

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

***Cannabis sativa* L.: AGENTES ADULTERANTES COM ATIVIDADE
FARMACOLÓGICA E SUAS IMPLICAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS**

Alex Monteiro Magalhães

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo.

Orientador(a):
Prof.(a). Dr(a) Elfriede Marianne Bacchi

São Paulo

2020

Escute os sábios e procure entender o que eles ensinam. Sim, peça sabedoria e grite pedindo entendimento. Procure essas coisas, como se procura prata ou um tesouro escondido.

Provérbios 2:2-4

Agradecimentos

A Deus porque mesmo em face de minhas muitas falhas e faltas Ele me concedeu a oportunidade de estudar em uma das melhores universidades do mundo.

À professora Dra. Elfriede por suas sugestões objetivas e questionamentos enriquecedores.

Aos meus amigos de graduação Rodolfo Medeiros Aquino, Jesus Daniel, Gustavo Henrique da Costa e Rafael Akimitsu. Sem dúvidas os momentos de risadas e parceria foram essenciais para continuar no curso.

Aos meus amigos do CRUSP Gamaliel Ataíde e Angélica Souza. Vocês me estenderam a mão em um momento tão necessário na minha jornada acadêmica.

Ao meu amigo Daniel Deves pelas conversas e incentivo a terminar o curso.

A minha irmã, Fabiana Monteiro, meu cunhado Marcos Vinícius e sobrinhos Gabriel Pietro e Dayane Magalhães por me adotarem aos finais de semana, servindo-me não somente a comida física, mas também o alimento mais importante que podemos receber: o amor.

Ao meu irmão, eterno caçulinha, Guilherme Kairo, por seu companheirismo e dedicação a nossa mãe, permitindo-me focar no curso.

A minha doce e paciente namorada, Danielle Abreu, por abrir mão de inúmeros finais de semana e diversos momentos de lazer para que eu pudesse estudar para as provas e para o TCC.

Por fim, mas não menos importante, a minha mãe, Rosa Maria Monteiro e meu irmão Rodrigo Monteiro a quem, no plano terreno, devo a minha graduação. O meu muito obrigado.

SUMÁRIO

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| LISTA DE ABREVIATURAS | 3 |
| RESUMO | 4 |
| 1 INTRODUÇÃO..... | 5 |
| 1.1 Receptores canabinoides: distribuição e farmacologia..... | 8 |
| 1.1.1 Mecanismo de sinalização celular | 9 |
| 1.2 Composição química e aplicações terapêuticas | 10 |
| 2. OBJETIVO(S)..... | 12 |
| 3. MATERIAIS E MÉTODOS | 12 |
| 3.1. Estratégias de pesquisa | 12 |
| 3.2. Critérios de inclusão..... | 13 |
| 3.3. Critérios de exclusão | 13 |
| 4. RESULTADOS | 13 |
| 4.1 Cocaína, Lidocaína, Nicotina..... | 13 |
| 4.2 <i>Sildenafil – Inibidor de Fofoesdiesterase do Tipo 5 (PDEi-5)</i> | 17 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 20 |
| 5.1 Agentes adulterantes: lidocaína, cocaína e nicotina..... | 20 |
| 5.1.1 <i>Cocaína, nicotina e maconha e a modulação dopaminérgica.</i> | 21 |
| 5.1.2 Nicotina e a farmacodinâmica dos receptores canabinoides | 22 |
| 5.1.3 Adulterantes versus saúde pública. | 23 |
| 5.2 Agente adulterante PDEi-5 (sildenafil)..... | 23 |
| 5.3 Análise final dos achados e discussões | 25 |
| 6. CONCLUSÃO(ÕES) | 25 |
| 7. BIBLIOGRAFIA | 26 |
| 8. ANEXOS..... | 30 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---------------|------------------------------------------|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ATV | Área Tegmental Ventral |
| CBD | Canabidiol |
| DAT | Transportadores de dopamina |
| DE | Disfunção erétil |
| GTP | Trifosfato de guanosina |
| GMPc | Monofosfato cíclico de guanosina |
| PDEi-5 | Inibidor de Fosfodiesterase Tipo 5 |
| PKG | Proteína quinase G |
| NAc | Núcleo Accumbens |
| nAChR | Receptores nicotínicos de acetilcolina |
| nDA | Neurônios dopaminérgicos |
| SNC | Sistema Nervo Central |

RESUMO

MAGALHÃES, A.M. ***Cannabis sativa* L.: Agentes adulterantes com atividade farmacológica e suas implicações fisiopatológicas.** 2020. 25 p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

INTRODUÇÃO: *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae), popularmente chamada de maconha no Brasil e de marijuana em diversos países, é cultivada há vários séculos, com achados arqueológicos que indicam sua presença na China há aproximadamente 4.000 anos a.C. O seu uso para fins recreativos é ainda um tabu, mas avanços no sentido da liberação têm permitido o uso recreativo em alguns estados americanos, Canadá e Uruguai. Entretanto, no Brasil o consumo ainda é criminalizado. Apesar desse cenário, a maconha é a droga de abuso mais consumida no mundo. Como a ampla disseminação da *Cannabis* se dá sobretudo no mercado ilícito ou com pouca fiscalização, cria-se espaço para o uso de agentes adulterantes com viés de aumentar os lucros ou modular as propriedades farmacológicas da maconha, seja com fins de alcançar novos efeitos ou mascarar uma maconha de baixa qualidade. **OBJETIVO:** Encontrar os agentes adulterantes com atividade farmacológica utilizados na maconha e estabelecer os possíveis eventos fisiopatológicos originados da combinação. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Realizou-se ampla revisão bibliográfica em grandes bancos de dados, tais como PubMed, PubChem, Scifinder, Web Of Science, SciELO e Google Acadêmico, além de livros especializados e jornais não acadêmicos de grande circulação. **RESULTADOS:** Encontrou-se duas classes de agentes adulterantes. A primeira é aquela em que o agente adulterante é misturado diretamente à maconha. Nesse grupo estão nicotina e cocaína. A outra classe é de agentes adulterantes coadministrados com a maconha com o objetivo exclusivo de otimizar a função erétil. Nesse grupo estão os inibidores de fosfodiesterase tipo 5, com especial destaque para o sildenafil. **DISCUSSÃO:** Os agentes adulterantes nicotina e cocaína, quando misturados diretamente à maconha, podem aumentar a concentração de dopamina mais do que quando qualquer uma dessas drogas são utilizadas sozinhas. O aumento da dopamina circulante pode levar à patologias periféricas vasculares e redução na liberação de prolactina, o que prejudica o aleitamento materno. Além disso, o aumento da dopamina no SNC pode levar o usuário a desenvolver esquizofrenia e o deixa mais vulnerável à dependência química. Por outro lado, a coadministração de sildenafil com maconha pode ocasionar graves eventos cardiovasculares ao usuário. **CONCLUSÃO:** A análise dos resultados possibilitou demonstrar que a maconha combinada com agentes adulterantes pode desencadear ou potencializar o surgimento de novas patologias, deixando assim o usuário mais exposto a riscos.

Palavras-chave: MACONHA; AGENTES ADULTERANTES; FARMACOLOGIA; FISIOPATOLOGIA;

1 INTRODUÇÃO

Cannabis sativa L. (Cannabaceae), popularmente conhecida por maconha no Brasil e de marijuana em diversos países, é cultivada há vários séculos, com achados arqueológicos que indicam sua presença na China há aproximadamente 4.000 anos a.C. (LI, 1973), evidenciando assim sua importância na sociedade humana. Na atualidade, alguns locais do globo permitem o uso recreativo da maconha, como ocorre no Uruguai, Canadá e alguns estados dos Estados Unidos (FERREYRA, 2018; EFE, 2017; MELO, 2019). No Brasil, em 2017 foi liberado o primeiro medicamento com substâncias ativas da maconha, tendo como indicação o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla (ANVISA, 2017). Recentemente, a temática que discute a liberação do cultivo da maconha para fins de pesquisa e medicinais avançou com a permissão da ANVISA, porém o consumo recreativo ainda continua sendo proibido no Brasil (COLTRI, 2019). Entretanto, mesmo em face da proibição, a maconha é a droga de abuso mais consumida no Brasil (INPAD, 2014) e também a mais consumida no mundo (UNODC, 2018), conforme ilustrado na **Figura 1**.

Levando-se em conta o grande de consumo da maconha, torna-se justificável pesquisa que visa estabelecer potenciais danos que os agentes adulterantes podem causar à saúde do usuário. Apesar de existirem diversas correlações entre os fitoquímicos da maconha que têm atividade biológica e a saúde do consumidor, a abordagem aqui proposta torna-se particularmente necessária e inovadora. Serão demonstrados os possíveis danos à saúde do usuário, causados por agentes adulterantes ou pela combinação destes com a maconha.

