

RENATO MALCHER-LOPES & SIDARTA RIBEIRO

MACONHA, CÉREBRO E SAÚDE



EDIÇÃO ESPECIAL COMEMORATIVA DE 12 ANOS

PREFÁCIO DE JOÃO R. L. HENEZES

Maconha, cérebro e saúde

Maconha, cérebro e saúde

Renato Malcher-Lopes
Sidarta Ribeiro

Vieira & Lent

Rio de Janeiro, 2007

© 2007 by Renato Malcher-Lopes e Sidarta Ribeiro

Direitos desta edição reservados a
vieira & lent casa editorial ltda.
Rua Senador Dantas 118 | cj.407
20031-201 | Rio de Janeiro | RJ
Telefax | 21 2262 8314
editora@vieiralent.com.br
www.vieiralent.com.br

Coleção CIÊNCIA NO BOLSO

Editores

Roberto Lent e Cilene Vieira

Conselho Editorial

Ciências Exatas | Caio Lewenkopf | Departamento de Física | UERJ

Ciências Humanas | Carlos Fausto | Museu Nacional | UFRJ

Ciências Biológicas | Stevens Rehen | Instituto de Ciências Biomédicas | UFRJ

Preparação *Camila Areias*

Capa *Fernando Leite*

Editoração *Leandro Collares (Selênia Serviços)*

Revisão *Léa Maria Cardoso Alves*

Figuras 1, 2, 3 e 4 *Claudine Ferrão*

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE — SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ.
M199m

Malcher-Lopes, Renato, 1969-

Maconha, cérebro e saúde / Renato Malcher-Lopes e Sidarta Ribeiro. - Rio de Janeiro : Vieira & Lent, 2007.

176p. : il. ; . -(Ciência no bolso)

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-88782-45-7

1. Maconha - Aspectos psicológicos. 2. Maconha - Efeitos fisiológicos. 3. Drogas - Abuso. I. Ribeiro, Sidarta, 1971-. II. Título. III. Série.

07-3045.

CDD: 616.89

10.08.07 13.08.07

CDU: 615.9-058.7

003057

1ª edição, setembro de 2007

© *vieira & lent* casa editorial ltda.

Sumário

<i>Introdução</i>	7
1 A história natural da maconha	11
2 O sistema endocanabinóide	43
3 A maconha como remédio	65
4 A maconha como tóxico	89
5 Efeitos mentais da maconha	101
6 Efeitos neurobiológicos da maconha	119
7 Sono e sonho	137
8 A maconha como tônico	141
9 Fitoterápicos <i>versus</i> medicina moderna	147
<i>Glossário</i>	151
<i>Sugestões para leitura</i>	165
<i>Sobre os autores</i>	167

Introdução

NUNCA FOI TÃO OPORTUNA QUANTO AGORA A DISCUSSÃO sobre os efeitos cerebrais e fisiológicos da *Cannabis*, popularmente conhecida como maconha^C. Se por um lado uma parcela da sociedade começa a questionar a pertinência das políticas públicas que criminalizam seu uso, por outro a ciência avança a passos largos para decifrar a enorme variedade de efeitos fisiológicos e psicológicos induzidos por seus princípios ativos. De posse destes novos conhecimentos, podemos compreender, com bases muito mais sólidas, tanto os valores medicinais da planta e seus derivados,

quanto os riscos que seu abuso^G pode trazer. A maconha é uma das drogas recreativas mais usadas no mundo atual e está entre as mais antigas plantas domesticadas pelo homem. Esteve presente nos primórdios da agricultura, tecnologia, religiões e medicina. Testemunhos eloqüentes de seu impacto na civilização estão presentes nas escrituras sagradas e nos mais antigos documentos médicos das mais diversas culturas. Por outro lado, os recentes avanços na compreensão de sua ação biológica têm sido fundamentais para desvendar mistérios da mente e da fisiologia animal. O número de artigos científicos publicados sobre o sistema canabinóide^G cresce linearmente a cada ano, de forma que a maconha protagoniza uma verdadeira revolução, representando uma das mais promissoras fronteiras no desenvolvimento da neurobiologia e da medicina. A descoberta dos endocanabinóides^G, ou seja, moléculas análogas aos princípios ativos da maconha, mas produzidas pelo próprio cérebro, é a grande novidade por trás desta guinada científica.

Neste início de século XXI, acredita-se que os canabinóides possam estar envolvidos na remodelação dos circuitos neuronais, na extinção de memórias traumáticas, na formação de novas memórias e na proteção de neurônios. O sistema endocanabinóide é fundamental no

controle da resposta imune, apetite, sono, estresse^G, emoção, dor, locomoção, funções cardiovascular e broncopulmonar, pressão intra-ocular, inflamação^G e reprodução, entre outros aspectos da fisiologia e do comportamento. A desregulação do sistema canabinóide pode estar envolvida nas causas da depressão^G, dependência^G psicológica, epilepsia, esquizofrenia^G e doença de Parkinson. Essa exuberante variedade de efeitos indica que os canabinóides agem no entroncamento de muitas vias metabólicas diferentes, funcionando como um coringa bioquímico de inúmeras faces. Isso indica que, se por um lado existem os perigos do abuso da maconha, por outro existe um enorme potencial terapêutico.

O objetivo deste livro é trazer ao público a mais ampla gama de informações disponíveis sobre os efeitos cerebrais e fisiológicos da maconha, contextualizando-os no âmbito da saúde e do comportamento. É possível que ainda estejamos longe de apreender a totalidade das ações da *Cannabis*. Nesse ponto de inflexão entre ignorância e saber, o mais importante é aprofundar a compreensão sobre as propriedades desta planta, para ponderar com equilíbrio os riscos e benefícios de seu uso.

