral C5 ($R_2 = C_5 H_{11}$) e seus dois ácidos carboxílicos correspondentes A e B.

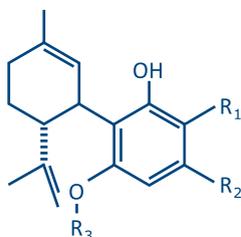


FIGURA 2. Canabinóides do tipo CBD. Os canabinóides mais comuns são o CBD fenólico ($R_1 = H$) com 21 átomos de carbono e uma cadeia lateral C5 ($R_2 = C_5 H_{11}$) e seu correspondente ácido carboxílico ($R_1 = COOH$).

$R_1 = H$ ou $COOH$

$R_2 =$ cadeia lateral $C_1 C_3, C_4$ ou C_5

$R_3 = H$ ou CH_3

2. PREPARAÇÕES

O Conselho CBD produzirá e oferecerá extratos full spectrum contendo diversas concentrações de CBD para suplementos alimentares e produtos cosméticos. Detalhes sobre qualidade etc., consulte a página 22.

Uma empresa Israelense desenvolveu um tipo de cannabis que contém 15,8% de CBD e menos de um por cento de THC (Reuters de 3 de julho de 2012) e não causa efeitos psicoativos. Tais linhagens possuem um excelente potencial terapêutico.

Recentemente, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA permitiu a realização de estudos clínicos com um novo extrato de Cannabis que contém canabidiol como ingrediente ativo, para uso no tratamento de crianças com síndrome de Dravet, uma forma rara e grave de início infantil, síndrome de epilepsia genética resistente a medicamentos. A empresa farmacêutica espera iniciar os testes em 2014. Além de seu programa de desenvolvimento clínico para o extrato na síndrome de Dravet, a empresa também tomou providências para envolver especialista independentes em epilepsia pediátrica nos EUA para tratar casos de epilepsia pediátrica de alta complexidade com extrato de Cannabis imediatamente.

Na Holanda, uma empresa farmacêutica, que produz diversas variedades de flores de Cannabis para serem prescritas por médicos holandeses sob a orientação do Ministério da Saúde da Holanda, pretende adicionar uma variedade rica em CBD às suas quatro variedades atualmente disponíveis. Atualmente, 20 estados dos EUA e o Distrito de Columbia permitem o uso medicinal do Cannabis. Um grande número de produtos, incluindo tinturas e óleos com alto teor de CBD, gomas de mascar, pomadas e emplastos contendo CBD, bem como sementes de Cannabis com genética própria para produção destes extratos e produtos.

3. FARMACOCINÉTICA DA CBD

Para uma revisão extensa sobre a farmacocinética do CBD, consulte Grotenhermen (2003). A biodisponibilidade sistêmica média do CBD inalado em um grupo de usuários de Cannabis foi de 31% (variação: 11-45%). O padrão plasmático é semelhante ao do THC, com altos níveis de cerca de 100 ng/mL em minutos após o tabagismo e uma rápida diminuição para uma concentração de cerca de 10 ng/mL após uma hora.

A farmacocinética do canabidiol (CBD), canabidivarina (CBDV), delta-9-tetra-hidrocanabivarina (delta-9-THCV) e canabigerol (CBG) em camundongos e ratos foi recentemente investigada na Universidade de Aberdeen, Reino Unido (Deiana et al. 2012). Os pesquisadores determinaram concentrações no cérebro após administração intraperitoneal (injeção no abdômen) e via oral. Os efeitos do CBD foram investigados em um modelo animal de comportamento obsessivo-compulsivo. Todos os fitocannabinóides penetraram facilmente na barreira hematoencefálica. Em ratos, a administração oral ofereceu concentrações cerebrais mais altas para CBD e CBDV, mas não para delta-9-THCV e CBG, para os quais a via intraperitoneal foi mais eficaz. O CBD inibiu o comportamento obsessivo-compulsivo de maneira dependente do tempo, correspondendo à sua concentração no cérebro.

4. MECANISMO DE AÇÃO DO CBD

O mecanismo de ação do CBD é muito diversificado. Para uma Revisão de ação farmacológica do CBD mais aprofundada, sugerimos a leitura do artigo: Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb Angelo A. Izzo, Francesca Borrelli, Raffaele Capasso, Vincenzo Di Marzo and Raphael Mechoulam Trends in Pharmacological Sciences Vol.30 No.10

(1) O CBD atua como antagonista no receptor CB1 central e foi capaz de inibir vários efeitos do THC mediados por CB1 (Zuardi et al. 1982). Em um estudo de Petit et al. (1998) O CBD reduziu consideravelmente a ativação do receptor de um potente agonista clássico do receptor Cb1. O CBD tem uma quantidade muito baixa de receptores canabinóides conhecidos. No entanto, o CBD antagoniza os agonistas dos receptores CB1 e CB2 em doses consideravelmente inferiores às do CBD necessárias para ativar os receptores canabinóides (Pertwee et al. 2002).. O CBD também demonstrou agonismo inverso no receptor CB2 humano, o que pode ser uma base racional para suas propriedades anti-inflamatórias.

(2) O CBD estimula o receptor vanilóide tipo 1 (TRVP 1) com um efeito máximo semelhante em eficácia ao da capsaicina (Bisogno et al. 2001, Costa et al. 1998).

(3) O CBD inibe a captação e a hidrólise da anandamida endocanabinóide, aumentando assim sua concentração (Bisogno et al. 2001, Mechoulam et al. 2002).

(4) Os pesquisadores investigaram os mecanismos pelos quais o CBD reduz a dor inflamatória e neuropática em animais (Xiong et al. 2012). Eles encontraram que o efeito analgésico induzido por canabinóide está ausente em camundongos sem receptores glicina e concluiu que esse receptor medeia a supressão da dor crônica.

(5) O CBD se liga ao nucleosídeo transportador equilibrador -1 (ENT-1), aumentando assim a sinalização endógena da adenosina. Alguns efeitos imunossupressores podem ser baseados nesse mecanismo. Sabe-se que o tratamento de camundongos com uma dose baixa de CBD diminui a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) (Malfait et al. 2000). Este efeito foi revertido com um antagonista do receptor de adenosina A2A.

(6) O CBD desloca um agonista (8-hidroxi-2-di-n-protilamino-tetralina) do receptor de serotonina 5-HT1A de maneira dependente da concentração (Russo et al. 2005). O CBD é um agonista modesto deste receptor em humanos.

(7) Os canabinóides, incluindo o CBD, são potentes antioxidantes. Foi demonstrado que o CBD evita danos oxidativos causados pelo peróxido de hidrogênio (radical livre) igualmente bem ou melhor que o ácido ascorbico (vitamina C) ou tocoferol (vitamina E) (Hampson et al. 1998). O CBD, quando administrado concomitantemente com alta exposição ao etanol em ratos, impediu a neurodegeneração e esse efeito foi atribuído aos seus efeitos anti-oxidativos (Hamelink et al. 2005).

(8) O CBD se liga ao receptor GPR55, um potencial receptor canabinóide (Li et al. 2013). Esse efeito está envolvido na ação anti-inflamatória do canabinóide.

5. ANTAGONISMO DOS EFEITOS DO DRONABINOL (THC)

Foi demonstrado que o CBD atua como um antagonista fraco de todos os agonistas no receptor canabinóide CB1, incluindo THC (Petitet et al. 1998). Foi demonstrado que o CBD antagoniza nos seres humanos os efeitos psicotrópicos, outros subjetivos e físicos do THC, mediados pelo receptor CB1 (Karniol et al. 1974). Em vários estudos, a administração simultânea de CBD antagonizou os efeitos psicotrópicos característicos do THC (Zuardi et al. 1982, Dalton et al. 1976, Karniol et al. 1974).

Em um estudo de Zuardi et al. (1982), oito voluntários receberam, em um projeto duplo-cego, uma alta dose oral única de THC (0,5 mg de THC por kg de peso corporal, ou seja, entre 25 e 40 mg), ou a mesma dose de THC combinada com o dobro da quantidade de CBD. O estudo demonstrou que o CBD bloqueou a ansiedade produzida pelo THC. Esse efeito antagônico também foi encontrado com outros sintomas causados pelo THC, entre eles dificuldade de concentração e pensamentos desconectados. O canabidiol também bloqueia vários efeitos físicos do THC, entre eles a taquicardia, ou seja, um aumento da frequência cardíaca (Karniol et al. 1974). 30 mg de oral THC causou, 50 minutos após a ingestão, um aumento máximo na taxa de pulso de 135 batimentos por minuto, em média; em comparação, um placebo causou apenas 98 batimentos / min, enquanto a ingestão simultânea de 30 mg de THC e 60 mg de CBD causou uma taxa de pulso máxima de 106 batimentos / min (Karniol et al. 1974). Pediu-se também a voluntários

humanos que estimassem a duração subjetiva de um período de 60 segundos. Após a ingestão de um placebo, 30 mg de THC e uma combinação de 30 mg de THC e 60 mg de CBD, respectivamente, as estimativas médias foram de 58 segundos (placebo), 34 segundos (THC) e 50 segundos (THC + CBD) (Karniol et al. 1974).