Figura 1: Relação mundial de usuários das principais drogas de abuso, tendo a maconha como líder isolada. Imagem adaptada de UNODC (2018).



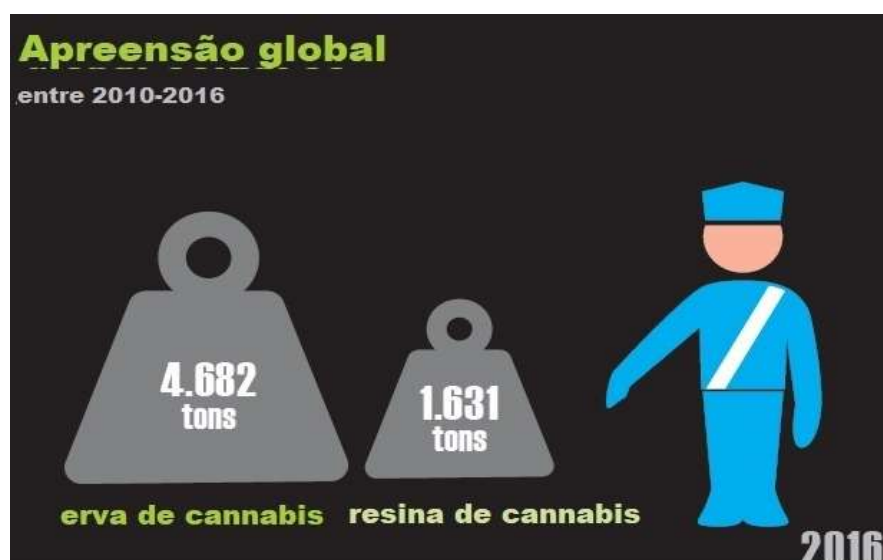
Tendo como referência as apreensões, pode-se dizer que as principais formas de apresentação comercializadas da *Cannabis sativa* L. é na forma de maconha/marijuana e de haxixe, conforme **Figura 2**. No entanto, por ser uma droga amplamente disseminada no mundo, há outras diversas formas de apresentações, podendo variar de acordo com a cultura local. O **Quadro 1** traz um resumo de algumas das principais apresentações da *Cannabis sativa* L.

Para fins de melhor compreensão, neste trabalho os termos *Cannabis* e maconha referem-se à designação genérica de quaisquer apresentações da droga de abuso obtida da *Cannabis sativa* L.

Quadro 1: Apresentações de *Cannabis sativa* L. mais frequentes. Adaptado de Moreau (2014).

| Apresentação/nome usual | Composição | Modo de uso mais comum |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Maconha, Marijuana | Planta inteira, com proporções variadas de folhas, inflorescências, caule e frutos. | Fumar o cigarro da maconha |
| Haxixe | Resina extraída da inflorescência da planta. | Fumado por meio de cachimbos |
| Bhang (designação comum na Índia) | Folhas secas e inflorescência da planta não cultivada | Bebida na forma de chá |
| Skunk/Skank | É a <i>C. sativa</i> cultivada em condições ambientais controladas. Por isso também é chamado de “maconha de laboratório”. | Fumada |

Figura 2: Apreensão global, em toneladas, de *Cannabis* na forma de erva e resina no período 2010-2016. Dados reportados por 145 países membros da UNODC. Imagem adaptada de UNODC (2018).



Como a ampla disseminação da *Cannabis* se dá sobretudo no mercado ilícito ou com pouca fiscalização, cria-se espaço para o uso de agentes adulterantes com

viés de aumentar os lucros (SADAWARTI et al., 2017), seja com fins de alcançar novos efeitos ou mascarar uma maconha de baixa qualidade (MCPARTLAND, 2008).

Em um primeiro momento, para fins de melhor compreensão, cabe conceituar e distinguir agente adulterante e contaminante de *Cannabis Sativa* L.

A distinção básica entre os dois se dá na intenção. Os agentes adulterantes de *Cannabis* são todos e quaisquer compostos incorporados ou coadministrados com maconha de maneira intencional (SMALL, 2017; MCPARTLAND, 2008). Por outro lado, agentes contaminantes são todos e quaisquer compostos incorporados à maconha de maneira acidental e/ou por negligência com a qualidade do produto, seja pela ação humana ou do meio (SMALL, 2017). O presente trabalho foca a abordagem nos agentes adulterantes.

1.1 Receptores canabinoides: distribuição e farmacologia.

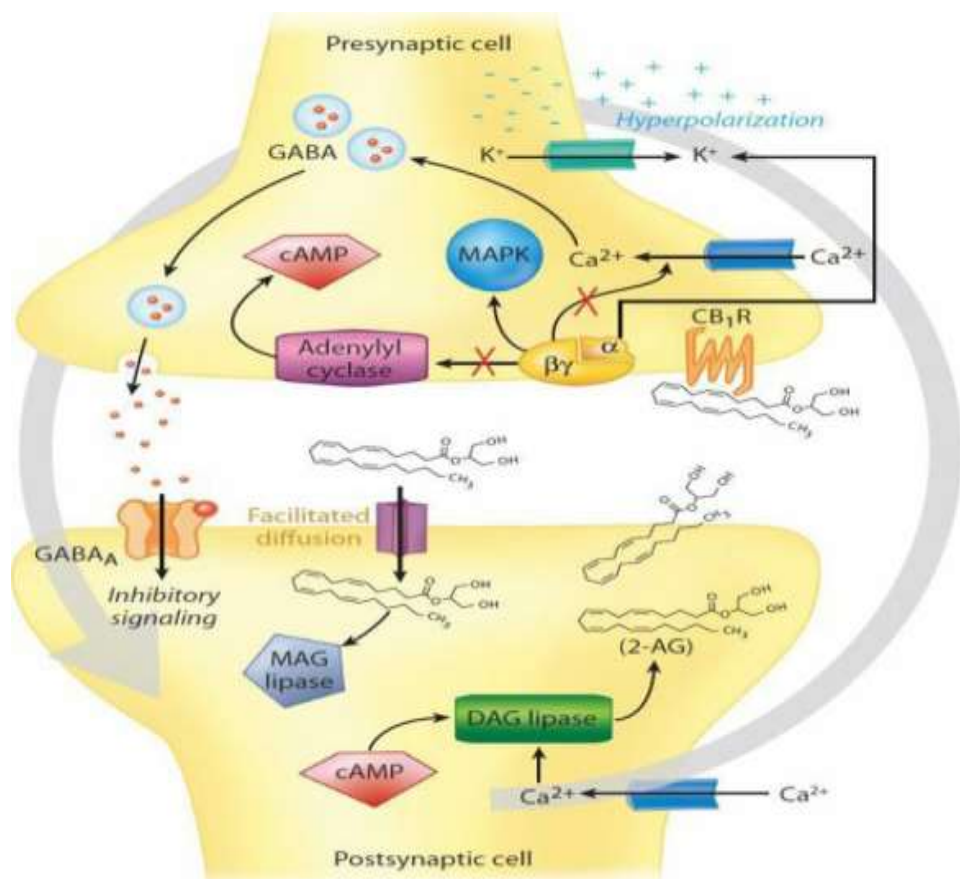
Receptores canabinoides pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G (SAITO, WOTJAK, MOREIRA, 2010). Essa família de receptores possui como característica o fato de serem transmembrana, ou seja, há uma porção na superfície extracelular da membrana, outra porção atravessando a membrana e, por fim, a região intracelular que ativa uma classe de moléculas de sinalização, desencadeando efeitos farmacológicos (GOLAN et al., 2014). Os receptores CB1 e CB2 são os principais receptores canabinoides, porém, com distribuições diferentes no tecido (KANO et al., 2009). Enquanto o CB1 possui sua distribuição mais concentrada no SNC, o CB2 possui distribuição periférica, com especial destaque para sua distribuição no sistema imune (SAITO, WOTJAK, MOREIRA, 2010). Evidências demonstram que mesmo em baixas concentrações os receptores CB1 e CB2 podem ser encontrados corpo cavernoso (SHAMOUL et al., 2011). Além disso, em menor quantidade, o CB1 também pode ser localizado em células imunes e o CB2 pode ser encontrado células neuronais (PERTWEE, 2014). Os ligantes endógenos desses receptores são chamados de endocanabinoides. Os dois principais são o N-araquidonil-etanolamina ou anandamida e 2-araquidonil-éter-glicerol ou 2-AG (KANO et al., 2010). Entre os ligantes exógenos destaca-se o Δ^9 -tetraidrocannabinol (Δ^9 -THC), que é um dos ligantes exógenos mais popularmente conhecidos, com seus efeitos farmacológicos mais bem documentados (SAITO, WOTJAK, MOREIRA, 2010; KANO et al., 2010; PERTWEE, 2014).