1 | A história natural da maconha

CANNABIS SATIVA É A DENOMINAÇÃO CIENTÍFICA atualmente aceita para designar uma única espécie de planta, a qual existe na forma de três subespécies. Espécimes silvestres de *Cannabis indica* crescem no alto das montanhas do Nepal, formando arbustos com aproximadamente um a três metros de altura, com inflorescências brancas de perfume característico. Nas inóspitas estepes da Mongólia e sul da Sibéria, cresce uma planta menor e mais robusta, a *Cannabis ruderalis*, que chega a um metro e meio. E nas savanas ensolaradas da África viceja a imponente *Cannabis sativa*, que pode che-

gar a cinco metros de altura. Em todas essas plantas os sexos são separados, de forma que existem plantas femininas e masculinas. Os princípios ativos característicos e exclusivos da *Cannabis*, os canabinóides, existem em maior quantidade nas plantas femininas. Os canabinóides são mais concentrados na resina secretada por glândulas epidérmicas localizadas na superfície das folhas, sobretudo nos brotos mais altos do arbusto e nas inflorescências, onde as maiores concentrações de canabinóides são encontradas. Os frutos da *Cannabis* se assemelham a minúsculas amêndoas de casca muito fina e lisa, fazendo com que sejam frequentemente confundidos com sementes. Tais frutos possuem quantidades modestas e variáveis de canabinóides, mas, *in natura*, são parcialmente revestidos por um cálice muito rico em resina.

Acredita-se que a *Cannabis* seja originária da região central da Ásia, onde ainda é encontrada em sua forma silvestre. Hoje em dia, uma extensa faixa de estepes entremeada por desertos recobre esta região seca e gelada. Entretanto, há evidências de que a planta já existia por ali numa época em que o clima era mais úmido e quente, o que confirma sua extraordinária capacidade adaptativa. Desta região a planta teria se espalhado pelo mundo graças aos movimentos migratórios de nômades e à atividade

de comerciantes. A milenar relação do homem com esta planta acabou por gerar inúmeras variedades das três subespécies da *Cannabis*, selecionadas segundo o interesse de quem as cultivava, tais como a qualidade da fibra e a quantidade da resina que produziam.

Vêm da China as mais antigas evidências da relação do homem com a *Cannabis*. Em 1953, numa vila chamada Pan-p'o, às margens do Rio Amarelo, trabalhadores escavavam as fundações de uma fábrica moderna sem imaginar que retiravam do chão a terra que os separava da pré-história de seu povo. Ali, sob sedimentos acumulados por mais de seis mil anos, eles encontrariam um eloquente testemunho material do que fora a vida em uma vila asiática da idade da pedra. Os indícios de que a *Cannabis* já fazia parte daquele cotidiano provêm de peças de cerâmica caprichosamente decoradas com marcas de tramas feitas de fibras da *Cannabis*. O achado arqueológico sugere que a *Cannabis* era usada na tecelagem rudimentar e na confecção de cordas e redes de pesca pelos ancestrais dos chineses. Outros sítios arqueológicos espalhados pela China e na Ilha de Taiwan revelaram que ao longo dos séculos a versatilidade dos usos da *Cannabis* tornou seu cultivo imprescindível para a vida nas vilas do leste asiático. Seus pequenos frutos se tornaram um dos mais importan-

tes grãos usados na alimentação, e uma fonte primordial de óleo comestível e combustível. Seu caule tornou-se a principal fonte de fibras não somente para a tecelagem, mas também no fortalecimento de tijolos e utensílios de cerâmica. De fato, a qualidade excepcional dessas longas fibras impulsionou novos saltos tecnológicos, equipando, por exemplo, os arqueiros locais com cordas muito mais potentes e duradouras que as antigas fibras de bambu. Além disso, em contraste com o novo poder destruidor das flechas, a qualidade das fibras da *Cannabis* também possibilitou aos chineses a invenção do papel.

Embora o uso da *Cannabis* como fonte de fibras tenha produzido evidências arqueológicas de seu uso pelo homem já na idade da pedra, é provável que a atividade extrativista de frutas e sementes silvestres tenha colocado grupos nômades da região central da Ásia em contato com esta planta antes mesmo do período neolítico. Segundo o botânico e geógrafo russo Nicolay Vavilov (1887-1943), o homem primitivo experimentava todas as partes das plantas que pudesse mastigar, de forma que os brotos e inflorescências de variedades de *Cannabis* ricas em resinas aromáticas e pequenos frutos oleosos deveriam lhe parecer especialmente atraentes. Evidentemente, para aqueles que vieram a comer da planta, foi

inevitável ingerir também os princípios psicotrópicos^G abundantes na sua resina, transformando a despreziosa refeição numa experiência certamente inesquecível, com enormes conseqüências para a humanidade. Naquele contexto, os efeitos mentais da maconha teriam representado para esses coletores incautos nada menos do que um mergulho profundo em uma realidade completamente fora deste mundo, produzindo intensas sensações místicas. Assim, em algum momento longínquo do passado, mais do que uma fonte de fibras, alimentos e óleo, variedades da *Cannabis* ricas em resina (maconha) provavelmente passaram a ser usadas para atingir a comunhão com o mundo sobrenatural.

Dizem as lendas chinesas que, no início da civilização humana, os céus mandaram para a terra “Reis-Sábios” para habitar junto aos homens e ensinar-lhes a sobreviver neste mundo hostil. A um destes sábios, o legendário imperador Shen Nong, os chineses atribuem a fundação da sua medicina. Segundo essa tradição, Shen Nong teria se aventurado pelas florestas a cerca de 4.700 anos para pesquisar as propriedades medicinais das plantas, ingerindo-as uma a uma, para descobrir assim os mais antigos remédios, venenos e antídotos. Mais do que uma bela fábula, essa história simboliza o fato de que o homem anti-

go gradualmente aprendeu a reconhecer as propriedades farmacológicas das plantas por tentativa e erro, experimentando-as. Esse tipo de conhecimento empírico foi sendo adquirido e preservado pelos antigos xamãs asiáticos, que praticavam sua medicina fundamentados na crença de que as doenças eram demônios invasores. Em 2006, foi encontrada na divisa entre China, Mongólia e Rússia a tumba de um xamã que viveu a cerca de 2.500 anos. Com ele foi enterrada, além de um instrumento musical, uma cesta de couro contendo um farto suprimento de brotos e inflorescências de maconha que, devido ao frio, ainda preservavam um alto teor de canabinóides. Para xamãs como este, as propriedades psicotrópicas e medicinais dos mais diversos princípios da natureza, inclusive a maconha, eram sagradas e constituíam valiosas ferramentas farmacológicas necessárias ao ofício diário de diminuir as dores do corpo e dialogar com as diferentes dimensões da consciência.