De acordo com um estudo com 94 usuários de maconha no University College London, Reino Unido, os efeitos da maconha variam de acordo com a proporção de canabidiol (CBD) e THC (Morgan et al. 2010). Os participantes foram testados com 7 dias de intervalo, uma vez não intoxicados e uma vez agudamente sob a influência de sua própria maconha fumada escolhida pelo próprio usuário. Uma amostra de Cannabis foi coletada de cada usuário e analisada quanto aos níveis de canabinóides. Com base nas taxas de CBD: THC na Cannabis, indivíduos com uma proporção comparativamente alta e uma baixa foram diretamente comparados. Quando sob a influência da Cannabis, os fumantes de Cannabis com alto teor de CBD, mostraram um gosto reduzido por outros estímulos de drogas ou alimentos que aqueles fumantes, cuja Cannabis continha baixo teor de CBD. Aqueles que fumavam linhagens com teor mais elevado de CBD mais elevadas de CBD:THC também apresentaram menor autoavaliação dos estímulos à Cannabis nos dois dias de teste. Os pesquisadores concluíram que seus “resultados sugerem que o CBD tem potencial como tratamento para a dependência de maconha

6. POSSÍVEIS INDICAÇÕES

6.1 TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

O CBD demonstrou ter efeitos ansiolíticos em modelos animais (Twardowschy et al. 2013, Do Monte et al. 2013, Campos et al. 2012, Stern et al. 2012, Eltersh et al. 2012) e humanos (Zuardi et al. 1993 , Das et al. 2013, Bergamaschi et al. 2011, Crippa et al. 2010).

Em um estudo clínico, os indivíduos foram solicitados a fazer um discurso na frente de uma câmera de vídeo (Zuardi et al. 1993). O procedimento aumenta a ansiedade subjetiva, bem como os efeitos fisiológicos dela gerados, e é sensível a compostos ansiolíticos. O CBD (300 mg via oral)

ipsapirona (agonista parcial do 5-HT_{1A}, 5 mg), diazepam (benzodiazepina ansiolítica, 10 mg) ou placebo. Os resultados mostraram que o CBD e os dois outros compostos ansiolíticos atenuaram a ansiedade induzida pelo teste. Nessa dose, o CBD não induziu efeitos sedativos significativos. Os resultados, portanto, apoiam a reivindicação de propriedades ansiolíticas do CBD.

Em um experimento com 48 participantes saudáveis submetidos ao teste de condicionamento do medo, o CBD melhorou a consolidação do aprendizado subsequente a extinção do medo e, portanto, pode ser útil em transtornos de ansiedade (Das et al. 2013).

Cientistas da Universidade de São Paulo, Brasil, investigaram os efeitos do CBD em pacientes com transtorno de ansiedade social generalizada em um teste de simulação de falar em público (Bergamaschi et al. 2011). Três grupos foram comparados, 12 controles saudáveis sem medicação, 12 pacientes com transtorno de ansiedade, que receberam uma dose única de CBD (600 mg) e um grupo de 12 pacientes, que receberam um placebo em um projeto duplo-cego. O pré-tratamento com CBD reduziu significativamente a ansiedade, o comprometimento cognitivo e o desconforto no desempenho da fala de pacientes com transtorno de ansiedade social e diminuiu significativamente o alerta na fala antecipada. O grupo placebo apresentou níveis mais elevados de ansiedade, comprometimento cognitivo, desconforto e alerta quando comparado ao grupo controle. Não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes que receberam CBD e controles saudáveis nos núcleos de ansiedade ou no comprometimento cognitivo, desconforto e fatores de alerta. Este estudo confirmou uma pesquisa anterior do mesmo grupo envolvendo 10 pacientes com transtorno de ansiedade social (Crippa et al. 2010).

Pesquisas com ratos mostram que o receptor da serotonina 5-HT_{1A} está envolvido nos efeitos ansiolíticos do CBD (Twardowschy et al. 2013). O bloqueio desse receptor reduziu os efeitos anti-pânicos desse canabinóide natural. Microinjeções repetidas de CBD no córtex infralímbico de camundongos facilitaram a extinção do medo (Do Monte et al. 2013). Esse efeito foi mediado pelo receptor CB1. Em um estudo com ratos expostos a gatos, o CBD reduziu as reações de medo uma hora após a exposição ao predador (Campos et al. 2012). Este efeito também foi mediado pelo menos em parte pelo receptor 5-HT_{1A}. Os autores concluíram: “Nossos resultados sugerem que o CBD tem potencial benéfico para TEPT transtorno no estresse pós-traumático e que os receptores 5-HT_{1A} podem ser um alvo terapêutico neste distúrbio.

No entanto, pesquisas com animais na Universidade de Nottingham, Reino Unido, mostrou que a administração crônica de canabidiol aumentou a ansiedade em ratos (Elbatsch et al. 2012). Os ratos foram tratados por 14 dias com CBD. Os pesquisadores concluíram que "a administração crônica de CBD produziu um efeito ansiogênico, em clara oposição ao perfil ansiolítico agudo relatado anteriormente.

6.2 ESQUIZOFRENIA

A primeira investigação sobre os possíveis efeitos antipsicóticos em humanos foi realizada em um paciente esquizofrênico que apresentou efeitos colaterais hormonais significativos durante o tratamento com um antipsicótico típico (Zuardi et al. 1995). Paciente do sexo feminino, 19 anos, foi encaminhada à unidade de internação do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto por agressividade, automutilação, pensamentos incoerentes e alucinações auditivas. Ela recebeu CBD em doses progressivamente crescentes, até 1500 mg / dia (em duas doses divididas) dentro de quatro semanas. O CBD foi então parado e substituído pelo placebo por 4 dias. O ajuste da dose foi baseado na avaliação clínica. O diazepam também foi administrado em períodos de grande agitação. A dose diária média de diazepam diminuiu após o início do tratamento com CBD de 16,3 para 5,7 mg / dia. Dois psiquiatras e dois auxiliares de enfermagem avaliaram o paciente e as entrevistas foram gravadas em vídeo. No final do estudo, as fitas de vídeo foram analisadas às cegas e em sequência aleatória por outro psiquiatra. Os sintomas diminuíram após o tratamento com CBD e houve uma tendência para piora dos sintomas após a retirada do medicamento. A melhora obtida com o CBD não foi aumentada pelo haloperidol. Essa melhora foi observada em todos os itens da escala de classificação empregada, incluindo aqueles mais intimamente relacionados a sintomas psicóticos, tornando improvável que uma ação ansiolítica fosse a única responsável pelo efeito antipsicótico.

Em um estudo piloto aberto na Universidade de São Paulo, o CBD foi eficaz no tratamento de sintomas psicóticos de pacientes com doença de Parkinson (Zuardi et al. 2008). Seis pacientes consecutivos (quatro homens e duas mulheres) com diagnóstico de doença de Parkinson e que tiveram psicose por pelo menos três meses foram selecionados para o estudo. Todos os pacientes receberam doses flexíveis de CBD (começando com uma dose oral de 150mg/dia por 4 semanas, além da terapia usual. Os sintomas psicóticos mostraram uma diminuição significativa no tratamento com CBD. O CBD não piorou a função motora. Nenhum efeito adverso foi observado durante o tratamento. Os autores concluíram que "esses dados preliminares sugerem que o CBD pode ser eficaz, seguro e bem tolerado para o tratamento da psicose na DP."

O primeiro estudo clínico controlado de CBD na esquizofrenia foi realizado na Universidade de Colônia com 42 pacientes que sofriam de esquizofrenia aguda. Ele demonstrou que o CBD reduziu significativamente os sintomas psicopatológicos, quando comparado ao status inicial (Leweke et al. 2012). Metade deles recebeu 800 mg de CBD por dia por quatro semanas e a outra metade o medicamento padrão amisulprida, um potente antipsicótico, em um estudo duplo-cego. Qualquer tratamento foi seguro e levou a uma melhora clínica significativa, mas o CBD apresentou efeitos menores efeitos adversos significativos. Além disso, o tratamento com canabidiol foi acompanhado por um aumento significativo nos níveis de anandamida no sangue. "Os resultados sugerem que a inibição da degradação da anandamida pode contribuir para os efeitos antipsicóticos do canabidiol, potencialmente representando um mecanismo completamente novo no tratamento da esquizofrenia", escreveram os autores.

6.3 CÂNCER

Várias experiências com células e animais mostraram que não apenas o THC, mas também o CBD possui efeitos anticâncer (Ligresti et al. 2006, McCallip et al. 2006, McAllister et al. 2007, Marcu et al. 2010, Marcu et al. 2010, Solinas et al. 2013, Scott et al. 2013, Solinas et al. 2012, De Petrocellis et al. 2013, Ramer et al. 2012, Shrivastava et al. 2011, Torres et al. 2011). Até o momento, nenhum estudo clínico foi realizado e nenhuma conclusão pode ser tirada sobre seus efeitos em humanos.

Pesquisadores italianos investigaram os efeitos antitumorais de cinco canabinóides naturais da planta de Cannabis (canabidiol, cannabigerol, cannabichromene, cannabidiol-acid e THC-acid) no câncer de mama (Ligresti et al. 2006). O canabidiol foi o canabinóide mais potente na inibição do crescimento de células de câncer de mama humanas que haviam sido injetadas sob a pele de ratos. O CBD também reduziu as metástases pulmonares derivadas de células de câncer de mama humano que foram injetadas nas patas dos animais. Os pesquisadores descobriram que os efeitos antitumorais do CBD foram causados pela indução de apoptose. Eles concluíram que seus dados "apóiam os testes adicionais de canabidiol e extratos ricos em canabidiol para o potencial tratamento do câncer".