Os efeitos farmacológicos envolvem principalmente o SNC: euforia, disforia, sedação, comprometimento de aprendizado e na memória, prejuízo no controle motor, alteração da percepção de tempo, alteração das funções sensoriais (SMALL, 2017). Mas há também efeitos periféricos, como vasodilatação, taquicardia, modulação da pressão arterial e arritmias (SMALL, 2017; FRANZ, FRISHMAN, 2016; KARIYANNA et al., 2019).

1.1.1 Mecanismo de sinalização celular

A sinalização celular de neuro-sistemas clássicos, como gabaérgico, glutamatérgico e colinérgico, se dá do neurônio pré-sináptico para o pós-sináptico: o neurônio pré libera o neurotransmissor na fenda sináptica e este sinaliza no neurônio pós (SAITO, WOTJAK, MOREIRA, 2010). A sinalização no sistema endocanabinóide no SNC se dá de modo inverso, do neurônio pós-sináptico para o pré-sináptico, pois os canabinoides endógenos são produzidos e secretados pelos neurônios pós-sinápticos e ao serem liberados na fenda sináptica, atingem os receptores CB1 dos neurônios pré-sinápticos, gerando efeitos excitatórios ou inibitórios (PERTWEE, 2014). A **Figura 3** ilustra esse mecanismo.

Figura 3: Ilustração da neurotransmissão retrógrada (HOFFMAN et al., 2015). Em resposta à liberação de GABA pelos neurônios pré-sinápticos, o endocanabinóide 2-AG é produzido sob demanda nos neurônios pós-sinápticos. O 2-AG é liberado na fenda, ativa os receptores CB1 nos neurônios pré-sinápticos, inibindo a liberação do neurotransmissor GABA. Os canabinoides exógenos, tais como Δ^9 -THC, agem de modo similar aos endógenos, exceto por menor afinidade destes em relação àqueles ao receptor (HOFFMAN et al., 2015). A inibição do GABA desinibe neurônios dopaminérgicos, modulando a liberação da dopamina, conforme apresentado no item discursão deste trabalho.

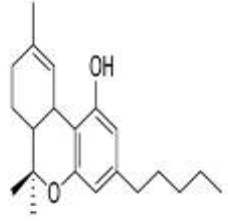
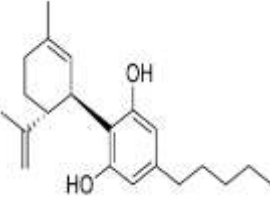
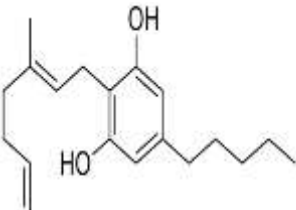
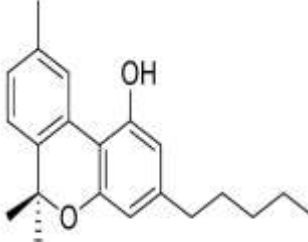
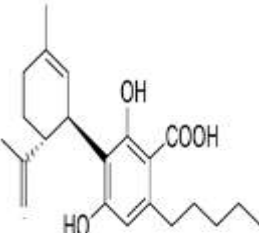
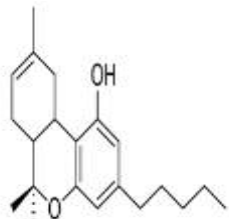


1.2 Composição química e aplicações terapêuticas

Cannabis sativa L. in natura possui uma composição química muito rica. Atualmente existem mais de 400 substâncias nomeadas canabinoides catalogadas, denominação que se refere aos compostos contendo 21 átomos de carbono e que se ligam aos receptores canabinoides (DORTA et al., 2018). Esses compostos pertencem a diversas classes químicas, como os mono e sesquiterpenos, açúcares,

esteroides, flavonoides, hidrocarbonetos, compostos nitrogenados, etc. Destes, destacam-se seis substâncias com diferentes propriedades terapêuticas, relacionados na **Quadro 2**.

Quadro 2: Relação entre estrutura química de alguns fitocanabinoides e sua atividade terapêutica. Adaptado de Leite (2017).

| | | | |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Substância |  <p>Δ^9-tetraidrocanabinol (Δ^9-THC) PM = 314 Da $C_{21}H_{30}O_2$</p> |  <p>Canabidiol (CBD) PM = 314 Da $C_{21}H_{30}O_2$</p> |  <p>Canabigerol (CBG) PM = 316 Da $C_{21}H_{26}O_2$</p> |
| Ação terapêutica | Anti-inflamatório Analgésico Antiemético | Anticonvulsivante Anti-inflamatório Antipsicótico Ansiolítico Antiespasmódico Analgésico | Antifúngico Anti-inflamatório Antibiótico Analgésico |
| | | | |
| Substância |  <p>Canabinol (CBN) PM = 310 Da $C_{21}H_{26}O_2$</p> |  <p>Ácido canabidiólico (CBDA) PM = 358 Da $C_{22}H_{30}O_4$</p> |  <p>Δ^8-tetraidrocanabinol (Δ^8-THC) PM = 314 Da $C_{21}H_{30}O_2$</p> |
| Ação terapêutica | Sedativo Anti-inflamatório Antibiótico Anticonvulsivante | Anti-inflamatório Inibidor do crescimento de células cancerígenas | Analgésico |

Dentre as substâncias apresentadas na **Quadro 2**, o Δ^9 -THC é o principal composto com atividade psicotrópica, tendo sua maior concentração localizada na inflorescência da planta adulta (MOREAU, 2014). Já o canabidiol (CBD) é o composto bioativo com maior potencial terapêutico, pois além de não ter ação psicotrópica, também apresenta um perfil de baixa toxicidade em humanos (SCUDERI et al., 2009).

2. OBJETIVO(S)

- Realizar revisão de literatura, com foco no levantamento de informações de agentes adulterantes, com atividade farmacológica, comumente encontrados na maconha.
- Estabelecer possíveis efeitos fisiopatológicos causados pela combinação dos agentes adulterantes com a maconha.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada pesquisa em banco de dados (PubMed, PubChem, Scifinder, Web Of Science, SciELO, Google Acadêmico e Google), em livros especializados e jornais não acadêmicos de grande circulação. O levantamento foi realizado em Português e em Inglês, sendo este último o idioma que predominou durante as buscas. Levou-se em conta preferencialmente o período de tempo dos últimos 10 anos.

3.1. Estratégias de pesquisa

Na pesquisa em base de dados, foram usados operadores: “Maconha e adulterantes”; “Adulterantes da Maconha”; “*Cannabis* Adulteration”; “Adulteration *Cannabis*”; “Marijuana Adulteration”; “Adulteration Marijuana”; “*Cannabis* Adulterated”; “Adulterated *Cannabis*”; “Marijuana Adulterated”; “Adulterated Marijuana”.

Após a apresentação dos resultados das pesquisas, foram lidos os títulos e os resumo dos trabalhos. Em seguida, escolheu-se aqueles que mais se aproximavam dos objetivos deste trabalho.

Findada a busca pelos agentes adulterantes da maconha, iniciou-se a segunda fase de pesquisa. Esta consistiu em procurar material bibliográfico que desse informações sobre a farmacologia e possíveis processos patológicos oriundos do uso do adulterante com a maconha. Para tanto, procedeu-se de modo igual à pesquisa dos adulterantes. No entanto, usou-se os operadores: “*Cannabis* and [nome do adulterante]”; “maconha and [nome do adulterante]”; “marijuana and [nome do adulterante]”. Além disso, a segunda parte da pesquisa compreendeu também consulta em livros de farmacologia e livros especializados em maconha.

3.2. Critérios de inclusão

Agentes adulterantes incorporados diretamente à maconha ou coadministrados com ela.

3.3. Critérios de exclusão

Dos achados, exclui-se todos aqueles nos quais os agentes adulterantes não apresentavam atividade farmacológica conhecida.

4. RESULTADOS

Durante a busca por artigos para este trabalho, ficou patente que estudos com agentes adulterantes da maconha são raros. O principal motivo possivelmente seja porque a maconha, via de regra, é uma droga de abuso de baixo valor de mercado e com maior disponibilidade do que as demais.

No entanto, conseguiu-se obter um total de 10 trabalhos relacionados aos agentes adulterantes da maconha. Os achados foram divididos em dois grupos. O primeiro relaciona-se aos agentes adulterantes incorporados diretamente à maconha. Já o segundo grupo de agentes adulterantes relaciona-se, exclusivamente, ao comportamento sexual dos usuários, pois o uso da maconha e do adulterante impactam diretamente na vida sexual do indivíduo. Foram encontrados 7 trabalhos desse grupo, sendo os 3 restantes pertencentes ao primeiro grupo, ambos grupos apresentados a seguir.