Mediante sua prática, mesmo que desprovidos de metodologia científica, esses curandeiros foram pioneiros na descoberta de fármacos e no teste de suas aplicações, fornecendo fundamentais contribuições à medicina tradicional chinesa. De fato, a mais antiga farmacopéia (enciclopédia de medicamentos) do mundo, o *Pen-ts'ao ching*,

foi escrita no primeiro século depois de Cristo a partir da compilação desse conhecimento tradicional, passado de geração em geração (embora a lenda atribua a Shen Nong a autoria da maior parte do conhecimento ali contido). O *Pen-ts'ao ching* contém uma detalhada lista de centenas de princípios medicinais oriundos dos reinos mineral, animal e vegetal. Muitos destes fármacos tiveram suas propriedades psicofarmacológicas e medicinais confirmadas pelos testes da ciência moderna. Entre estes está a maconha, que era ali indicada para o tratamento de dor reumática, constipação, problemas femininos associados à menstruação, beribéri, gota, malária e falta de concentração, merecendo também uma nota emblemática sobre a melhor forma de administrá-la: “A fruta da maconha (*Ma-fen*) possui um suave sabor amargo e pode ser tóxica (...) se consumida em excesso, pode causar a visão de demônios que perambulam como loucos, mas se for usada de forma mais esparsa, a pessoa será capaz de se comunicar com os espíritos e seu corpo será iluminado.” Este equivalente antigo dos atuais “use com parcimônia” ou “beba com moderação” demonstra que os antepassados chineses já conheciam muito bem as propriedades psicotrópicas da maconha e os riscos de seu abuso. No final da dinastia Zhou (~ 770 a.C.), com a ascensão de

novas correntes filosóficas, tais como o Confucionismo e o Taoísmo, o xamanismo passou a ser marginalizado e a medicina consolidou-se como uma doutrina separada da religião. Com a estigmatização do xamanismo, caíram em declínio na China os usos medicinais da maconha. Isso não impediu, contudo, que as propriedades da maconha voltassem a ocupar lugar de destaque na medicina da China, quando Hua T'ó (110-207 a.C.), o fundador da cirurgia chinesa, passou a utilizá-la como anestésico misturando-a ao vinho.

Ao contrário do que ocorreu na China, a prática do xamanismo e sua íntima relação com a maconha permaneceram costumeiras em diversas culturas que habitavam o centro asiático. A vinculação do uso desta planta a aspectos profundos da cultura de tribos nômades garantiu que a maconha acompanhasse os movimentos migratórios dessas tribos, por mais longe que fossem. A disseminação da maconha rumo à Eurásia foi iniciada por tribos gregárias siberianas da cultura cita por volta do século VII a.C. É bem provável que antes mesmo disso as rotas comerciais conectando a região central da Ásia com o extremo oriente, o sudeste asiático e o Oriente Médio tenham contribuído para o alastramento do uso e cultivo da maconha por toda a Ásia.

O grego Heródoto (484-425 a.C.), referindo-se aos citas do norte do Mar Negro, nos legou em sua *História* o mais vívido e explícito relato que existe sobre os efeitos psicoativos da maconha na antiguidade. Segundo este relato, como parte de um ritual de purificação após enterrarem seus mortos, os citas entravam em uma tenda no centro da qual colocavam um caldeirão de bronze contendo pedras aquecidas. “Os citas então jogam as sementes de maconha nas pedras em brasas: as sementes queimam como incenso e produzem um vapor tão denso que nenhuma sauna grega poderia superar. Ao se deliciarem com esses vapores, os citas uivam como lobos.” Apesar da credibilidade de Heródoto, por muito tempo esse relato provocou ceticismo nos historiadores modernos. Até que, em 1929, 2.500 anos depois de Heródoto, um fato extraordinário aconteceu na Sibéria central: durante suas escavações no vale de Pazyryk, o arqueólogo e antropólogo russo Sergei Rudenko encontrou uma grande tumba onde havia o corpo embalsamado de um homem e duas pequenas tendas. Sob cada uma delas havia um vaso de bronze contendo pedras e restos carbonizados de *Cannabis*.

A Cítia eventualmente desapareceu como nação, mas seus descendentes se espalharam pela Europa oriental, legando costumes presentes até hoje no folclore dessa re-

gião, sobretudo no norte dos Bálcãs, onde, por exemplo, se toma sopa com sementes de *Cannabis* no dia de ano-novo. Curiosamente, porém, as propriedades medicinais e neurobiológicas da *Cannabis* permaneceriam culturalmente irrelevantes no resto da Europa por mais de 1.200 anos após os relatos de Heródoto. Isso é surpreendente porque, segundo o próprio Heródoto, a *Cannabis* também era bem conhecida dos vizinhos dos citas, os trácios, que estavam geográfica e culturalmente bem próximos da Grécia no século V a.C. Os trácios falavam grego e viviam na região da península dos Bálcãs, que hoje corresponde a partes da Bulgária, Sérvia, Macedônia e Grécia. Segundo Heródoto, eles confeccionavam excelentes tecidos com a *Cannabis* que cultivavam. Embora Heródoto não afirme isso, é muito improvável que esses vizinhos dos citas cultivassem a *Cannabis* sem conhecer seus efeitos sobre a mente. Quatrocentos anos mais tarde, Plutarco (46-127 a.C.) relatou que os trácios tinham o costume de jogar as inflorescências de uma erva no fogo para se embriagarem da fumaça produzida, reforçando a suspeita de que eles já conheciam os efeitos mentais da *Cannabis*.