Essas observações são apoiadas por investigações de cientistas americanos que descobriram que a exposição de células de leucemia ao CBD levou a uma redução na viabilidade celular e na indução de apoptose (McCallip et al. 2006). Em animais vivos, o CBD causou uma redução no número de células de leucemia. Em um modelo de camundongo com câncer de mama metastático, o CBD reduziu a agressividade das células de câncer de mama (McAllister et al. 2007). O CBD inibiu uma proteína chamada ID-1. As proteínas ID desempenham. As proteínas id desempenham um importante papel na biologia das células tumorais. Os pesquisadores da Califórnia

Center Research Institute concluiu que “o CBD representa o primeiro agente exógeno não tóxico que pode diminuir significativamente a expressão de ID-1 em células metastáticas de câncer de mama, levando à regulação negativa da agressividade do tumor”.

O canabidiol (CBD) também inibe a formação de novos vasos sanguíneos, chamados angiogênese, em tumores por diferentes mecanismos (Solinas et al. 2012). Os pesquisadores concluíram: "Seu duplo efeito nas células tumorais e endoteliais reforça a hipótese de que o CBD possa representar um potencial agente eficaz na terapia do câncer".

De acordo com uma pesquisa no California Pacific Medical Center Research Institute, em San Francisco, o CBD aumentou os efeitos inibitórios do dronabinol (THC) na proliferação e sobrevivência de células cancerígenas no cérebro humano (Marcu et al. 2010). Os dois canabinóides naturais foram testados em duas linhas de células de glioblastoma. THC e CBD agiram sinergicamente para inibir a proliferação celular. O tratamento das células de glioblastoma com ambos os compostos levou a modulações significativas do ciclo celular, indução de espécies reativas de oxigênio (radicais livres) e apoptose (célula programada). Houve mudanças específicas que não foram observadas com nenhum dos compostos individualmente, indicando que as vias de transdução de sinal afetadas pelo tratamento combinado eram únicas. Os pesquisadores concluíram que esses "resultados sugerem que a adição de canabidiol ao THC pode melhorar a eficácia geral do THC no tratamento do glioblastoma em pacientes com câncer".

Outros grupos confirmaram efeitos anticâncer do CBD em gliomas (Solinas et al. 2013) e células de leucemia (Scott et al. 2013). Na pesquisa sobre leucemia, uma combinação de vários canabinóides também aumentou o efeito sobre o câncer. O pesquisador principal disse: “Esses agentes são capazes de interferir no desenvolvimento de células cancerígenas, interrompendo-as e impedindo-as de crescer. Em alguns casos, usando padrões de dosagem específicos, eles podem destruir as células cancerígenas por conta própria. Utilizados em combinação com o tratamento existente, pudemos descobrir algumas estratégias altamente eficazes para combater o câncer.”

O CBD e vários extratos de cannabis reduziram a viabilidade das células cancerígenas da próstata (De Petrocellis et al. 2013). De acordo com experimentos com células da Universidade de Rostock, Alemanha, o CBD inibe as metástases do câncer de pulmão, aumentando a concentração de uma determinada proteína (ICAM-1) (Ramer et al. 2012).

Na Universidade Complutense de Madri, Espanha, os efeitos de uma combinação de canabinóides e temozolomida (TMZ) foram investigados no tratamento de glioblastoma multiforme em animais (Torres et al. 2011). A administração de doses submáximas de THC e CBD reduziu notavelmente o crescimento de gliomas. Além disso, o tratamento com TMZ e doses submáximas de THC e

O CBD produziu uma forte ação antitumoral nos tumores sensíveis à TMZ e resistentes à TMZ. Os autores sugeriram que "a administração combinada de TMZ e canabinóides poderia ser terapêuticamente explorada para o manejo do glioblastoma multiforme (glioma)".

6.4 DISTÔNIA E DISQUINESIA

Algumas investigações clínicas sugerem um potencial terapêutico do CBD em distúrbios do movimento (Consroe et al. 1986, Snider et al. 1984).

Em 1984, foi publicado um relato de caso de um paciente com síndrome de Meige (Snider et al. 1984). A síndrome de Meige é uma forma de distonia que afeta a pálpebra e os músculos da face.

O CBD foi administrado a 5 pacientes com distúrbios do movimento distônico em um estudo piloto preliminar aberto (Consroe et al. 1986). Doses orais de CBD subindo de 100 para 600 mg / dia durante um período de 6 semanas foram administradas juntamente com a medicação padrão. A melhora da distonia relacionada à dose foi observada em todos os pacientes e variou de 20 a 50%. Os efeitos colaterais do CBD foram leves e incluíram hipotensão, boca seca, lentidão psicomotora, tontura e sedação. Em 2 pacientes com características parkinsonianas coexistentes, o CBD em doses acima de 300 mg / dia exacerbou a hipocinesia e o tremor em repouso.

Em estudos com ratos, o CBD canabinóide natural atenuou a catalepsia, caracterizada por rigidez muscular e rigidez da postura (Gomes et al. 2013). A catalepsia foi causada pelo medicamento anti-psicótico haloperidol, pela L-nitro-N-arginina (L-NOARG) ou pelo canabinóide sintético WIN55,212-2, que age de maneira semelhante ao THC. Os pesquisadores observaram que "esses achados indicam que o CBD pode atenuar a catalepsia causada por diferentes mecanismos (...) por meio da ativação dos receptores 5-HT1A, sugerindo que poderia ser útil no tratamento de distúrbios estriatais". Entre esses distúrbios estão a doença de Parkinson e a discinesia.

6.5 EPILEPSIA

Pesquisas com animais (Shirazizand et al. 2013, Jones et al. 2012, Jones et al. 2011), evidências anedóticas e um estudo clínico (Cunha et al. 1980) mostram que o CBD possui propriedades antiepiléticas. Na fase 1 do único estudo clínico realizado até agora, 3 mg/kg por dia de CBD foram administrados por 30 dias a 8 voluntários humanos em saúde (Cunha et al. 1980). Outros 8 voluntários receberam o mesmo número de cápsulas idênticas contendo glicose que seria o placebo, em um estudo duplo cego. Exames neurológicos e físicos, análises de sangue e urina, ECG e EEG

realizados em intervalos semanais. Na fase 2 do estudo, 15 pacientes que sofriam de epilepsia generalizada secundária com foco temporal foram divididos aleatoriamente em dois grupos. Cada paciente recebeu, em um procedimento duplo-cego, 200-300 mg por dia de CBD ou placebo. Os medicamentos foram administrados por 4 meses e meio. Durante o experimento, os pacientes continuaram tomando os medicamentos antiepiléticos prescritos antes do experimento, embora esses medicamentos não controlassem mais os sinais da doença. Todos os pacientes e voluntários toleraram muito bem o CBD e não foram detectados sinais de toxicidade ou efeitos colaterais graves no exame. Quatro dos oito indivíduos com CBD permaneceram quase livres de crises convulsivas ao longo do experimento e 3 outros pacientes demonstraram melhorias parciais em sua condição clínica. O CBD foi ineficaz em 1 paciente. A condição clínica de 7 pacientes com placebo permaneceu inalterada, enquanto a condição de 1 paciente melhorou claramente.

O CBD reduziu as convulsões em camundongos, nos quais as convulsões foram causadas por pentilenotetrazol (PTZ) e eletrochoques (Shirazizand et al. 2013). O CBD também mostrou efeitos antiepiléticos em outros dois modelos animais de convulsões (Jones et al. 2012). No modelo de pilocarpina, o CBD reduziu significativamente a porcentagem de animais que sofreram as crises mais graves. No modelo da penicilina, o CBD diminuiu significativamente a porcentagem de mortalidade como resultado de convulsões; O CBD também diminuiu a porcentagem de animais que sofreram as crises tônico-clônicas mais graves. Segundo pesquisa da University of Reading, Reino Unido, o CBD exerceu efeitos anticonvulsivos em modelos animais de lobo temporal e crises parciais (Jones et al. 2011).

6.6 DEPENDÊNCIA e ABSTINÊNCIA

Pesquisas básicas (Justinova et al. 2013, Mahgoub et al. 2013, Katsidoni et al. 2013) e um relato de caso (Crippa et al. 2013) sugerem um potencial terapêutico do THC na dependência e retirada.

A pesquisa básica de dois grupos de pesquisadores nos Emirados Árabes Unidos e nos EUA aponta para um possível mecanismo pelo qual o CBD tem potencial como tratamento para a dependência de maconha. Cientistas do Instituto Nacional de Abuso de Drogas, em Baltimore, EUA, demonstraram que o ácido cinurênico, que inibe os receptores alfa-7-nicotínicos de acetilcolina (receptor alfa7-nACh), reduziu os efeitos gratificantes do THC em ratos e macacos, dependentes de THC (Justinova et al. 2013). O ácido cinurênico é um produto do metabolismo normal do aminoácido L-triptofano. Os pesquisadores escreveram que a modulação do ácido cinurênico "oferece uma estratégia farmacológica para alcançar a abstinência da maconha e prevenir a recaída".

Um grupo da Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde da Universidade de Abu Dhabi, em AL Ain, Emirados Árabes Unidos, mostrou que o CBD inibe as correntes induzidas pela acetilcolina nos receptores alfa-7-nicotínicos da acetilcolina (Mahgoub et al. 2013). Eles concluíram que seus resultados “indicam que o CBD inibe a função do receptor alfa7-nACh”. Outros mecanismos podem estar envolvidos nesses efeitos do CBD.