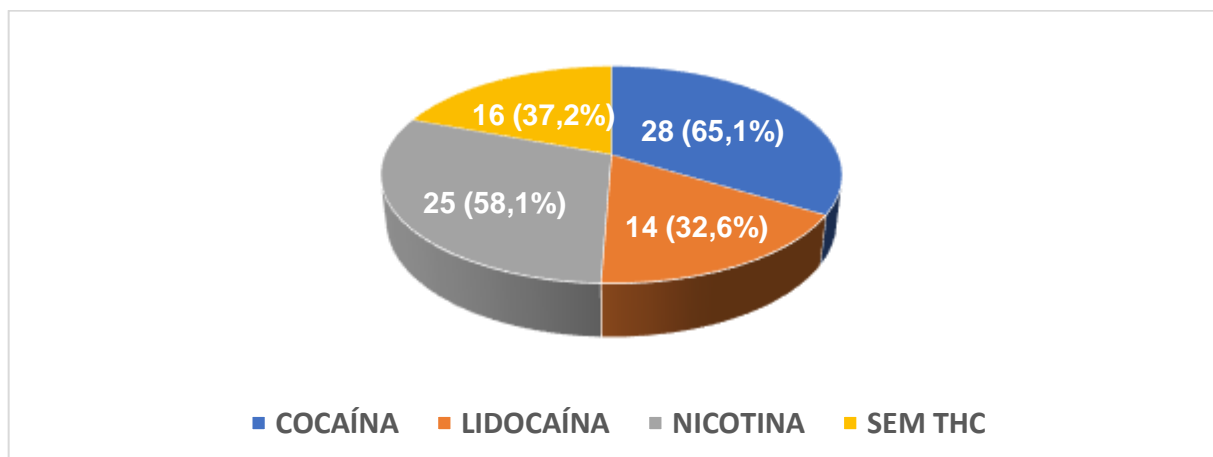
4.1 Cocaína, Lidocaína, Nicotina

Encontrou-se três trabalhos pertencentes ao grupo de adulterantes incorporados diretamente à maconha e que iam de encontro com os objetivos aqui estabelecidos. Os dois primeiros trabalhos, um brasileiro e outro indiano, nasceram de análise forense. O terceiro e último, trata-se de um estudo epidemiológico de origem estadunidense.

Por meio de uma parceria entre a Universidade Federal do Espírito Santo, Instituto Federal do Espírito Santo e Polícia Civil do Espírito Santo, Nascimento et al. (2015) conduziram um estudo forense que analisou 43 amostras de maconha. Essas

amostras foram cedidas pela Polícia Civil de Vitória, Espírito Santo, sendo oriundas de apreensões em diferentes regiões do estado (capital, norte, sul e noroeste). Usando-se de metodologia de química analítica, o estudo realizou uma análise qualitativa, procurando identificar os compostos típicos da maconha e eventuais agentes adulterantes. Como resultado, a análise final evidenciou que 65% (28 amostras) continham maconha adulterada com cocaína, outras 32% (14 amostras) possuíam lidocaína e 58% (25 amostras) estavam adulteradas com nicotina. Por fim, foi identificado que 37% (16 amostras) não possuíam concentrações de Δ^9 -THC suficiente para serem identificadas por metodologia analítica usando espectrometria de massa. Este último resultado corrobora com a fato de as amostras estarem adulteradas, visto que baixos níveis de Δ^9 -THC não fornecem os efeitos psicotrópicos típicos da droga (MOREAU, 2014). Desse modo, a cocaína, lidocaína e nicotina são adulterantes incorporados à droga com a finalidade de mitigar uma maconha de baixa qualidade.

Gráfico 1: Percentual de adulterantes nas 43 amostras de maconha do Espírito Santo. Dezesseis amostras não possuíam quantidade de Δ^9 -THC suficiente para serem identificadas. Gráfico criado com base nos dados de Nascimento et al. (2015).



Há amostras adulteradas com cocaína e/ou lidocaína e/ou nicotina. Por esse motivo, na representação gráfica a somatória é maior que as 43 amostras analisadas.

Na Índia o consumo recreativo de *Cannabis sativa* L. não é permitido, mas algumas preparções tradicionais, como a bhang, são permitidas em festividades religiosas como o Holi (GOPAL, 2018). Para tanto, há lojas credenciadas pelos órgãos governamentais, que comercializam a bhang. Sadawarti et al. (2018) conduziram um estudo, no qual foram analisadas 20 amostras de bhang na cidade indiana Allahabad.

As amostras foram coletadas em lojas credenciadas para venda pelas autoridades da província de Uttar Pradesh. Das 20 amostras analisadas, 11 estavam adulteradas com tabaco. Conforme relatado pelo autor do trabalho, a adulteração era realizada pelos comerciantes de bhang e tinha como objetivo aumentar a massa da maconha e, conseqüentemente, o lucro dos comerciantes.

Em Los Angeles, um estudo epidemiológico, conduzido por Tucker et al. (2020), na forma de entrevista, reuniu dados de 449 jovens em situação de rua, com idade média de 22 anos. Os jovens foram recrutados para a pesquisa por meio de 13 locais que oferecem assistência social a indivíduos em situação de rua. O estudo revelou que 86,2% (387) dos jovens adulterava a maconha com tabaco para modular os efeitos da *Cannabis*. Além disso, na visão dos usuários, 50,1% (227) do total amostrado, achavam que o dano geral causado ao organismo oriundo da coadministração era menos prejudicial do que o causado por cigarros. Mas 33,6% (151) achavam que de modo geral misturar maconha e tabaco era muito arriscado. O estudo não informa a origem da maconha, se do mercado negro ou do comércio legal, visto que na Califórnia a maconha pode ser comercializada para fins recreativos (MELO, 2019).

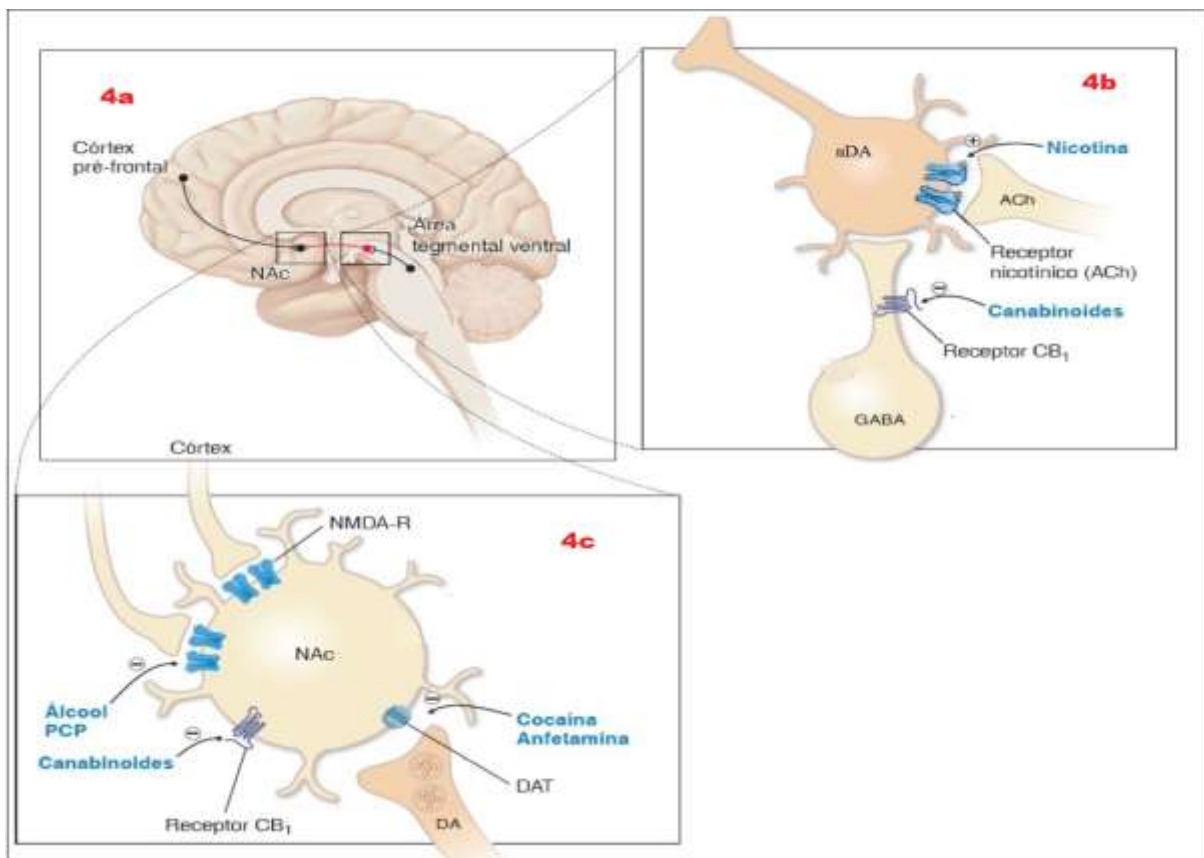
Tabela 1: Resumo de resultados do grupo de adulterantes misturados à maconha.

| Autor (Ano) | País | Agente adulterante | Origem da adulteração |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Nascimento et al. (2015) | Brasil | Lidocaína Cocaína Nicotina (tabaco) | Mercado negro |
| Sadawarti et al. (2018) | Índia | Tabaco | Loja legalizada para vendas em momentos festivos |
| Tucker et al. (2020) | Estados Unidos da América | Tabaco | Usuário |

Achados farmacológicos indicam que fitocannabinoides, cocaína e nicotina têm a capacidade de modular as propriedades psicotrópicas por meio de vias dopaminérgicas (GOLAN et al., 2014.), ilustrado na **Figura 4**. Em função da capacidade desses compostos modularem as vias dopaminérgicas está justificado, do ponto de vista farmacológico, as adulterações encontradas, conforme será abordado na

discussão deste trabalho.