Apesar da proximidade, nenhum destes costumes parece ter exercido um impacto significativo na cultura da Grécia. Entretanto, os efeitos medicinais e psicotrópicos^G da

Cannabis não passaram completamente despercebidos. O filósofo grego Demócrito, contemporâneo de Heródoto, relatou que “a maconha era bebida ocasionalmente, misturada com mirra e vinho para produzir um estado visionário”. É tentador especular que o interesse de Demócrito por esse tipo de alteração da percepção não era mera curiosidade, já que algumas das suas mais importantes contribuições para a filosofia derivam exatamente de seu reconhecimento de que não se pode extrair a verdade absoluta do conhecimento adquirido a partir dos sentidos, como visão, audição e paladar, pois a percepção sensorial representa uma experiência exclusiva do indivíduo e é, portanto, variável e subjetiva. Cerca de 500 anos depois (70 d.C.), quando Plutarco já havia feito seu relato sobre o uso da *Cannabis* pelos trácios, um médico grego chamado Dioscorides entraria para a história da medicina européia ao compilar a primeira grande farmacopéia daquele continente, a *Materia Medica*. Tudo que ele tinha a dizer sobre a *Cannabis*, contudo, é que, além de ser ótima fonte de fibras para a produção de cordas, o óleo de suas sementes era útil no tratamento de dor de ouvido. Não há praticamente nenhuma outra referência clara à *Cannabis* nos antigos textos gregos.

Com os romanos a história não foi diferente. Embora dominassem a Trácia, parte da Cítia e todo o sul do Mar

Negro no auge de seu império, por volta de 100 a.C., os romanos jamais incorporaram a maconha de forma relevante à sua cultura, fazendo pouquíssimas citações a ela em seus textos. De novo, porém, não se pode dizer que as propriedades da planta fossem completamente ignoradas pela elite do Império. Por exemplo, Galeno (129-216 d.C.), um dos mais formidáveis médicos da história, escreveu por volta do ano 200 d.C. que havia o costume no sul de Roma de usar um doce feito com maconha para promover alegria e animar festas. Plínio (23-79 d.C.), o cientista e historiador romano, escrevendo sobre a “folha do riso” da Cítia, mencionou que a planta servia para tratar gota e que seu óleo era usado para extrair vermes e insetos de dentro do ouvido. Além desses dois relatos, não se sabe de mais nada realmente relevante que tenha sido escrito pelos romanos sobre aspectos da *Cannabis* que não estivessem relacionados à qualidade superior de suas fibras.

Foi no Oriente que os diferentes efeitos da *Cannabis* foram mais explorados. De acordo com o próprio Heródoto, em uma outra passagem de seu livro *História*, existia um costume similar ao dos Citas em tribos que viviam às margens do Rio Aras, que corre pela região ao sul do Mar Negro que hoje inclui Turquia, Armênia, Irã e Azerbaijão: “Dizem que eles descobriram uma planta cujo fruto

deitam ao fogo, em torno do qual se reúnem para aspirar-lhe os vapores. Esse vapor embriaga-os, como o vinho aos gregos; e, quanto mais frutos atiram ao fogo, mais se embriagam, até o momento em que se levantam e se põem todos a cantar e dançar.” Não se pode precisar a que tribo exatamente essa passagem se refere, mas sabe-se, por outros documentos, que a maconha e suas propriedades especiais já eram conhecidas de diversas culturas que povoavam essa região. Por exemplo, o uso médico e religioso da maconha sob a forma de uma bebida chamada *bhanga*, já fazia parte da cultura dos persas na época de Heródoto. Isso está bem documentado nos livros que compõe o *Zend-Avesta*, a obra sagrada escrita pelo profeta persa Zoroastro por volta do século VII a.C. Um destes livros, o *Vendidad*, “Lei contra demônios”, explica que a *bhanga* teria a capacidade de revelar aos mortais os mais altos mistérios. A antiga medicina persa teve o mérito de estabelecer com clareza a noção dos efeitos bifásicos da maconha, mencionando que, quando doses altas são usadas, os efeitos estimulantes iniciais, tais como euforia, estímulo da imaginação, aumento do apetite e da libido, podem ser gradualmente substituídos por melancolia, perda de peso, e perda de apetite sexual, sobretudo quando a droga é abusada por um longo período. É provável que

os persas tenham conhecido a maconha, ou *konoba*, como a chamavam, pelos indianos, de quem teriam emprestado o termo *bhanga*.

Também na região da antiga Mesopotâmia a maconha já era empregada por suas propriedades farmacológicas muito antes da era cristã. Os assírios, por exemplo, usavam incensos contendo maconha pelo menos desde o século VIII a.C. Há também documentos arqueológicos indicando que usavam maconha para desfazer feitiços e para o tratamento de inchaços, ferimentos, depressão, impotência, artrite, cálculo renal e enxaqueca menstrual. Entre esses documentos, os mais importantes fazem parte de uma série de tabletas de argila encontrados na região da Babilônia e datados do século VII a.C., os quais contêm receitas milenares herdadas de sacerdotes sumérios. Esses tabletas integravam a Biblioteca Real do rei Assurbanípal e incluem uma coleção chamada “Quando o Cérebro de um Homem Contém Fogo”, com prescrições médicas e encantamentos para curar os diversos males relacionados à cabeça, sobretudo inflamações e inchaços. Uma curiosa receita para combater uma moléstia causada pela presença da “mão de um fantasma” nas têmperas contém os seguintes ingredientes: raiz de acácia extraída de um túmulo, pó de chifre direito de boi, pó de chifre es-

quendo de cabra prena, semente de tamarindo, semente de louro e maconha. Esta mistura deveria ser aplicada na forma de bandagem nas têmporas do doente. Uma outra receita com ervas, mel das montanhas, cerveja e maconha, deveria ser posta a descansar sob as estrelas e ser bebida antes do amanhecer para tratar ferimentos e inchaços. Os assírios usavam diferentes termos para se referir à *Cannabis*. *Qunnabu*, por exemplo, era especificamente empregado quando a planta era usada em rituais religiosos. Alguns historiadores postularam que este nome seria a origem ling stica da palavra persa *konaba*, e da palavra *kannabis*, utilizada pelos gregos e que eventualmente originou o termo moderno *Cannabis*.