Em um estudo com ratos, o CBD inibiu o efeito facilitador da recompensa da morfina (Katsidoni et al. 2013). Esses efeitos foram mediados pela ativação dos receptores 5-HT1A em uma determinada região do cérebro (rafe dorsal). Os cientistas concluíram que “o canabidiol pode ser clinicamente útil para atenuar os efeitos gratificantes dos opioides”.

Em um estudo da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Brasil, uma mulher de 19 anos com sintomas de abstinência após interromper o uso crônico de maconha teve bons resultados um tratamento a base de CBD (Crippa et al. 2013). As avaliações diárias dos sintomas demonstraram a ausência de abstinência significativa, ansiedade e outros sintomas durante o tratamento. Os autores concluíram que “o CBD pode ser eficaz no tratamento da síndrome de abstinência de maconha.”

6.7 DIABETES

Pesquisas básicas sugerem que o CBD pode ser benéfico nos casos de diabetes e prevenir complicações da doença, como danos aos vasos sanguíneos (Weiss et al. 2006, Stanley et al. 2013, Liou et al. 2009, Ohki et al. 2010). Pesquisadores do Hospital Universitário Hadassah de Jerusalém investigaram os efeitos do CBD no desenvolvimento de diabetes em camundongos, que desenvolvem diabetes devido a causas genéticas (Weiss et al. 2006). Os chamados camundongos NOD desenvolvem insulite dentro de 4 a 5 semanas de idade, seguida de diabetes dentro de uma mediana de 14 semanas. A insulite é uma inflamação das células do pâncreas que produzem insulina e o diabetes é o resultado de uma destruição dessas células. Camundongos NOD com idades de 6 a 12 semanas que foram tratados com 10 a 20 injeções de CBD (5 mg por quilograma de peso corporal) apresentaram uma incidência significativamente reduzida de diabetes de 30% em comparação com 86% em camundongos controle não tratados. Além disso, nos camundongos que desenvolveram diabetes no início da doença do grupo tratado houve atrasado significativamente. Níveis sanguíneos de duas citocinas que promovem a inflamação, IFN-gama e TFN-alfa, geralmente aumentam em camundongos NOD. Um tratamento com CBD causou uma redução significativa

(mais de 70%) nos níveis de ambas as citocinas. Noutra experiência, observaram-se ratinhos tratados com CBD durante 26 semanas. Enquanto todos os 5 ratos controle desenvolveram diabetes, 3 de 5 dos ratos tratados com CBD permaneceram sem diabetes em 26 semanas. Os cientistas concluíram que a confirmação dos efeitos imunomodulatórios observados do CBD pode levar à aplicação clínica desse agente na prevenção do diabetes tipo 1^o e possivelmente outras doenças autoimunes. Eles observam que muitos pacientes diagnosticados com diabetes tipo 1 possuem células residuais suficientes que produzem insulina no momento do diagnóstico e podem ser candidatos à terapia de imunomodulação.

Estudos sugerem que o aumento de endocanabinóides circulantes pode alterar a função dos vasos sanguíneos tanto positiva quanto negativamente no diabetes tipo 2, e “que parte do efeito benéfico do canabidiol no diabetes pode ser devida à melhora da vasodilatação dependente do endotélio” (Stanley et al. 2013). Cientistas do Medical College da Geórgia em Augusta, EUA, sugeriram que o CBD pode ser uma nova opção de tratamento útil para os danos da retina no diabetes (retinopatia diabética) (Liou et al. 2009). Segundo pesquisa do National Institutes of Health em Bethesda, EUA, o CBD atenua a disfunção cardíaca, estresse oxidativo, fibrose, inflamação e morte celular em modelos animais de cardiomiopatia diabética (Ohki et al. 2010). Os autores concluíram que “esses resultados, combinados com o excelente perfil de segurança e tolerabilidade do CBD em humanos, sugerem fortemente que ele pode ter um grande potencial terapêutico no tratamento de complicações diabéticas e talvez outros distúrbios cardiovasculares”.

6.8 NÁUSEAS E VÔMITOS

Evidências anedóticas e pesquisas básicas sugerem um potencial do ácido CBD (CBDA) para reduzir náuseas e vômitos induzidos por diferentes causas (Rock et al. 2013, Rock et al. 2013b, Rock et al. 2012, Parker et al. 2011).

Em ratos, os efeitos da metoclopramida, um medicamento usado no tratamento de náuseas e vômitos, foram aumentados pelo ácido canabidiólico (CBDA) (Rock et al. 2013). Os cientistas concluíram que “o CBDA poderia ser um tratamento auxiliar poderoso para regimes antieméticos para náusea induzida por quimioterapia”. O CBDA também agiu sinergicamente em combinação com doses muito baixas do medicamento anti-náusea altamente eficaz ondansetrona (Rock et al. 2013b). Em um estudo com ratos e musaranhos, o ácido canabidiólico (CBDA) reduziu náuseas e vômitos, melhorando a ativação do receptor 5-HT_{1A} (Rock et al. 2012).

6.9 OBESIDADE

O CBD pode ser útil na obesidade (Farrimond et al. 2012, Ignatowska-Jankowska et al. 2010, Scopinho et al. 2011). Por favor, veja acima o parágrafo sobre "Antagonismo dos efeitos do THC".

De acordo com a GW Pharmaceuticals, estão em andamento quatro pequenos estudos clínicos para investigar os efeitos de dois canabinóides naturais em doenças relacionadas à obesidade (UPI de 8 de julho de 2012). Esses canabinóides são CBD e tetra-hidrocanabivarina (THCV), que demonstraram diminuir o apetite em estudos com animais. Os compostos também tiveram um impacto sobre o nível de gordura no corpo e sua resposta à insulina.

O CBD reduziu significativamente o consumo total de ração em animais (Farrimond et al. 2012). De acordo com uma pesquisa da Universidade de Gdansk, Polônia, o CBD diminuiu o ganho de peso corporal em ratos de maneira dependente da dose (Ignatowska-Jankowska et al. 2010). Este efeito foi pelo menos em parte mediado pelo receptor CB2. Pesquisadores da Universidade de São Paulo, Brasil, demonstraram que o CBD inibiu o aumento do apetite induzido pelos agonistas do receptor CB1 (Scopinho et al. 2011). Eles sugerem "que seu papel como possível regulador da ingestão de alimentos seja mais investigado".

6.10 NEUROPROTEÇÃO

Em ratos jovens, as consequências do dano mecânico ao nervo ciático foram reduzidas pelo CBD (Perez et al. 2013). Os autores concluíram que "os presentes resultados mostram que o CBD possui características neuroprotetoras que, por sua vez, podem ser promissoras para uso clínico futuro".

6.11 ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA (DOENÇA DA VACA LOUCA)

De acordo com pesquisas básicas de cientistas do Centro Nacional de Pesquisas Científicas em Valbonne, França, o CBD pode impedir o desenvolvimento de doenças por príons, sendo a mais conhecida a BSE (encefalopatia espongiforme bovina), que é chamada de doença da vaca louca (Dirikoc et al. 2007). A EEB pode ser transmitida aos seres humanos, e é conhecida popularmente como doença de Cheutzfeldt-Jakob.

Acredita-se que o agente infeccioso nas doenças do príon seja um tipo específico de proteína dobrada, chamada príon. Proteínas de príons mal dobradas carregam a doença entre indivíduos e causam deterioração do cérebro.

Os pesquisadores franceses relataram que o CBD inibiu o acúmulo de proteínas de príons nas células infectadas por príons de camundongos e ovinos, enquanto outros canabinóides eram fracos ou não eram eficazes. Além disso, após a infecção pelo tremor epizootico do rato, uma doença do príon, o CBD limitou o acúmulo da proteína do príon no cérebro e aumentou significativamente o tempo de sobrevivência dos camundongos infectados. O CBD inibiu os efeitos nocivos dos príons nos nervos de maneira dependente da concentração. Os pesquisadores observaram que o CBD pode ser um agente promissor para o tratamento de doenças de príons.

6.12 MAL DE ALZHEIMER

Segundo pesquisa da Universidade Sapienza de Roma, Itália, o CBD reduz a inflamação no cérebro causada pela beta-amilóide em um modelo de rato da doença de Alzheimer (Esposito et al. 2011). O CBD também estimulou a formação de novas células nervosas no hipocampo, uma região cerebral importante para a memória. Em pesquisa no Instituto Cajal em Madri, Espanha, o CBD foi capaz de modular a função da microglia, células imunes no cérebro, em um modelo de camundongo da doença de Alzheimer (Martin-Moreno et al. 2011). Os cientistas observaram que "dado que o CBD carece de psicoatividade, pode representar uma nova abordagem terapêutica para esta doença neurológica".

6.13 ISQUEMIA

O CBD administrado em ratos, por via intra venosa, uma hora antes e 12 horas depois, de reduzir o suprimento de sangue aos rins por 30 minutos, mostrou reduzir os danos causados aos órgãos durante a privação do sangue. Os pesquisadores concluíram que "o canabidiol, por meio de suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, pode representar uma opção terapêutica potencial para proteger" contra danos aos rins causados por um fornecimento sanguíneo temporariamente reduzido.