Figura 4: Representação esquemática com destaque para farmacodinâmica de: nicotina junto aos nAChR's excitatórios dos nDA's da ATV; cocaína, bloqueando os DAT's de gânglios do NAc; fitocanabinoides, atuando nos receptores CB1 do neurônios inibitórios do ATV, levando a redução da liberação do neurotransmissor inibitório GABA, tendo como consequência a desinibição do nDA da ATV. Figura adaptada de Golan et al. (2014)



4a: Encéfalo em corte mediano. Destaque para o Núcleo Accumbens (NAc) e Área tegmental ventral (ATV). **4b:** Recorte da ATV. Destaque para Neurônio dopaminérgico (nDA), receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR), receptor canabinóide CB1 e neurônio secretor de gaba. **4c:** Recorte do gânglio do NAc. Destaque para o transportador de dopamina (DAT).

A **Figura 4** ilustra a modulação dopaminérgica no sistema mesolímbico (iniciado no ATV e projetado no NAc) e no mesocortical (iniciado no NAc e projetado no córtex pré-frontal) por meio de drogas de abuso, um efeito comum a todas as substâncias com efeitos psicotrópicos (BIASI, DANI, 2011). Na **Figura 4b**, há ilustração de um possível mecanismo anatômico que demonstra como os canabinoides modulam a concentração de dopamina. Canabinoides ativam

receptores CB1 dos neurônios inibitórios gabaérgicos, reduzindo a concentração de GABA, o que permite maior atividade dos neurônios dopaminérgicos e consequente aumento de dopamina (LI et al., 2008; GOLAN et al., 2014).

4.2 Sildenafil – Inibidor de Fofoesdiesterase do Tipo 5 (PDEi-5)

Foram encontrados ao todo sete trabalhos. Destes, quatro são estudos transversais, dois relatos de caso e um comunicado ao editor. Além disso, os resultados demonstraram que o sildenafil é o principal PDEi-5 utilizado.

O primeiro estudo transversal aqui abordado tem como origem o Egito. Essa pesquisa reuniu, entre 2015 e 2016, 3.000 homens em um levantamento que teve como objetivo analisar a prevalência e padrões de uso de PDEi-5 (ATTIA et al., 2019). Teve-se como critério de inclusão indivíduos entre 25 e 60 anos que eram potentes ou que no máximo tinha disfunção erétil moderada. Excluiu-se indivíduos não respondedores à terapia com PDEi-5 ou com implante peniano. Desse modo, o estudo quis incorporar indivíduos adultos até o início da velhice e que tinha mais chances de responder ao PDEi-5. Os participantes incluídos no estudo procediam de 24 províncias egípcias e contribuíram para a pesquisa por meio de entrevistas orientadas por um questionário previamente elaborado. Dentre as perguntas, questionou-se se o indivíduo fazia uso de PDEi-5 e também de substâncias ilícitas, como maconha.

Outros dois estudos transversais, um nos Estados Unidos e na cidade de Buenos Aires, também apresentaram resultados que indicavam o uso de medicação para disfunção erétil e maconha. O trabalho nos Estados Unidos reuniu 1.944 jovens universitários em um estudo transversal, em que se objetivou entender os padrões de uso PDEi-5 entre jovens universitários com idade média de 21,3 anos. Constatou-se que 104 pessoas (5,35%) faziam uso de PDEi-5. Destas, 77 pessoas (74,0%) faziam uso do fármaco para fins recreativos, sendo que 33 (42,8% dos 77 universitários) usavam drogas ilícitas, tendo a maconha como a principal, alcançado 60,6% (20) dos entrevistados (HARTE, MESTON, 2010). Já na capital Argentina o trabalho foi conduzido por Bechara et al. (2010). Nesse estudo, tomou-se como amostra um total de 400 questionários, sendo incluso no estudo 321, preenchidos por jovens entre 18 e 30 anos. O objetivo era avaliar o uso recreativo de PDEi-5 nessa população, excluindo-se quem fazia uso de PDEi-5 com fins medicinais. Esse corte resultou em 69 (21,5%) de indivíduos que faziam uso de PDEi-5 com finalidade recreativa. Dos

que usavam PDEi-5, 33 combinavam com drogas, e a maconha novamente figura como principal droga ilícita com 13,5% (5) de presença.

O quarto estudo tem como origem a capital inglesa. Os resultados foram extraídos de questionários preenchidos por 282 indivíduos em 4 boates londrinas. O local foi escolhido por ter uma alta prevalência de consumo de drogas associado com PDEi-5, a maconha, mais uma vez destaca-se com 222 (78,72%) de indivíduos que alguma vez na vida fizeram a combinação. Os entrevistados eram em sua maioria jovens (idade média 31,6 anos). A maioria relatou que o uso de sildenafil tinha como objetivo principal prolongar, melhorar o desempenho sexual ou mitigar o efeito negativo na função erétil causado pelo consumo de drogas (CHAN et al., 2015). Os dados dos quatro primeiros estudos estão resumidos nas **Tabelas 2 e 3**.

Tabela 2: Resumo das características dos estudos incluídos na categoria de adulterantes da maconha relacionados ao comportamento sexual.

| Autor (ano) | País | N _{total} (Total que usam PDEi-5) | Idade média da população (DP) | PDEi-5 utilizado (% N _{total}) |
|-----------------------|------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|
| Attia et al. (2019) | Egito | 3.000 (946) | 41,1 (10,5) | Sildenafil: 857 (90,6%) outros: 89 (9,41%) |
| Chan et al. (2015) | Inglaterra | 282 (167) | 31,6 (7,7) | Sildenafil: 167 (59,2%) outros: N/A |
| Bechara et al. (2010) | Argentina | 321 (69) | 25,1 (3,3) | Sildenafil: 56 (81,6%) outros: 4 (5,80%) |
| Harte e Meston (2010) | E.U.A. | 1.944 (104) | 21,3 (4,3) | Sildenafil: 68 (3,50%) outros: 37 (1,19%) |

*N_{total}: População total de homens incluídos na pesquisa; DP: Desvio Padrão;
% N_{total}: Variável sobre N_{total}; N/A: Não Avalizado.*

Tabela 3: Relação da finalidade de uso de PDEi-5 e uso de maconha. Dados retirados dos estudos incluídos.

| Autor (ano) | Uso medicinal de PDEi-5 (% N _{total}) | Uso medicinal de PDEi-5 com maconha (% N _{total}) | Uso recreacional de PDEi-5 (% N _{total}) | Uso recreacional de PDEi-5 com maconha (% N _{total}) |
|-----------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Attia et al. (2019) | 258 (8,6%) | 98 (3,27%) | 683 (22,77%) | 144 (4,8%) |
| Chan et al. (2015) | N/A | N/A | 167 (59,2%) | 167 (59,2%) |
| Bechara et al. (2010) | N/A | N/A | 69 (21%) | 5 (13,5%) |
| Harte e Meston (2010) | 27 (1,39%) | N/A | 77 (1,03%) | 20 (1,03%) |

O quinto e o sexto trabalho tratam de relatos de casos clínicos de dois pacientes homens que deram entrada em um hospital da Escócia e outro, na Coreia do Sul.

O relato escocês menciona um homem de 41 anos que deu entrada no hospital com aperto no tórax, seguido de irradiação para membros superiores, pressão 122/86 mmHg, sem insuficiência cardíaca. Eletrocardiograma e testes enzimáticos evidenciaram infarto do miocárdio. O paciente informou que não possuía comorbidades, como diabetes *mellitus*, e não havia histórico familiar de doenças coronarianas. Além disso, ele não fumava, não tinha disfunção erétil e também não estava usando nenhuma medicação de forma crônica. O homem também relatou que os sintomas surgiram três dias antes do seu ingresso no hospital e após ele ter feito uso de maconha e sildenafil. Após cuidados médicos, o paciente teve evolução clínica positiva, recebendo alta hospitalar após quatro dias da sua entrada no hospital (MCLEOD et al., 2002).