Entretanto, de acordo com a pesquisa da antropóloga e lingüista polonesa Sula Benet, essas palavras são mais provavelmente originadas do termo composto “*kaneh-bosm*”, que designa uma planta de uso ritualístico que aparece em diversas passagens do *Tanakh*, a versão original dos textos hebraicos que correspondem ao Velho Testamento. Em uma dessas passagens, *kaneh-bosm* aparece como um dos ingredientes de um óleo de un o sagrado que Deus instrui Moisés a produzir ( xodo, 30:23). O termo vem sendo erroneamente traduzido no antigo testamento como sendo c lamo. Entretanto, segundo os

lingüistas e historiadores, o termo *kaneh*, que também pode ser latinizado como *kaneb*, se refere a uma variedade de cana-de-açúcar, enquanto que o termo *bosm*, significa aromático. Então, uma tradução ao pé da letra de *kaneh-bosm* seria algo como “cana aromática”. Segundo Sula Benet, esta seria também a origem do termo aramaico *kannabos* que é um cognato do grego *kannabis*. Considerando a característica fibrosa que o caule da cana-de-açúcar compartilha com o da *Cannabis*, faz bastante sentido que os antigos hebreus tivessem chamado esta última de “cana aromática”. De acordo com o Velho Testamento, o óleo preparado por Moisés deveria ser estritamente reservado para ungir objetos sagrados e o corpo dos sacerdotes durante cerimônias de adoração a Jeová, mas outras passagens sugerem o uso de preparações semelhantes para finalidades medicinais. A tese de Sula Benet sofreu resistência, sobretudo de religiosos, desde que foi publicada em 1936, mas ganhou novo fôlego a partir de 1993, quando arqueólogos israelenses anunciaram, na prestigiosa revista *Nature*, o achado de uma tumba datada de 400 d.C. onde vestígios carbonizados de maconha foram encontrados sobre a região pélvica do corpo de uma adolescente no estágio final da gravidez. A tumba é parte de um mausoléu familiar intacto escavado perto de

Jerusalém e indica que o uso de maconha para finalidades medicinais e/ou religiosas fazia parte das tradições daquela região. De acordo com os estudiosos, o *Tanakh* teria sido composto entre os séculos VII e V a.C., período em que Jerusalém foi seqüencialmente tomada por assírios e persas, favorecendo o intercâmbio lingüístico e de costumes com os hebreus.

De fato, é bem possível que os hebreus já soubessem da existência da maconha antes mesmo de sua fuga do Egito, tendo em conta que historiadores acreditam que o êxodo descrito no velho testamento possa ter ocorrido durante ou pouco antes do reinado do faraó Ramsés II (1195-1164 a.C.), o qual provavelmente conhecia muito bem os efeitos da maconha, conforme se pôde constatar pela grande presença de canabinóides nos cabelos de sua múmia. De fato, há bons indícios de que a maconha e seu uso medicinal já eram do conhecimento dos egípcios pelo menos quatro séculos antes de Ramsés II. O Papiro de Ebers, que é o segundo documento médico original mais antigo do mundo (1550 a.C.), refere-se a uma planta cujo hieróglifo foi latinizado como *shemshemet*, e que, segundo o documento, se prestava tanto como medicamento quanto como fonte de fibras, sugerindo que se tratava de maconha. Esta planta era administrada oralmente, co-

mo enema, na forma de colírio ou em bandagens, e era recomendada “tanto para mães quanto para crianças”. Embora neste último caso não fosse explicitado para que finalidade, especula-se que a planta fosse utilizada para facilitar o trabalho de parto. Em outras referências à planta encontradas no Papiro de Berlim (1300-1200 a.C.), a aplicação intravaginal de *shemshemet* moída com mel de abelha sugere seu uso como anti-séptico.

Em nenhuma outra civilização a maconha teve um prestígio religioso e medicinal tão expressivo quanto na Índia. De acordo com o *Vedas*, o conjunto de textos que compõem as bases filosóficas do Hinduísmo, os deuses teriam mandado a maconha ao homem para que este pudesse alcançar mais coragem, libido e prazer. Uma fábula conta que, em um dia ensolarado, Shiva, o deus mais importante do Hinduísmo, estava aborrecido por causa de um desentendimento com sua família e saiu sozinho para caminhar nos campos, até que resolveu buscar proteção do sol sob a sombra de um majestoso arbusto de maconha. Curioso a respeito da planta que lhe dera abrigo, Shiva comeu de suas folhas e se sentiu tão revigorado que adotou a planta como sua favorita.