De acordo com uma pesquisa do Instituto Nacional de Abuso de Álcool e Alcoolismo em Bethesda, EUA, o CBD reduziu as consequências da redução do suprimento sanguíneo para o fígado em um modelo de camundongo com lesão de isquemia hepática (Mukhopadhyay et al. 2011). O suprimento de sangue para o fígado foi interrompido por esse motivo e depois restaurado. O CBD reduziu as consequências decorrente da redução do suprimento sanguíneo para o fígado, em modelo animal de lesão por isquemia hepática (Mukhopadhyay et al. 2011). Neste estudo, o suprimento de sangue para o fígado foi interrompido, e posteriormente restaurado. O CBD reduziu significativamente a extensão da morte celular e inflamação do

6.14 INFLAMAÇÃO

O CBD é um potente agente anti-inflamatório (Kozela et al. 2013, Mecha et al. 2013, Li et al. 2013, Ribeiro et al. 2012, Kozela et al. 2011, Buccellato et al. 2010).

Em estudos com camundongos, o THC e o CBD suprimiram de maneira dependente da dose a produção e secreção da citocina interleucina 17 (IL-17) (Kozela et al. 2013). Essa substância pró-inflamatória é aumentada em doenças inflamatórias, como a esclerose múltipla. O pré-tratamento com CBD também resultou em níveis aumentados da citocina anti-inflamatória IL-10.

Em um modelo viral de esclerose múltipla com camundongos, o CBD reduziu a inflamação e esse efeito foi de longa duração, melhorando os déficits motores na fase crônica da doença em conjunto com a produção reduzida de substâncias, que aumentam a inflamação (citocinas pró-inflamatórias) (Mecha et al. 2013).

O CBD também reduziu a inflamação na pancreatite aguda de camundongos (Li et al. 2013). Reduziu a concentração de substâncias pró-inflamatórias (interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa). Pesquisa da Universidade de São Paulo, Brasil, demonstrou que o CBD reduziu a inflamação em um modelo de camundongo com lesão pulmonar aguda (Ribeiro et al. 2012). Este efeito pode ser mediado através do receptor A2A da adenosina.

6.15 HEPATITE

Cientistas da Universidade da Carolina do Sul, em Columbia, EUA, investigaram os efeitos do CBD na hepatite aguda induzida pela concanavalina A (ConA) em camundongos (Hegde et al. 2011). O CBD reduziu a inflamação aumentando o número de células supressoras derivadas de mielóides através da ativação dos receptores vanilóides TRPV1.

6.16 DANO HEPÁTICO E DANO CEREBRAL

De acordo com cientistas da Grécia e Israel, o CBD melhora a função cerebral e hepática em um modelo animal para danos cerebrais (encefalopatia) causados por insuficiência hepática (Avraham et al. 2010).

6.17 SEPSE

De acordo com pesquisadores espanhóis, o CBD impediu as consequências negativas da sepse em um modelo de camundongo (Ruiz-Valdepeñas et al. 2011). Impediu a dilatação de pequenas artérias e veias.

6.18 DOENÇAS DERMATOLÓGICAS DA PELE

A proliferação de células da pele humana foi influenciada pelos canabinóides CBD e canabigerol (CBG) (Pucci et al. 2013). Os autores concluíram que isso sugere "(especialmente para o canabidiol) uma possível exploração como compostos de condução a ser usado no desenvolvimento de novas terapias para doenças de pele".

Foi demonstrado que a sinalização endocanabinóide tem um papel no controle da fisiologia epidérmica, em que a anandamida é capaz de regular a expressão dos genes de diferenciação da pele através da metilação do DNA.

6.19 ALERGIAS E ASMA

Em um estudo com cobaias (porquinhos-da-índia), a inalação de ovalbumina causou constricção das vias aéreas e isso foi reduzido pelo CBD (Dudášová et al. 2013). Os cientistas concluíram que o CBD "pode ter efeitos benéficos no tratamento de distúrbios obstrutivos das vias aéreas".

De acordo com pesquisa da Universidade de Medicina de Taipei, Taiwan, a administração de CBD reduziu as reações de hipersensibilidade do tipo retardado em ratos à proteína ovalbumina (Liu et al. 2010). Os cientistas descobriram que a ação do CBD atrasa as reações de hipersensibilidade ao suprimir a atividade infiltração e funcional de certas células imunes (células T e macrófagos) no local inflamatório, sugerindo um potencial terapêutico do CBD no tratamento da hipersensibilidade tipo IV, um certo tipo de reação alérgica.

6.20 SONO

Os efeitos do CBD no sono podem depender de doses com doses mais baixas com propriedades de alerta e altas doses sendo sedativas. Em um estudo clínico, 8 voluntários receberam quatro tratamentos antes do sono (às 22:00): placebo, 15 mg de THC, 5 mg de THC combinado com 5 mg de CBD e 15 mg de THC combinado com 15 mg de CBD (Nicholson et al. 2004). Quinze miligramas de THC parecem aumentar a sonolência, enquanto 15 mg de CBD parecem ter propriedades de alerta.

O CBD aumentou o tempo total de sono e aumentou a latência do sono, o tempo necessário para adormecer, no período claro do dia em ratos (Chagas et al. 2013). Nos animais que receberam a dose mais alta, a fase de sono mais profundo (o chamado sono de ondas lentas) foi aumentada. A sedação foi observada como um efeito colateral em alguns estudos clínicos (por exemplo, Consroe et al. 1986).

7. INTERAÇÕES

O CBD inibe a atividade da enzima citocromo P450 2C19 (Jiang et al. 2013). As enzimas do complexo do citocromo P450 são responsáveis pela degradação de medicamentos. Os medicamentos degradados pela enzima 2C19 do complexo, incluindo muitos inibidores da bomba de prótons e drogas antiepilépticas, podem ser degradados mais lentamente se administrados em conjunto com o CBD.

8. AS CONTRA-INDICAÇÕES

De acordo com uma revisão de estudos sobre CBD, este canabinóide não psicotrópico da planta de Cannabis pode ser seguro em humanos e animais “(Bergamaschi et al. 2011). Vários estudos sugerem que o CBD não é tóxico em células não transformadas e não induz alterações na ingestão de alimentos, não induz catalepsia, não afeta parâmetros fisiológicos (frequência cardíaca, pressão arterial e temperatura corporal), não afeta o trânsito gastrointestinal e não altera as funções psicomotoras ou psicológicas.”

Em experimentos com células, o CBD influenciou a função de certas proteínas (glicoproteína P e proteína de resistência ao câncer de mama), que desempenham um papel na função normal da placenta (Feinshtein et al. 2013). Os autores concluíram que o uso de CBD durante a gravidez "pode reduzir as funções protetoras da placenta e alterar suas características morfológicas e fisiológicas".

9. QUÍMICA, PROPRIEDADES FÍSICAS E INFORMAÇÕES GERAIS

Nome do produto:	(-) - Canabidiol (abreviado CBD)
Nome IUPAC:	2-[(1R,6R)-3-metil-6-(1-metiletenil) 2-ciclo-hexen-1-il] -5-pentil-1,3-benzenodiol
Número CAS:	13956-29-1
PubChem:	CID 644019
ChemSpider:	24593618
Fórmula molecular:	$C_{21}H_{30}O_2$
Peso molecular	314,5
Aparência:	incolor à luz - pó amarelo ou cristais incolores a amarelos claros
Pureza:	≥97,5 %
Estabilidade:	24 meses
Ponto de fusão:	66 - 67 °C
Ponto de ebulição:	188,5 °C
Armazenamento:	entre 15 - 25 ° C, bem fechado e protegido da luz
Solubilidade:	praticamente insolúvel em água ou NaOH a 10%. Solúvel em etanol, metanol, éter, benzeno, clorofórmio, por éter.
Estatuto jurídico:	sem estupefacientes (DE), (EUA) Anexo I , (Canadá) Schulde II (Brasil) substância controlada e enquadrada na lista C1 da Portaria 344/98