No relato coreano, um homem de 42 anos deu entrada no pronto socorro com intensa dor no peito que irradiava para o braço, pressão 110/60 mmHg, 130 batimentos/min. Exames laboratoriais, eletrocardiograma e angiografia confirmaram a síndrome coronariana aguda. O paciente relatou que não possuía complicações de saúde, mas que fumava. Ele também informou que a dor iniciou logo após o uso de

dois cigarros de maconha com 50 mg de sildenafil. Após cuidados médicos, o paciente teve evolução clínica positiva, e assim como no relato escocês, recebeu alta hospitalar depois de quatro dias (LEE et al., 2012).

Por fim, encontrou-se um trabalho na Holanda, publicado na forma de carta/comunicado, que informou sobre a mistura de maconha e análogos de sildenafil (VENHUIS, KASTE, 2008). Embora esse achado tenha sido pontual, chamou atenção o fato de análogos de sildenafil terem sido incorporados diretamente à maconha, permitindo aos usuários fumarem a maconha junto com o potencializador da função erétil. O mais interessante ainda é que foi relatado, e brevemente demonstrado, que quando queimado junto com o cigarro de maconha, os análogos de sildenafil teriam a possibilidade de volatilizar e serem absorvidos pelo pulmão, assim como os compostos da maconha. No entanto, esses últimos dados carecem de maiores investigações por não pertencerem a um trabalho robusto.

Os trabalhos levantados evidenciaram uma tendência de uso de sildenafil maior que os demais PDEi-5, **Tabela 2**. Além disso, alguns estudos não levantaram o número de indivíduos que consumiam maconha e fizeram coadministração medicinal de PDEi-5, **Tabela 3**. Isso indica que conclusões sobre essa relação podem estar subestimadas, visto que há dados apenas de uso de maconha e PDEi-5 com fins recreacionais.

5. DISCUSSÃO

5.1 Agentes adulterantes: lidocaína, cocaína e nicotina

Os resultados indicaram que a nicotina é muito mais recorrente do que a cocaína, o que está de acordo com outros achados que indicam o tabaco como um adulterante antigo da maconha e que ainda continua atual (MCPARTLAND, BLANCHON, MUSTY, 2008). Isso porque o tabaco é barato e de mais fácil acesso que a cocaína, podendo assim ser facilmente aplicado como adulterante da maconha. Dessa forma, poderia se arriscar a afirmar que a cocaína encontrada na análise de NASCIMENTO et al. (2015) é um achado pontual ou até mesmo fruto de contaminação cruzada no armazenamento das drogas. No entanto, esta hipótese torna-se frágil porque as amostras foram apreendidas em diferentes e distintas regiões do estado do Espírito Santo. Soma-se a isto o fato das muitas amostras não apresentarem teores significativos de Δ^9 -THC, o que reforça a ideia de a cocaína ter sido empregada como

agente adulterante que causaria efeito psicotrópico. Entretanto, como são poucos os estudos forenses de agentes adulterantes da maconha, não se pretende afirmar neste trabalho que a cocaína seja uma nova tendência de agente adulterante na maconha. Para tanto, seriam necessários novos trabalhos com essa abordagem.

O emprego da lidocaína na adulteração da maconha não é algo muito claro. Contudo, a lidocaína é um conhecido adulterante da cocaína, tendo como efeito anestesia local (BROSÉUS, GENTILE, ESSEIVA, 2016), podendo assim causar sensação de relaxamento. Por esse motivo, pode-se supor que a lidocaína encontrada nas amostras analisadas era proveniente da cocaína, que provavelmente foi adulterada intencionalmente com lidocaína.

5.1.1 Cocaína, nicotina e maconha e a modulação dopaminérgica.

A dopamina é uma conhecida substância relacionada à sensação de prazer e bem-estar, estando intimamente relacionada com a dependência de drogas de abuso, em função do efeito de recompensa gerado pela atuação da dopamina na via mesolímbica e mesocortical (BIASI, DANI, 2011; BRUTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012). A via mesolímbica se origina na ATV do mesencéfalo e se projeta para o NAc, enquanto a via mesocortical se inicia no ATV e projeta para o córtex pré-frontal (BJÖRKLUND, DUNNETT, 2007). Esses efeitos da dopamina decorrem da existência de inúmeros receptores dopaminérgicos no SNC, entretanto os receptores também se distribuem em regiões periféricas, tais como rins e sistema cardiovascular (BRUTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

A nicotina, cocaína e a própria maconha têm efeitos individuais de aumento da dopamina no cérebro (BRUTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012). Isso acontece porque essas substâncias conseguem modular a via dopaminérgica mesolímbica e a mesocortical, **Figura 2**.

Os nAChR's encefálicos são compostos por nove subunidades α ($\alpha 2$ até $\alpha 10$) e três subunidades β , variando de $\beta 2$ até $\beta 4$ (MOREAU, 2014). Quando a subunidades $\beta 2$, em combinação com a subunidade $\alpha 4$ do mesencéfalo, se liga à nicotina, há produção de uma cascata reacional que aumenta a taxa de disparo dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo, elevando a dopamina no NAc e no córtex pré-frontal (BIASI, DANI, 2011). Já A cocaína age bloqueando o transportador de dopamina na fenda sináptica, aumentando também a dopamina no NAc (BRUTON, CHABNER,

KNOLLMANN, 2012; GOLAN et al., 2014). Como consequência disso, há elevação não fisiológica de dopamina, produzindo assim os efeitos típicos da droga. Porém, evidências indicam que o efeito de adicção da cocaína é possível graças aos receptores CB1 (LI et al., 2008). Isso pode indicar que a cocaína misturada com maconha teria um potencial de vício maior do que usada isoladamente.

A maconha também desempenha reforço na liberação de dopamina. No SNC, quando os receptores CB1 presentes nos neurônios secretores de GABA são ativados pelos canabinoides, ocorre redução da secreção de GABA, fazendo com que os neurônios dopaminérgicos fiquem desinibidos. Como consequência, esses neurônios passam a liberar mais dopamina no NAc, elevando esse neurotransmissor a concentrações não fisiológicas (LI et al., 2008; GOLAN et al., 2014).

Desse modo, quando se usa maconha adulterada com cocaína ou nicotina há uma disponibilidade de dopamina muito maior do que quando essas drogas são utilizadas individualmente. Altos níveis desse neurotransmissor podem levar a uma série de patologias: aumento da pressão arterial, por meio da ativação de receptores dopaminérgicos renais que aumentam a produção de renina e/ou por meio da ativação de receptores α -adrenérgicos nos vasos, possível em face de nível aumentado de dopamina e; inibição da produção de prolactina, impactando assim o aleitamento (BRUTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012). Além dessas patologias periféricas, altos níveis de dopamina também potencializam chances de desenvolvimento de esquizofrenia e dependência química (BRUTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012; GOLAN et al., 2014).

5.1.2 Nicotina e a farmacodinâmica dos receptores canabinoides

O uso crônico de maconha causa neuromodulação, pois os receptores cerebrais relacionados ao efeito alucinógeno acabam sofrendo *downregulation*, ou seja, diminuem em número, sendo necessária quantidade maior de droga para alcançar o efeito psicotrópico anterior (MOREAU, 2014). Estudos indicam que esse mecanismo pode ser revertido pela nicotina, fazendo com que os receptores CB1 tenham sua expressão aumentada (MCPARTLAND, BLANCHON, MUSTY, 2008), podendo-se inferir que os efeitos do THC sejam potencializados. Essas conclusões contribuem para o entendimento dos achados forenses na cidade indiana e na capital capixaba, pois a nicotina poderia contribuir na melhoria do efeito de uma maconha de

baixa qualidade ao mesmo tempo que potencializa os efeitos farmacológicos do THC.

5.1.3 Adulterantes versus saúde pública.

Independente da legalidade ou não da maconha, o último relatório do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC, 2018) mostra que a *Cannabis* é a droga mais consumida no mundo, conforme **Figura 1**. E mesmo em face dessa constatação, não há muitos estudos que mapeiem quais agentes adulterantes normalmente se encontram misturados na maconha circulante nos distintos países, estados ou cidades. Isso pode prejudicar mais ainda o usuário, pois com a falta de informações consistentes do que ele de fato está consumindo os serviços de saúde podem não dar uma resposta à altura do problema enfrentado. Dessa forma, o usuário de maconha adulterada que quiser se libertar da dependência química poderá ter maiores dificuldades do que aqueles que consumiram maconha sem adulterantes.

5.2 Agente adulterante PDEi-5 (sildenafil)

Os resultados com indivíduos de matizes culturais distintas, com público diversificado e em países diferentes podem ser tomados como representativos para se supor uma tendência de coadministração de maconha e PDEi-5. Isso fica mais nítido ainda com o achado que evidenciou adulteração de maconha com análogos de sildenafil (VENHUIS, KASTE, 2008). Além disso, conforme demonstrado nos estudos encontrados, o sildenafil é o PDEi-5 destacadamente mais utilizado, por esse motivo, nas discursões que se seguem o PDEi-5 será tomando como sinônimo de sildenafil.