Tradicionalmente, existem três formas distintas de preparo e consumo da maconha na Índia. Charas, equiva-

lente ao haxixe, é o nome dado aos aglomerados formados praticamente de resina pura extraída das inflorescências das plantas femininas antes de sua polinização. Ganja é a denominação dada à preparação feita com as inflorescências e brotos ricos em resina colhidos do topo dos arbustos femininos. Estas partes são misturadas e compactadas para um breve período de secagem e maturação, durante o qual reações químicas espontâneas potencializam as propriedades psicoativas da droga. Maconha, jamba, sinsemilla e marijuana são algumas das denominações dadas a preparações semelhantes feitas no Brasil e outros países do continente americano. A charas, assim como o haxixe, é normalmente misturada com tabaco ou folhas de maconha para ser fumada. Ganja e maconha são fumadas puras ou consumidas como chá. Nos países ocidentais, a maconha também é consumida adicionada a bolos ou biscoitos. Na Índia, as folhas da maconha, que possuem menores teores de princípios ativos, são socadas com uma mistura de iguarias para produzir o *bhang*, uma preparação mais suave, tradicionalmente consumida naquele país na forma de balinhas doces (*maa-jun*), ou no preparo de chás e outras bebidas não-alcóolicas. A alusão mais antiga às propriedades psicotrópicas do *bhang* aparece no *Atharva Veda* (Ciência dos Encantamentos),

escrito entre 2000 e 1400 a.C. Neste livro se reconhece a propriedade que a maconha tem de aliviar a ansiedade⁶. O *Vedas* também se refere à maconha, uma das cinco ervas sagradas do Hinduísmo, como sendo uma fonte de alegria, regozijo e liberdade.

Apesar da admiração religiosa pela maconha, os indianos também souberam reconhecer desde muito cedo as propriedades medicinais e os problemas de saúde associados ao seu uso abusivo. Sushruta, um médico-cirurgião do século VI a.C., escreveu uma obra clássica da medicina indiana antiga, o *Sushruta Samhita*, no qual menciona que a maconha estimula o apetite, a digestão e a libido, além de ser diurético e inibir a produção de muco nas vias respiratórias. No contexto da tradição da medicina indiana, a noção de desobstrução e facilitação do movimento dos fluidos estendia-se também ao funcionamento da mente, onde tais propriedades serviriam para facilitar o fluxo das idéias, aumentando a imaginação. Por outro lado, o *Sushruta Samhita* também menciona que o uso excessivo e prolongado da maconha pode gerar os efeitos opostos da maior parte de seus benefícios, incluindo perda de apetite e de peso, melancolia, perda de memória, sedação e impotência sexual.

O valor cultural e o respeito que a maconha conquistou na Índia só encontram paralelo no planalto Tibeta-

no, uma das poucas regiões onde ainda se encontram grandes quantidades de maconha em seu estado silvestre (embora seu cultivo também seja uma longa tradição no Tibete e sobretudo no Nepal, onde maconha é oferecida como remédio até para o gado). Diz uma lenda da corrente mahayana do Budismo tibetano, que Siddhartha Gautama, a primeira encarnação de Buda, se alimentou exclusivamente de sementes de maconha, uma por dia, durante os seis anos de preparação que precederam sua chegada ao Nirvana. Já na tradição do Budismo Tântrico, da qual o Dalai Lama é o monge superior, a maconha é utilizada para facilitar a meditação e potencializar as percepções sensoriais envolvidas em cada aspecto das cerimônias tântricas, que podem ou não incluir o ato sexual. Nos ritos sexuais, uma boa quantidade de *bhang* é ingerida com antecedência, de forma que os efeitos potencializadores dos sentidos coincidam com o auge da prolongada cerimônia sexual, cujo objetivo final é o de alcançar a comunhão espiritual com a deusa Kali. Assim como na Índia, a maconha também é usada tradicionalmente no Tibete e no Nepal como droga recreativa e medicinal, sobretudo no tratamento de ulcerações e feridas de difícil cicatrização, como estimulante sexual, contra o reumatismo e inflamações de ouvido, e como

agente anticonvulsivo^G e antiespasmódico^G em casos de epilepsia e tétano.

Parece ser um mistério o fato de que até o século XIX, os europeus, sobretudo os ocidentais, conhecessem da *Cannabis* apenas sua fibra e seu óleo. Mas isto pode ter uma explicação biológica. Acontece que quando a *Cannabis* cresce em clima quente e seco, ou no clima seco das grandes altitudes, frio mas com abundância de sol, maior quantidade de resina é produzida para prevenir a perda de água. Em contrapartida, a produção de fibras é inferior. Isto ajuda a explicar por que nos países temperados e úmidos da Europa pouco se soubesse sobre as propriedades farmacológicas da *Cannabis*, já que o clima favorecia a produção de fibras, mas não de resina. Ao contrário dos europeus, aqueles que viviam em regiões mais ensolaradas tinham a opção de escolher se as plantas seriam destinadas à produção de fibras ou à produção de resina, bastando para tanto escolher o quão próximo elas seriam plantadas umas das outras, de forma a regular a quantidade de sombra que recebiam. Esse era o caso da Índia que, numa época em que o conhecimento dos remédios era incipiente, tornou-se um populoso centro produtor e consumidor de maconha, beneficiando-se de suas propriedades médicas. Foi somente por consequência da ocupação britânica da

Índia, já no século XIX, que a Europa veio a tomar contato com as propriedades medicinais da maconha.

O médico irlandês William Brook O'Shaughnessy aprendeu sobre a maconha com os médicos indianos enquanto esteve a serviço do império Britânico durante a ocupação da Índia, impressionando-se bastante com a efetividade de seu uso no tratamento de reumatismo e das convulsões causadas por tétano e raiva. Na mesma época, em uma viagem à Índia acompanhando um paciente, o psiquiatra francês Jacques Moreau vislumbrou a possibilidade de aplicação da maconha no tratamento de distúrbios mentais. Quando O'Shaughnessy e Moreau retornaram e divulgaram aquilo que haviam aprendido, o impacto foi muito grande na medicina europeia, que não conhecia ainda nenhum tratamento tão eficaz para os sintomas de doenças infecciosas como raiva, tétano e cólera. Por outro lado, os resultados que Moreau obteve usando maconha no tratamento de distúrbios psiquiátricos não foram tão consistentes. Isto não reduziu o entusiasmo da medicina ocidental com a planta, cujo uso se espalhou pela Europa e Estados Unidos de tal forma que, já nas primeiras décadas do século XX, dezenas de remédios à base de maconha estavam sendo produzidas pelos mais importantes laboratórios farmacêuticos, sendo recomendados pelos médicos para os mais variados pro-