10. REFERÊNCIAS

- Avraham Y, Grigoriadis N, Pouthaidis T, Vorobiev L, Magen I, Ilan Y, Mechoulam R, Berry E. Cannabidiol melhora o cérebro e função hepática em um modelo induzido por insuficiência hepática fulminante de encefalopatia hepática em camundongos. *Br J Pharmacol*. 2011 Abr; 162 (7): 1650-8. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01179.x.
- Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, Oliveira de Oliveira, De Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Martin-Santos R, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA. O canabidiol reduz a ansiedade induzida pela simulação falar em público em pacientes com fobia social sem tratamento. *Neuropsicofarmacologia*. 2011 maio; 36 (6): 1219-26. doi: 10.1038/npp.2011.6. Epub 2011 9 de fev.
- Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, Oliveira de Oliveira, De Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Martin-Santos R, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA. O canabidiol reduz a ansiedade induzida pela simulação falar em público em pacientes com fobia social sem tratamento. *Neuropsicofarmacologia*. 2011 maio; 36 (6): 1219-26. doi: 10.1038/npp.2011.6. Epub 2011 9 de fev.
- Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Segurança e efeitos colaterais do canabidiol, um componente da Cannabis sativa. *Curr Drug Saf*. 1 de setembro de 2011; 6 (4): 237-49.
- Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Alvos moleculares para o canabidiol e seus análogos sintéticos: efeito sobre os receptores vanilídeos VR1 e sobre captação celular e hidrólise enzimática da anandamida. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 845-52.
- Buccellato E, Carretta D, Utan A, Cavina C, Speroni E, Grassi G, Candeletti S, Romualdi P. Canabinóide agudo e crônico administração de extratos afeta a função motora em um CREAE modelo de esclerose múltipla. *J Ethnopharmacol*. 2011 fev 16; 133 (3): 1033-8. doi: 10.1016/j.jep.2010.11.035. Epub 2010 19 de novembro.
- Campos AC, Ferreira FR, Guimarães FS. Blocos de canabidiol consequências comportamentais duradouras do estresse por ameaças de predadores: possível envolvimento de receptores 5HT1A. *J Psychiatr Res*. 2012 Nov; 46 (11): 1501-10. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.08.012. Epub 2012 Set 11.
- Chagas MH, Crippa JA, Zuardi AW, Hallak JE, Machado de Sousa JP, Hirotsu C, Maia L, Tufik S, Andersen ML. Efeitos de administração sistêmica aguda de canabidiol na vigília do sono ciclo em ratos. *J Psychopharmacol*. Mar 2013; 27 (3): 312-6. doi: 10.1177/0269881112474524. Epub 2013 23 de janeiro.
- Consroe P, Sandyk R, Snider SR. Avaliação de rótulo aberto de canabidiol em distúrbios do movimento distônico. *Int J Neurosci*. Novembro de 1986; 30(4): 277-82.
- Costa B, Parolaro D, Colleoni M. Canabinóide crônico, CP-55,940, a administração altera a biotransformação no rato. *EUR J Pharmacol* 1996; 313: 17-24.
- Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin-Santos R, Simões MV, Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Atakan Z, Santos Filho A, Freitas-Ferrari MC, McGuire PK, Zuardi AW, Busatto GF, Hallak JE. Base neural dos efeitos ansiolíticos canabidiol (CBD) no transtorno de ansiedade social generalizada: um relatório preliminar. *J Psychopharmacol*. Jan de 2011; 25 (1): 121-30. doi: 10.1177/0269881110379283. Epub 2010 9 de setembro.
- Crippa JA, Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Queiroz RH, Bergamaschi M, Chagas MH, Zuardi AW. Canabidiol para o tratamento da síndrome de abstinência de cannabis: relato de caso. *J Clin Pharm Ther*. Abr 2013; 38 (2): 162-4. doi: 10.1111/jcpt.12018. Epub 2012 24 de outubro.
- Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, Sanvito WL, Lander N, Mechoulam R. Administração crônica de canabidiol a voluntários saudáveis e pacientes epiléticos. *Pharmacology* 1980; 21 (3): 175-85.
- Dalton WS, Martz R, Lemberger L, Rodda BE. Forney Influência do canabidiol nos efeitos delta-9-tetra-hidrocanabinol. *Clin Pharmacol Ther* 1976, 19 (3): 300-309.
- Das RK, Kamboj SK, Ramadas M, Yogan K, Gupta V, Redman E, Curran HV, Morgan CJ. O canabidiol aumenta a consolidação do medo explícito nos seres humanos. *Psicofarmacologia (Berl)*. Abr 2013; 226 (4): 781-92. doi: 10.1007/s00213-012-2955-y. Epub 2013 Jan 10.
- De Petrocellis L, Ligres A, Schiano Moriello A, Iappelli M, Verde R, Sto CG, Crisno L, Orlando P, Di Marzo V. Os canabinóides não THC inibem o crescimento do carcinoma da próstata in vitro e in vivo: efeitos pró-apoptoc e subjacentes mecanismos. *Br J Pharmacol*. Jan 2013; 168 (1): 79-102. doi: 10.1111/j.14765381.2012.02027.x.
- Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, Amada N, Arthur M, Fleming S, Woodcock H, Dorward P, Pigliacampo B, Close S, Pla B, Riedel G. Perfil plasmático e farmacocinético do canabidiol (CBD), canabidivarina (CBDV), Δ^9 tetrahydrocannabinol (THCV) e canabigerol (CBG) em ratos e camundongos após administração oral e intraperitoneal e CBD influenciam no comportamento obsessivo-compulsivo. *Psicofarmacologia (Berl)*. Fevereiro de 2012; 219 (3): 859-73. doi: 10.1007/s00213-011-2415-0. Epub 2011 28 de julho.
- Dirikoc S, Priola SA, Marella M, Zsuerger N, Chabry J. O canabidiol não psicoacve evita o acúmulo de príons e protege os neurônios contra a toxicidade dos príons. *J Neurosci* 2007; 27 (36): 9537-44.

- Do Monte FH, Souza RR, Bitencourt RM, Kroon JA, Takahashi RN. A infusão de canabidiol no córtex infralímbico facilita o medo exncn via receptores CB1. *Behav Brain Res.* 1 de agosto de 2013; 250: 23-7. doi: 10.1016 / j.bbr.2013.04. 045. Epub 2013 1 de maio.
- Dudášová A, Keir SD, Parsons ME, Molleman A, Páquina CP. Os efeitos do canabidiol no controle induzido pelo angen do músculo liso das vias aéreas no porquinho-da-índia. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013 Jun; 26 (3): 373-9. doi: 10.1016 / j.pupt.2013.02.002. Epub 2013 18 de fevereiro.
- Duran M, Pérez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M, Arriola E, Rabanal M, Pastor A, Farré M, Rams N, Laporte JR, Capellà D. Eficácia e segurança preliminares e segurança de um extrato de cannabis padronizado oromucoso em náusea induzida por quimioterapia e vomiting. *Br J Clin Pharmacol.* Novembro de 2010; 70 (5): 65663. doi: 10.1111 / j.1365-2125.2010.03743.x.
- ElBath MM, Assareh N, Marsden CA, Kendall DA. Efeitos angênicos do canabidiol crônico administrados em ratos. *Psicofarmacologia (Berl).* Maio de 2012; 221 (2): 239-47. doi: 10.1007 / s00213-011-2566-z. Epub 2011 15 de novembro.
- Esposito G, Scuderi C, Valenza M, Togna GI, Lana V, De Filippis D, Cipriano M, Carratù MR, Iuvone T, Steardo L. Cannabidiol reduces AB-induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. *PLoS One.* 2011; 6 (12): e28668. doi: 10.1371/journal.pone.0028668. Epub 2011 Dec 5.
- Farrimond JA, Whalley BJ, Williams CM. Cannabinol and cannabidiol exert opposing effects on rat feeding paerns. *Psychopharmacology (Berl).* 2012 Sep;223(1):117-29. doi: 10.1007/s00213-012-2697-x. Epub 2012 Apr 28.
- Feinshtein V, Erez O, Ben-Zvi Z, Erez N, Eshkoli T, Shezaf B, Sheiner E, Huleihel M, Holcberg G. Cannabidiol changes P-gp and BCRP expression in trophoblast cell lines. *PeerJ.* 2013 Sep 12;1:e153. doi: 10.7717/peerj.153. eCollecon 2013.
- Fouad AA, Al-Mulhim AS, Jresat I. O tratamento com canabidiol melhora a lesão renal de isquemia / reperfusion em ratos. *Life Sci.* 17 de setembro de 2012; 91 (7-8): 284-92. doi: 10.1016 / j.lfs.2012.07.030. Epub 2012 1 de agosto.
- Gomes FV, Del Bel EA, Guimaraes FS. O canabidiol atenua a catalepsia induzida por mecanismos farmacológicos inativos via ativação do receptor 5-HT1A em camundongos. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1 de outubro de 2013; 46: 43-7. doi: 10.1016 / j.pnpbp.2013.06.005. Epub 2013 19 de junho.
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics e farmacodinâmica dos canabinóides. *Clin Pharmacokin* 2003; 42 (4): 327-360.
- Hamelink C, Hampson A, Wink DA, Eiden LE, Eskay RL. Comparação de canabidiol, anoxidantes e diurecs na reversão da neurotoxicidade induzida por etanol. *J Pharmacol Exp Ther.* Agosto de 2005; 314 (2): 780-8. Epub 2005 5 de maio.
- Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol e (-) Delta9-tetra-hidrocanabinol são anoxidantes neuroprotetores. *Proc Natl Acad Sci USA A.* 7 de julho de 1998; 95 (14): 826873.
- Hegde VL, Nagarka PS, Nagarka M. Papel das células supressoras derivadas de mielóides na melhora de hepas autoimunes experimentais após a ativação de receptores TRPV1 por canabidiol. *PLoS One.* 1 de abril de 2011; 6 (4): e18281. doi: 10.1371 / journal.pone.0018281.
- Ignatowska-Jankowska B, Jankowski MM, Swiergiel AH. O canabidiol diminui o ganho de peso corporal em ratos: envolvimento dos receptores CB2. *Neurosci Lett.* 18 de fevereiro de 2011; 490 (1): 82-4. doi: 10.1016 / j.neulet.2010.12.031. Epub 2010 dez 21.
- Jiang R, Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. O canabidiol é um potente inibidor da atividade catalítica do citocromo P450 2C19. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013; 28 (4): 332-8. Epub 2013 15 de janeiro.
- Jones NA, Glynn SE, Akiyama S, Hill TD, Hill AJ, Weston SE, Burne MD, Yamasaki Y, Stephens GJ, Whalley BJ, Williams CM. Cannabidiol exerce efeitos anticonvulsivos em modelos animais de lobo temporal e convulsões paralelas. *Apreensão.* 2012 Jun; 21 (5): 344-52. doi: 10.1016 / j.seizure.2012.03.001. Epub 2012 Abr 19.
- Jusnova Z, Mascia P, Wu HQ, Secci ME, Redhi GH, Panlilio LV, Scherma M, Barnes C, Parashos A, Zara T, Fraa W, Solinas M, Piss M, Bergman J, Kangas BD, Ferré S, Tanda G, Schwarcz R, Goldberg SR. Reduzindo o abuso de canabinóides e prevenção de recaída, limites de níveis endógenos do cérebro de ácido cinurênico. *Nat Neurosci.* 2013 Nov; 16 (11): 1652-61. doi: 10.1038 / nn.3540. Epub 2013 13 de outubro.
- Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. O canabidiol interfere nos efeitos do delta-9-tetrahidrocanabinol no homem. *Eur J Pharmacol* 1974, 28 (1): 172-177.
- Katsidoni V, Anagnostou I, Panagis G. O canabidiol inibe o efeito facilitador da recompensa da morfina: envolvimento dos receptores 5-HT1A no núcleo dorsal da rafe. *Viciado em Biol.* 2013 mar; 18 (2): 286-96. doi: 10.1111 / j.1369-1600.2012.00483.x. Epub 2012 2 de agosto..