Os resultados também evidenciaram que a grande maioria dos indivíduos que combinavam maconha com PDEi-5 tinham como objetivo aumentar/melhorar a relação sexual e não o tratamento de disfunção erétil (DE). Essa ideia de se usar maconha junto com a administração de PDEi-5 se dá por dois motivos. Primeiro porque, seja por conhecimento prévio ou experiência própria, o usuário de maconha sabe que a droga prejudica a função erétil (CHAN et al., 2015; PIZZOL et al., 2019), embora os mecanismos ainda não estejam completamente elucidados e se mostrem controversos (SHAMLOUL, BELLA, 2011; RAJANAHALLY et al., 2019). Um segundo motivo encontra-se na capacidade da maconha prolongar o efeito da PDEi-5 (MCLEOD et al., 2002).

Para entender como a maconha prolonga o efeito do PDEi-5, é necessário

primeiro compreender como ocorre a ereção. Um mecanismo que dá essa explicação compreende a vasodilatação no corpo cavernoso peniano. Na presença do estímulo sexual, os nervos nitrérgicos liberam óxido nítrico (NO), que é transportado até as células da musculatura vascular lisa do corpo cavernoso. Nessas células, o NO se complexa à guanilil ciclase. Esse complexo catalisa o GTP, transformando-o em GMPc. Em situação fisiológica, o GMPc ativa a enzima PKG, o que causa vasodilatação e conseqüente ereção peniana. O GMPc é reciclado pela PDE-5, que transforma o GMPc em GMP, inibindo assim a ereção (RANG et al., 2012). Em situações patológicas, esse mecanismo não funciona adequadamente, causando DE. Os inibidores de PDE-5, como o sildenafil, são os medicamentos de primeira escolha o tratamento da DE, tendo como ação farmacológica a inibição da degradação da PDE-5 (ATTIA et al., 2019; BECHARA et al., 2010). Dessa forma, o sildenafil impede a inativação da GMPc, possibilitando a ereção (GOLAN et al., 2014). Esse efeito terapêutico do sildenafil é potencializado com o uso da maconha, pois o canabidiol inibe o citocromo hepático P450 3A4, o mesmo que é o principal responsável pelo metabolismo do sildenafil (MCLEOD et al., 2002; GOLAN et al., 2014). Como resultado a maconha aumenta a meia vida do sildenafil no corpo.

Esse fato dá uma explicação inicial do porquê os pacientes relatados em Lee et al. (2012) e Mcleod et al. (2002), mesmo sem histórico de doenças cardíacas, foram parar no pronto socorro após terem consumido maconha e sildenafil. A PDE-5 está presente também nas em células da musculatura lisa vascular (GOLAN et. al., 2014). Como consequência, o sildenafil provoca como evento adverso dilatação coronariana (HIRSCH, 2017). Por outro lado, componentes da maconha, especialmente os fitocabinoides THC e CBN, alteram a frequência cardíaca e diminuem a força de contração (PERTWEE, 2014). No entanto, não há estudos que demonstrem se a combinação de maconha com sildenafil é potencialmente mais letal em usuários crônicos de maconha ou esporádicos.

Nos quatros estudos epidemiológicos que correlacionam uso de sildenafil e maconha não há dados precisos que informem se os indivíduos eram usuários crônicos ou esporádicos de maconha. Desse modo, não é possível afirmar que todos eles estavam sujeitos a eventos cardiovasculares iminentes. Porém, de acordo com o discutido, pode-se afirmar que há um risco inerente de se desenvolver patologias cardiovasculares ao se combinar maconha e sildenafil.

5.3 Análise final dos achados e discussões

Esta revisão destaca que há limitações significativas na literatura de pesquisa atual que restringem a capacidade de fazer conclusões assertivas sobre o impacto aditivo da maconha com adulterantes no desenvolvimento de patologias. Isso porque há uma escassez geral de pesquisas que examinam os efeitos aditivos à saúde; sendo que as conclusões de impacto na saúde foram primordialmente teorizadas com base em comparativos farmacológicos. No entanto, é importante sintetizar os achados das pesquisas atuais para identificar direções futuras.

6. CONCLUSÃO(ÕES)

A análise dos resultados possibilitou demonstrar que a maconha combinada com agentes adulterantes com atividade farmacológica apresenta sinergismo, causando assim eventos farmacológicos oriundos da adulteração.

Os agentes adulterantes abordados neste trabalho têm característica de isoladamente apresentarem efeitos adversos ou contribuírem para o surgimento de patologias. No entanto, quando usados com a maconha podem desencadear ou potencializar o surgimento de novas patologias, deixando assim o usuário mais exposto a riscos.

Estudos complementares se fazem necessários para compreender ainda mais quais riscos adicionais a maconha com adulterantes pode representar sobre o usuário.

7. BIBLIOGRAFIA

AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Novo tratamento: Registrado primeiro medicamento à base de Cannabis sativa. 2017.** Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/agencia-aprova-primeiro-remedio-a-base-de-cannabis-sativa/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR. Acesso em: 16 jun. 2020.

ATTIA, A.A.; ABDEL-HAMEED, A.K.; AMER, M.A.E.M.; MAMDOUH, H.; DIN, S.F. G.; EL-MOSLEMANY, H.E.G.M. Study of the prevalence and patterns of phosphodiesterase type 5 inhibitor use among sexually active Egyptian males: a national cross-sectional survey. **Andrologia**, v. 51, n. 9, p. 1-6, 15 jul. 2019.

BECHARA, A.; CASABÉ, A.; BONIS, W.; HELIEN, A.; BERTOLINO, M.V. Recreational Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors by Healthy Young Men. **The Journal Of Sexual Medicine**, v. 7, n. 11, p. 3736-3742, nov. 2010.

BIASI, M.; DANI, J.A. Reward, Addiction, Withdrawal to Nicotine. **Annual Review Of Neuroscience**, v. 34, n. 1, p. 105-130, 21 jul. 2011.

BJÖRKLUND, A.; DUNNETT, S.B. Dopamine neuron systems in the brain: an update. **Trends In Neurosciences**, v. 30, n. 5, p. 194-202, maio 2007.

BROSÉUS, J.; GENTILE, N.; ESSEIVA, P. The cutting of cocaine and heroin: a critical review. **Forensic Science International**, v. 262, p. 73-83, mai. 2016.

BRUTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, Björn C. (org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Mcgraw-hill, 2012. 2112 p.

CHAN, W.L.; WOOD, D.M.; DARGAN, P.I. Significant Misuse of Sildenafil in London Nightclubs. **Substance Use & Misuse**, v. 50, n. 11, p. 1390-1394, 19 set. 2015.

COLTRI, F. **Cultivo de maconha medicinal pode ser liberado no Brasil**. 2019. Disponível em: jornal.usp.br/?p=265466. Acesso em: 16 jun. 2020.

DORTA, J.D. (Org); YONAMINE, M. (Org); COSTA, J.L. (Org); MARTINIS, B.S. (Org). **Toxicologia Forense**. São Paulo: Blucher, 2018. 750 p.

EFE, A. **Farmácias uruguaias venderão maconha recreativa a US\$ 6,50**. 2017. Disponível em: <https://www.efe.com/efe/brasil/sociedade/farmacias-uruguaias-vender-o-maconha-recreativa-a-us-6-50/50000246-3328946>. Acesso em: 16 jun. 2020.

FERREYRA, J.P. **Canadá é o primeiro país do G20 a legalizar a maconha para fins recreativos**. Disponível em: https://brasil.elpais.com/brasil/2018/06/20/actualidad/1529497956_323016.html. Acesso em: 16 jun. 2020.

FRANZ, C.A.; FRISHMAN, W.H. Marijuana Use and Cardiovascular Disease. **Cardiology In Review**, v. 24, n. 4, p. 158-162, jul. 2016.

GOLAN, D.E.; TASHJIAN, A.H.; ARMSTRONG, E.J.; ARMSTRONG, A.W. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**. 3ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2014.972 p

HARTE, C.B.; MESTON, C.M. Recreational Use of Erectile Dysfunction Medications in Undergraduate Men in the United States: characteristics and associated risk factors.: Characteristics and Associated Risk Factors. **Archives Of Sexual Behavior**, v. 40, n. 3, p. 597-606, 1 abr. 2010.

HIRSCH, I.H. **Disfunção erétil**. 2017. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-geniturin%C3%A1rios/disfun%C3%A7%C3%A3o-sexual-masculina/disfun%C3%A7%C3%A3o-er%C3%A9til>. Acesso em: 16 jun. 2020

HOFFMAN, R.S.; HOWLAND, M.A.; LEWIN, N.A.; NELSON, L.S.; GOLDFRANK, L.R.; FLOMENBAUM, Nea E. (ed.). **Goldfrank's toxicologic emergencies**. 13. ed. New York: Mcgraw-hill Companies, 2015. 1882 p.