blemas, incluindo: enxaqueca, dor de dente, cólicas menstruais, hemorragia menstrual e pós-parto, risco de aborto, úlcera gástrica, indigestão, inflamação crônica, reumatismo, eczema, estímulo do apetite e tratamento de anorexia decorrente de doenças exaustivas, disenteria, insônia, depressão, ansiedade, *delirium tremens* (crise de abstinência de álcool), epilepsia, convulsões e espasmos causados por tétano e raiva, febre alta, tremor senil, tumores cerebrais, tiques nervosos, neuralgia, vertigem, tosse, formigamento e dormência causados por gota, bócio, palpitação cardíaca, frigidez feminina e impotência sexual.

Paralelamente, contudo, desenvolviam-se vacinas e antibióticos contra doenças infecciosas, além de novos remédios com indicações mais específicas, que passaram a ser de maior interesse para a indústria farmacêutica do que aqueles com efeitos múltiplos, como os que continham extrato de maconha. Por outro lado, como não se sabia quais componentes químicos eram responsáveis pelos efeitos medicinais da maconha, não era possível a produção de extratos contendo concentrações padronizadas de princípios ativos, inviabilizando a determinação consistente da dosagem adequada a cada caso, como requer a medicina moderna. Nos Estados Unidos, o declínio do uso médico da maconha se deu sobretudo a partir de 1939, quando as

autoridades norte-americanas impuseram taxas de valores proibitivos para médicos que prescrevessem remédios contendo *Cannabis*. Finalmente, em 1941, a maconha saía oficialmente das páginas da farmacopéia norte-americana para figurar nas páginas policiais daquele país. Desde então, o uso e abuso da maconha pelos norte-americanos como droga recreativa ou como forma de automedicação, multiplicou-se de maneira extraordinária. Em 1967, 5% dos norte-americanos já tinham experimentado maconha pelo menos uma vez em sua vida. No início dos anos 1970, o uso da maconha foi consagrado como símbolo do pacifismo *hippie* e da defesa das liberdades individuais, estabelecendo-se a partir de então como um ícone da cultura *pop* norte-americana. Em 1980, nada menos do que 68% dos norte-americanos já haviam experimentado a maconha ao menos uma vez. A pesquisa científica neste período orientou-se para o entendimento dos mecanismos envolvidos na motivação do uso recreativo e na compreensão dos problemas associados ao uso abusivo da droga. O interesse médico e científico pela maconha e seus derivados retorna de forma pungente a partir dos anos 1990, com a descoberta do sistema endocanabinóide.

A história da maconha no Brasil

Acredita-se que a maconha tenha sido trazida da África para o Brasil em navios negreiros, razão pela qual esta planta era inicialmente conhecida como “fumo de Angola” ou pelos nomes africanos djamba, liamba e pango. Desde o início o uso da maconha esteve tão intrinsecamente conectado à trajetória dos escravos negros e seus descendentes no Brasil que, segundo o sociólogo Gilberto Freyre, tal costume eventualmente passou a representar uma verdadeira forma de resistência da cultura africana no Brasil. Rapidamente, contudo, o cultivo e o uso da maconha disseminaram-se também entre populações indígenas, pescadores, camponeses e trabalhadores livres das camadas sociais mais pobres do meio urbano. Em sua obra “Nordeste”, Freyre salienta a antiguidade do estabelecimento do cultivo da maconha na agricultura tradicional doméstica nas regiões ribeirinhas e sertanejas do Nordeste brasileiro. Os pescadores apreciavam suas propriedades psicotrópicas que ajudavam a preencher o longo e laborioso tempo que passavam em alto-mar. Escravos e camponeses usavam-na socialmente no final do dia de trabalho, quando se reuniam de forma quase ritualística para relaxar em rodas de fumo. As propriedades medici-

nais da maconha também eram amplamente difundidas e exploradas por curandeiros e populares, enquanto que seu uso religioso era mais restrito a alguns cultos afro-brasileiros, onde a planta era fumada, sobretudo por iniciantes, para facilitar o transe místico.

Segundo o historiador alemão Matthias Assunção, ao contrário do tabaco, que era considerado um estimulante útil pelos colonizadores europeus, o efeito relaxante da maconha não era visto com bons olhos por patrões e senhores de escravos. De fato, o uso da maconha passou a ser combatido como vício pela elite econômica e social justamente devido ao temor que tinham de que tal droga pudesse levar à indolência e à “brutalização” das classes fornecedoras de mão de obra. Além disso, como vem enfatizando o antropólogo paulista Edward MacRae, da mesma forma que ocorreu com o candomblé e a capoeira, o uso da maconha também sofreu perseguição de cunho fortemente racista, e sua proibição eventualmente passou a servir de pretexto para a opressão de indivíduos de origem africana que, sobretudo após a abolição da escravatura, eram vistos pelos brancos como uma parcela perigosa da população. Foi sob esse conjunto de influências que a repressão à maconha surgiu de forma gradativa a partir de alguns municípios brasileiros, começando pelo Rio