Klein C, Karanges E, Spiro A, Wong A, Spencer J, Huynh T, Gunasekaran N, Karl T, Long LE, Huang XF, Liu K, Arnold JC, McGregor IS. O canabidiol potencializa os efeitos comportamentais do Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) e altera as farmacocinéticas do THC durante o tratamento agudo e crônico em ratos adolescentes. *Psicofarmacologia (Berl)*. Novembro de 2011; 218 (2): 443-57. doi: 10.1007/s00213-011-2342-0. Epub 2011 11 de junho.

Kozela E, Juknat A, Kaushansky N, Rimmerman N, Ben-Nun A, Vogel Z. Cannabinoids decrease the th17 inflammatory autoimmune phenotype. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013 Dec;8(5):1265-76. doi: 10.1007/s11481-013-9493-1. Epub 2013 Jul 28.

Kozela E, Lev N, Kaushansky N, Eilam R, Rimmerman N, Levy R, Ben-Nun A, Juknat A, Vogel Z. O canabidiol inibe as células T patogênicas, diminui a cavidade microglial da coluna vertebral e melhora a doença semelhante à esclerose múltipla em camundongos C57BL / 6. *Br J Pharmacol*. Agosto de 2011; 163 (7): 1507-19. doi: 10.1111/j.14765381.2011.01379.x.

Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, Klosterkötter J, Hellmich M, Koethe D. O canabidiol melhora a sinalização da anandamida e alivia os sintomas psicóticos da esquizofrenia. *Transl Psychiatry*. 2012 20 de março; 2: e94. doi: 10.1038/tp.2012.15.

Li K, Feng JY, Li YY, Yuece B, Lin XH, Yu LY, Li YN, Feng YJ, Storr M. Papel anti-inflamatório do canabidiol e O-1602 no pâncreas agudo induzido por ceruleína em camundongos. *Pâncreas*. Jan 2013; 42 (1): 123-9. doi: 10.1097/MPA.0b013e318259f6f0.

Ligres A, Moriello AS, Starowicz K, Maas I, Pisan S, De Petrocellis L, Laezza C, Portella G, Bifulco M, Di Marzo V. Atividade antitumoral de canabinóides vegetais, com ênfase no efeito do canabidiol no carcinoma de mama humano. *J Pharmacol Exp Ther*. Setembro de 2006; 318 (3): 1375-87. Epub 2006 25 de maio.

Liou G, El-Remessy A, Ibrahim A, Caldwell R, Khalifa Y, Gunes A, Nussbaum J. Cannabidiol As a Putative Novel Therapy for Diabetic Renopathy: A Postulated Mechanism of Acon as an Entry Point for Biomarker-Guided Clinical Development. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2009 Sep;7(3):215-222.

LIU DZ, HU CM, HUANG CH, WEY SP, JAN TR. O canabidiol atenua os resultados de hipersensibilidade do tipo retardado através da supressão da reatividade das células T e dos macrófagos. *Acta Pharmacol Sin*. Dezembro de 2010; 31 (12): 1611-7. doi: 10.1038/aps.2010.155. Epub 2010 1 de novembro.

LIU DZ, HU CM, HUANG CH, WEY SP, JAN TR. O canabidiol atenua os resultados de hipersensibilidade do tipo retardado através da supressão da reatividade das células T e dos macrófagos. *Acta Pharmacol Sin*. Dezembro de 2010; 31 (12): 1611-7. doi: 10.1038/aps.2010.155. Epub 2010 1 de novembro.

Mahgoub M, Keun-Hang SY, Sydorenko V, Ashoor A, Kabbani N, Al Kury L, Sadek B, Howarth CF, Isaev D, Galadari S, Oz M. Efeitos do canabidiol no funcon dos receptores alfa7-nicônicos de acetilcolina. *Eur J Pharmacol*. 2013 Nov 15; 720 (13): 310-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.011. Epub 2013 18 de outubro.

Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreacos E, Mechoulam R, Feldmann M. O canabidiol constituinte da cannabis não psicoacra é um medicamento antrópico oral em artrite induzida por colágeno murino. *Proc Natl Acad Sci USA*. 15 de agosto de 2000; 97 (17): 9561-6.

Marcu JP, Chrisan RT, Lau D, Zielinski AJ, Horowitz MP, Lee J, Pakdel A, Allison J, Limbad C, Moore DH, Yount GL, Desprez PY, McAllister SD. O canabidiol aumenta os efeitos inibitórios do Delta9-tetra-hidrocanabinol na proliferação e sobrevivência de células de glioblastoma humano. *Mol Cancer Ther* 2010; 9(1): 180-9.

Marn-Moreno AM, Reigada D, Ramirez BG, Mechoulam R, Innamorato N, Cuadrado A, de Ceballos ML. O canabidiol e outros canabinóides reduzem a atividade microglial in vitro e in vivo: relevância para a doença de Alzheimer. *Mol Pharmacol*. Jun. 2011; 79 (6): 964-73. doi: 10.1124/mol.111.071290. 24 de fevereiro de 2011

McAllister SD, Chrisan RT, Horowitz MP, Garcia A, Desprez PY. Canabidiol como um novo inibidor da expressão do gene Id-1 em células agressivas de câncer de mama. *Mol Cancer Ther* 2007; 6(11): 2921-7.

McKallip RJ, Jia W, Schlomer J, Warren JW, Nagarka PS, Nagarka M. Apoptose induzida por canabidiol em células de leucemia humana: um novo papel do canabidiol na regulação da expressão de p22phox e Nox4. *Mol Pharmacol*. Set 2006; 70 (3): 897-908. Epub 2006 5 de junho.

Mecha M, Feliú A, Iñigo PM, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Guaza C. O canabidiol fornece um longo período de proteção contra os efeitos deletérios da inflamação em um modelo viral de esclerose múltipla: um papel para os receptores A2A. *Neurobiol Dis*. 2013 Nov; 59: 141-50. doi: 10.1016/j.nbd.2013.06.016. Epub 2013 11 de julho.

Mechoulam R, Hanus L. Canabidiol: uma visão geral de alguns aspectos químicos e farmacológicos. Parte I: Aspectos químicos. *Chem Phys Lipids* 2002; 121: 35-43.

Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. O canabidiol atenua os efeitos do Delta 9-tetra-hidrocanabinol em humanos que fumam a cannabis escolhida. *Neuropsicofarmacologia*. Agosto de 2010; 35 (9): 1879- 85. doi: 10.1038 / npp.2010.58. Epub 2010 28 de abril.

Mukhopadhyay P, Rajesh M, Horváth B, Bátkai S, Park O, Tanchian G, Gao RY, Patel V, Wink DA, Liaudet L, Haskó G, Mechoulam R, Pacher P. O canabidiol protege contra lesão de isquemia / reperfusão hepática por meio de sinalização e resposta inflamatória, estresse oxidativo / nitrico e morte celular. *Radic livre Biol Med*. 15 de maio de 2011; 50 (10): 1368-81. doi: 10.1016 / j.freeradbiomed.2011. 02.021 Epub 2011 11 de março.

Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. O efeito do Delta-9-tetra-hidrocanabinol e do canabidiol no sono noturno e no comportamento matinal em adultos jovens. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24 (3): 305-13.

Ohki T. Commentary on: Clark DJ, Lessio S, O'Donoghue M, Tsalamandris C, Schainfield R, Rosenfield R. Mecanismos e preditores de reestenose da artéria carotídea: um estudo ultrassonográfico intravascular em série. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 2390-2396.

Perspect Vasc Surg Endovasc Ther. 2007 Jun;19(2):199-201. Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulação de náuseas e vômitos por canabinóides. *Br J Pharmacol*. Agosto de 2011; 163 (7): 1411-22. doi: 10.1111 / j.1476-5381.2010.01176.x.

Perez M, Benitez SU, Cartarozzi LP, Del Bel E, Guimarães FS, Oliveira AL. Neuroproteção e redução da reação glial com tratamento com canabidiol no transporte do nervo ciático em ratos neonatais. *Eur J Neurosci*. 2013 Nov; 38 (10): 3424-34. doi: 10.1111 / ejn.12341. Epub 2013 25 de agosto.