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas de Álcool e Outras Drogas (INPAD). **II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD), 2012**. São Paulo, 2014. 85 p.

KANO, M.; OHNO-SHOSAKU, T.; HASHIMOTODANI, Y.; UCHIGASHIMA, M.; WATANABE, M. Endocannabinoid-Mediated Control of Synaptic Transmission. **Physiological Reviews**, v. 89, n. 1, p. 309-380, jan. 2009.

KARIYANNA, P.; WENGROFSKY, P.; JAYARANGAIAH, A.; HASEEB, S.; SALCICCIOLI, L.; HEGDE, S.; MARMUR, J.; SOLIMAN, Y.; AL-BAYATI, S.; MCFARLANE, S. Marijuana and Cardiac Arrhythmias: a scoping study. **International Journal Of Clinical Research & Trials**, v. 4, n. 1, p. 1-5, 22 fev. 2019.

LEE, K.B.; SONG, B.G.; KANG, G.H.; PARK, Y.H. Cannabis smoking and sildenafil citrate induced acute coronary syndrome in a patient with myocardial bridge. **Anadolu Kardioloji Dergisi/the Anatolian Journal Of Cardiology**, p. 180-181, 1 dez. 2012.

LEITE, J.A. **Estudo do Perfil Químico de Apreensões de Maconha por RMN de 1H e Outras Técnicas Analíticas**. 223p. Dissertação de Mestrado - Centro de Ciências Exatas - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2017.

LI, H.L. An archaeological and historical account of cannabis in China. **Economic Botany**. v. 28, n. 4, p.437-448, out. 1973.

LI, X.; HOFFMAN, A.F.; PENG, X.; LUPICA, C.R.; GARDNER, E.L.; XI, Z. Attenuation of basal and cocaine-enhanced locomotion and nucleus accumbens dopamine in cannabinoid CB1-receptor-knockout mice. **Psychopharmacology**, v. 204, n. 1, p. 1-11, 20 dez. 2008.

MCLEOD A.L.; MCKENNA C.J.; NORTHRIDGE D.B. Myocardial infarction following the combined recreational use of Viagra and cannabis. **Clin Cardiol**, v. 25, p. 133-134, mar. 2002

MCPARTLAND, J.M. Adulteration of cannabis with tobacco, calamus, and other cholinergic compounds. **International Association For Cannabis As Medicine: Cannabinoids**, p. 16-20. 21 dez. 2008

MCPARTLAND, J.M.; BLANCHON, D.J.; MUSTY, R.E. Cannabimimetic effects modulated by cholinergic compounds. **Addiction Biology**, v. 13, n. 3-4, p. 411-415, set. 2008.

MELO, J.O. **Avanço da Cannabis: Só três estados dos EUA proíbem uso medicinal ou recreacional da maconha.** Disponível em: <https://www.conjur.com.br/2019-jul-06/tres-estados-eua-proibem-algum-uso-maconha>. Acesso em: 16 jun. 2020.

MOREAU, R.L.M. Cannabis. *In*: OGA, S.; CAMARGO, M.M.A.; BATISTUZZO, J.A.O. **Fundamentos de Toxicologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. cap. 4.9, p. 435-446.

NASCIMENTO, I.R.; COSTA, H.B.; SOUZA, L.M; SOPRANI, L.C.; MELO, B.B.; ROMAO, W. Chemical identification of cannabinoids in street marijuana samples using electrospray ionization FT-ICR mass spectrometry. **Analytical Methods – Royal Society of Chemistry**, v. 7, n. 4, p.1415-1424, 2015.

PERTWEE, R.G. (ed.). **Handbook of Cannabis**. New York: Oxford University Press, 2014. 747 p.

PIZZOL, D.; DEMURTAS, J.; STUBBS, B.; SOYSAL, P.; MASON, C.; ISIK, A.T.; SOLMI, M.; SMITH, L.; VERONESE, N. Relationship Between Cannabis Use and Erectile Dysfunction: a systematic review and meta-analysis.: A Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal Of Men's Health**, v. 13, n. 6, p. 155798831989246, dez. 2019.

RAJANAHALLY, S.; RAHEEM, O.; ROGERS, M.; BRISBANE, W.; OSTROWSKI, K.; LENDVAY, T.; WALSH, T. The relationship between cannabis and male infertility, sexual health, and neoplasm: a systematic review. **Andrology**, v. 7, n. 2, p. 139-147, 15 fev. 2019.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; Henderson, G. **Rang & Dale. Farmacologia**. 7ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2012.808 p

SADAWARTI, S.K.; KESHARWANI, L.; JAIN, A.K.; SARAN, V.; GUPTA A.K.; Analysis of adulterants in prepared bhang from different Authorized bhang shops. **Xournals: Academic Journal Of Forensic Sciences**, v. 1, n. 1, p. 22-29, 2018.

SAITO, V.M.; WOTJAK, C.T.; MOREIRA, F.A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?: endocanabinoides, depressão e ansiedade. : Endocanabinoides, depressão e ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Belo Horizonte, v. 32, n. , p. 7-14, maio 2010.

SCUDERI, C.; FILIPPIS, D.; IUVONE, T.; BLASIO, A.; STEARTO, A.; ESPOSITO, G.; Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 5, p.597-602, 2009.

GOPAL, V.; SHAH, S. **A véspera de uma grande festa numa loja de maconha legal na Índia**: durante o holi, a maconha se torna socialmente aceitável na Índia. Durante o Holi, a maconha se torna socialmente aceitável na Índia. 2018. Disponível em: https://www.vice.com/pt_br/article/bj5kjz/maconha-legalizada-india-dia. Acesso em: 16 jun. 2020.

SHAMLOUL, R.; BELLA, A.J. Impact of Cannabis Use on Male Sexual Health. **The Journal Of Sexual Medicine**, v. 8, n. 4, p. 971-975, abr. 2011.

SMALL, E. **Cannabis: a complete guide / Ernest Small**: agriculture and agri-food. Ottawa: Crc Press, 2017. 504 p.

TUCKER, J.S.; SHADEL, W.G.; SEELAM, R.; GOLINELLI, D.; SICONOLFI, D. Co-use of tobacco and marijuana among young people experiencing homelessness in Los Angeles County. **Drug And Alcohol Dependence**, v. 207, p. 107809, fev. 2020.

United Nations Office on Drug and Crime (UNODC). **World Drug Report 2018**. Vienna, 2018. 34 p. 9-13. 1 v.

VENHUIS, B.J.; KASTE, D. Sildenafil analogs used for adulterating marihuana. **Forensic Science International**, v. 182, n. 1-3, p. 23-24, nov. 2008.

8. ANEXOS

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Trabalho de Conclusão de Curso**

AUTORIZAÇÃO DE PUBLICAÇÃO EM MEIO DIGITAL

Eu, **Alex Monteiro Magalhães**, RG nº 36.716.613-6, CPF Nº 230.224.618-79, Nº USP 8020779, na qualidade de titular dos direitos morais e patrimoniais de autor que recaem sobre o Trabalho de Conclusão de Curso abaixo, com fundamento nas disposições da Lei Federal 9610, de 19/02/1998, **autorizo** a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo a publicar em ambiente digital Institucional, sem ressarcimento dos direitos autorais, o texto integral do trabalho citado abaixo, em formato PDF, a título de divulgação da produção acadêmica de graduação, gerada pela Unidade.

Título do TCC: Cannabis sativa L.: Agentes adulterantes com atividade farmacológica e suas implicações fisiopatológicas

Orientador(a): Prof. Dr. Elfriede Mariane Bacchi

Data da Defesa: 27/07/2020 ou 30/07/2020 ou 31/07/2020

Palavras chaves: Maconha, Agentes adulterantes, Farmacologia

Unidade USP onde foi a Defesa de TCC: Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus: Universidade de São Paulo - Capital – Armando de Salles Oliveira

São Paulo, 23 de junho de 2020.



Assinatura do Aluno



Assinatura do Orientador

E-mail atual: alex.magalhaes@usp.br

Fone/cel: (11)95815-7955

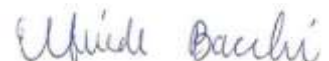
OBS: Essa autorização será utilizada caso o Trabalho de Conclusão de Curso seja indicado pela Comissão Julgadora e homologado pela Comissão de TCC e Comissão de Graduação, para ser incluído no BIBLIOTECA DIGITAL DE TRABALHOS ACADÊMICOS (Resolução CoCEX-CoG nº 7497, de 09/04/2018).

23/06/2020 -



Data e assinatura do aluno(a)

23/06/2020 -



Data e assinatura do orientador(a)