Pertwee RG, Ross RA, Craib SJ, Thomas A. (-)-O canabidiol antagoniza os agonistas do receptor canabinóide e a noradrenalina nos vasos deferentes do camundongo. *Eur J Pharmacol*. 5 de dezembro de 2002; 456 (13): 99-106.

Petef F, Jeantaud B, Reibaud M, Imperato A, Dubroeuq MC. Farmacologia complexa de canabinóides naturais: evidência de atividade agonista parcial do Δ9-tetra-hidrocanabinol e atividade antagonista do canabidiol nos receptores de canabinóides do cérebro de ratos. *Life Sci* 1998, 63 (1): PL1-6.

Pucci M, Rapino C, Di Francesco A, Dainese E, D'Addario C, Maccarrone M. Controle Epigenético dos genes da diferenciação cutânea por fitocanabinóides. *Br J Pharmacol*. Outubro de 2013; 170 (3): 58191. doi: 10.1111 / bph.12309.

Ramer R, Bublitz K, Freimuth N, Merkord J, Rohde H, Hausteim M, Borchert P, Schmuhl E, Linnebacher M, Hinz B. O canabidiol inibe a invasão e metástase de células de câncer de pulmão através da molécula de adesão intercelular-1. *FASEB J*. 2012 abr; 26 (4): 1535-48. doi: 10.1096 / .11-198184. Epub 2011 Dez 23.

Ribeiro A, Ferraz-de-Paula V, Pinheiro ML, Vitore LB, Mariano-Souza DP, Quinteiro-Filho WM, Akamine AT, Almeida VI, Quevedo J, Dal-Pizzol F, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA, Palermo-Neto JO. Canabidiol, um canabinóide não psicotrópico derivado de plantas, diminui a inflamação em um modelo murino de lesão pulmonar aguda: papel do receptor de adenosina A (2A). *Eur J Pharmacol*. 5 de março de 2012; 678 (1-3): 78-85. doi: 10.1016 / j.ejphar.2011.12.043. Epub 2012 12 de janeiro.

Rock EM, Bolognini D, Limebeer CL, Cascio MG, Anavi-Goffer S, Fletcher PJ, Mechoulam R, Pertwee RG, Parker LA. O canabidiol, um componente não psicotrópico da cannabis, atenua o comportamento de vômito e náusea por meio de agonismo indireto de autoreceptores somatodendrícos 5-HT (1A) no núcleo dorsal da rafe. *Br J Pharmacol*. Abr 2012; 165 (8): 2620-34. doi: 10.1111 / j.1476-5381.2011.01621.x.

Rock EM, Parker LA. Efeito de baixas doses de ácido canabidiólico e ondansetron no gaping condicionado induzido por LiCl (um modelo de comportamento induzido por náusea) em ratos. *Br J Pharmacol*. 2013b Jun; 169 (3): 685-92. doi: 10.1111 / bph.12162.

Rock EM, Parker LA. A supressão de gaping condicionado induzido por cloreto de lítio (um modelo de comportamento induzido por náusea) em ratos (usando o teste de reatividade do paladar) com metoclopramida é aumentada pelo ácido canabidiólico. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013 Out; 111: 84-9. doi: 10.1016 / j.pbb.2013.08.012. Epub 2013 Set 4.

Ruiz-Valdepeñas L, Marnez-Orgado JA, Benito C, Millán A, Tolón RM, Romero J. O canabidiol reduz as alterações vasculares induzidas por lipopolissacarídeos e a inflamação no cérebro do rato: um estudo de microscopia intravital. *J Neuroinflamm*. 18 de janeiro de 2011; 8 (1): 5. doi: 10.1186 / 1742-2094-8-5.

Russo EB, Burne A, Hall B, Parker KK. Agonistas próximos do canabidiol nos receptores 5-HT1a. *Neurochem Res*. Agosto de 2005; 30 (8): 1037-43.

Sandyk R, Snider SR, Consroe P, Elias SM. Canabidiol em distúrbios do movimento distônico. *Psychiatry Research* 1986; 18: 291.

Scopinho AA, Guimarães FS, Corrêa FM, Resstel LB. O canabidiol inibe a hiperfagia induzida pelos agonistas do receptor canabinóide-1 ou serotonina-1A. *Pharmacol Biochem Behav.* Abr. 2011; 98 (2): 268-72. doi: 10.1016 / j.pbb.2011.01.007. Epub 2011 14 de janeiro.

Scott KA, Shah S, Dagleish AG, Liu WM. Aumentar a acuidade do canabidiol e outros canabinóides in vitro através de modificações nas combinações de medicamentos e horários de tratamento. *Ancancer Res.* 2013 Out; 33 (10): 4373-80.

Shirazi-zand Z, Ahmad-Molaei L, Motamedi F, Naderi N. O papel dos canais BK de potássio no efeito anticonvulsivo do canabidiol no pentiltenotetrazol e nos modelos máximos de choque elétrico por convulsão em camundongos. *Epilepsy Behav.* 2013 Jul; 28 (1): 1-7. doi: 10.1016 / j.ybeh.2013.03.009. Epub 2013 3 de maio.

Shrivastava A, Kuzontkoski PM, Groopman JE, Prasad A. O canabidiol induz a morte celular programada em células de câncer de mama, coordenando a comunicação entre apoptose e autofagia. *Mol Cancer Ther.* 2011 Jul; 10 (7): 1161-72. doi: 10.1158 / 1535-7163.MCT-10-1100. Epub 2011 12 de maio.

Snider SR, Consroe P. Tratamento da síndrome de Meige com canabidiol. *Neurology* 1984; 34 (Suppl): 147.

Solinas M, Massi P, Cantelmo AR, Caaneo MG, Cammarota R, Bartolini D, Cinquina V, Valen M, Vicenni LM, Noonan DM, Albin A, Parolaro D. O canabidiol inibe a angiogênese por mecanismos múltiplos. *Br J Pharmacol.* Novembro de 2012; 167 (6): 121831. doi: 10.1111 / j.1476-5381.2012.02050.x.

Stanley CP, Wheal AJ, Randall MD, O'Sullivan SE. Os canabinóides alteram o funcon endotelial no modelo de rato Zucker de diabetes tipo 2. *Eur J Pharmacol.* 15 de novembro de 2013; 720 (1-3): 376-82. doi: 10.1016 / j.ejphar.2013.10.002. Epub 2013 8 de outubro.

Stern CA, Gazarini L, Takahashi RN, Guimarães FS, Bertoglio LJ. Sobre a interrupção da memória do medo pelo bloqueio da reconsolidação: evidências do tratamento com canabidiol. *Neuropsicofarmacologia.* Agosto de 2012; 37 (9): 2132-42. doi: 10.1038 / npp.2012.63. Epub 2012 2 de maio.

Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, Hernández-Tiedra S, Salazar M, García-Taboada E, Barcia J, Guzmán M, Velasco G. Uma terapia pré-clínica combinada de canabinóides e temozolomida contra glioma. *Mol Cancer Ther.* Jan de 2011; 10 (1): 90-103. doi: 10.1158 / 1535-7163.MCT-10-0688.

Twardowschy A, Casblanco-Urbina MA, Uribe-Mariño A, Biagioni AF, Salgado-Rohner CJ, Crippa JA, Coimbra NC. O papel dos receptores 5-HT1A nos efeitos aversivos do canabidiol em comportamentos de pânico evocados na presença da cobra selvagem *Epicrates cenchria crassus* (Replia, Boidae). *J. Psychopharmacol.* 2013 Dez; 27 (12): 1149-59. doi: 10.1177 / 0269881113493363. Epub 2013 7 de agosto. Weiss L, Zeira M, Reich S, Har-Noy M, Mechoulam R, Slavin S, Gallily R. O canabidiol reduz a incidência de diabetes em ratos diabéticos não obesos. *Auto-imunidade* 2006; 39 (2): 143-51

Xiong W, Cui T, Cheng K, Yang F, Chen SR, Willenbring D, Guan Y, Pan HL, Ren K, Xu Y, Zhang L. Os canabinóides suprimem a dor inflamatória e neuropática pelos receptores targeng alfa3 glicina. *J Exp Med.* 4 de junho de 2012; 209 (6): 1121-34. doi: 10.1084 / jem.20120242. Epub 2012 14 de maio.

Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Efeitos da ipsapirona e canabidiol na ansiedade experimental humana. *J. Psychopharmacol.* Jan 1993; 7 (1 Suppl): 82-8. doi: 10.1177 / 026988119300700112.

Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, Dursun SM, Tumas V. Canabidiol para o tratamento da psicose na doença de Parkinson. *J. Psychopharmacol.* Nov 2009; 23 (8): 979-83. doi: 10.1177 / 0269881108096519. Epub 2008 18 de setembro.

Zuardi AW, Morais SL, Guimarães FS, Mechoulam R. Efeito ansicóc do canabidiol. *Journal of Clinical Psychiatry* 1995; 56: 485-486.

Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Ação do canabidiol na ansiedade e outros efeitos produzidos pelo delta-9-THC em indivíduos normais. *Psychopharmacol (Berlin)* 1982, 76 (3): 245-250.



CBD

Conselho Brasileiro Para o Desenvolvimento do Cultivo,
Estudos e Industrialização do Cânhamo e Seus Derivados

Conselho Brasileiro de Desenvolvimento, Cultivo, Estudos e
Industrialização de cânhamo e derivados.

www.cbd-brasil.org
info@cbd-brasil.org

Data: 1/2020