de Janeiro, em 1830, e seguida, décadas depois, por São Luis do Maranhão, em 1866. Inicialmente regionalizada, essa proibição centrava-se na punição, com alguns dias de prisão, do uso em público da maconha, fato que refletia a impossibilidade virtual de se reprimir também o uso privado de um costume que era tão difundido e profundamente enraizado entre os negros. Após a proclamação da República, a repressão tornou-se progressivamente mais dura e generalizada, embora o primeiro código penal republicano do Brasil, publicado em 1890, ainda não fizesse nenhuma menção à maconha, que permaneceu sendo comercializada livremente como remédio na forma de *cigarros índios* (cigarros indianos) em bares e tabacarias das grandes cidades até 1917, ou com receita médica até o final dos anos 1930. Em sintonia com boa parte do ocidente, a maconha foi definitivamente criminalizada no Brasil em 25 de novembro de 1938, por determinação do Decreto-lei número 891, que regulava o controle do uso de substâncias narcóticas no Brasil, colocando a maconha na mesma categoria legal da cocaína e do ópio — a despeito da inadequação desta classificação aos conceitos adotados pela Organização Mundial de Saúde, que definem narcóticos como substâncias que causam dependência fisiológica (ver capítulo 4). Conseqüentemente, a

maconha atravessou as décadas que se seguiram sendo vista e tratada como a marca registrada da marginalidade e da malandragem no Brasil. A partir do início dos anos 1970, contudo, as modificações comportamentais trazidas pela contracultura popularizaram a maconha também entre estudantes secundaristas, universitários, intelectuais, surfistas, naturalistas, anarquistas, pacifistas, músicos e artistas em geral. Atualmente, embora o uso de maconha no Brasil continue sendo um crime do mesmo *status* que tem o uso de cocaína e de heroína, as penas para o porte de drogas em geral foram abrandadas. Desde 23 de agosto de 2006, quando foi sancionada a lei número 11.343, o crime de porte e produção de drogas para uso pessoal deixou de ser punido com penas privativas de liberdade, que foram substituídas por: I — advertência sobre os efeitos das drogas; II — prestação de serviços à comunidade; e III — medida educativa de comparecimento a programa ou curso educativo. Por outro lado, penas reclusivas mais duras foram estabelecidas para traficantes de drogas, as quais são vagamente definidas pela lei como “as substâncias ou os produtos capazes de causar dependência”.

De acordo com o relatório divulgado em 2007 pela ONU, o mundo produzia em 2005 cerca de 42.000 tonela-

das de maconha por ano, destas, 22% foram produzidas na Ásia, 23% na América do Norte, 23% na América do Sul e 26% na África. O Brasil está entre os maiores produtores da América do Sul, ficando atrás somente do Paraguai e da Colômbia. Apesar disto, o Brasil depende da maconha importada, sobretudo do Paraguai, para suprir sua demanda interna. Estima-se que alguns milhões de brasileiros, cerca de 7% da população, já tenham experimentado maconha. Uma pesquisa realizada em 2004 pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), com estudantes dos ensinos fundamental e médio das 27 capitais brasileiras, mostrou que 22% desses jovens já fizeram uso de algum tipo de droga, sendo que 5,9% do total já haviam experimentado maconha pelo menos uma vez na vida. Em 2001, em outro estudo coordenado pelo proeminente pesquisador brasileiro Elisaldo Carlini, verificou-se que 3,5% dos jovens brasileiros na faixa etária de 12 a 17 anos já haviam feito uso da maconha. As regiões do Brasil que apresentaram as maiores porcentagens de uso entre esses jovens foram a Sul com 8,5% e a Sudeste com 6,6%. Por outro lado, menos de 1% dos jovens brasileiros dessa faixa etária evoluíram para o uso freqüente ou pesado da maconha (definidos como seis vezes ou mais por mês, e 20 vezes ou mais

por mês, respectivamente). Dos adolescentes brasileiros na faixa de 15 a 16 anos, apenas 7,5% já haviam experimentado maconha, um número relativamente pequeno se comparado aos da França e Reino Unido, 38%; Estados Unidos, 35,1%; Bélgica, 32%; Espanha, 30%; Holanda 28%; Itália e Alemanha 27%.

O Brasil tem tradição na pesquisa sobre a maconha e o sistema endocanabinóide graças aos estudos pioneiros de José Ribeiro do Valle e à fundamental contribuição de Elisaldo Carlini (Universidade Federal de São Paulo/Unifesp). Esta tradição vem sendo mantida e ampliada por pesquisadores como Reinaldo Takahashi (Universidade Federal de Santa Catarina/UFSC), Orlando Bueno (Unifesp), Sérgio Tufik (Unifesp), Ester Nakamura Palacios (Universidade Federal do Espírito Santo/UFES), Daniela Barros (Fundação Universidade Federal do Rio Grande/FURG), José Alexandre Crippa (Universidade de São Paulo/USP-Ribeirão Preto), Antonio Zuardi (USP-Ribeirão Preto), Jaime Hallak (USP-Ribeirão Preto) e Fabrício Pamplona (UFSC). Esses e outros cientistas brasileiros têm se dedicado, sobretudo, a questões relativas ao fenômeno da tolerância, às interações farmacológicas dos canabinóides com outras drogas, e aos efeitos dos canabinóides no aprendizado e memória.

2

O sistema endocanabinóide

Receptores de canabinóides

EM 1964 O PESQUISADOR ISRAELENSE RAPHAEL Mechoulam isolou da maconha o composto oleoso Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). Para testar os efeitos deste canabinóide em humanos, Mechoulam preparou um bolo recheado com THC e o serviu a dez amigos. Em entrevista recente ao jornal *Folha de São Paulo*, o próprio cientista descreveu os resultados: “Quando o efeito aparece, é definitivamente o barato, mas depende da pessoa. Dentre os que comeram do bolo, alguns simplesmente ficaram falan-

do sem parar. Outros — minha mulher, por exemplo — apenas sentaram-se numa poltrona e ficaram sonhando bons sonhos. Outros diziam “não sinto nada” e, de repente, começavam a rir.” Mechoulam contou ainda que apenas uma jovem apresentou sintomas passageiros de ansiedade. Como resultado deste lanche histórico, ficou demonstrado de forma cabal que o THC era capaz de reproduzir por si só os principais efeitos da maconha, abrindo assim o caminho para seu uso em pesquisas que levaram à descoberta de moléculas receptoras aos quais o THC se liga, tanto no cérebro (receptor CB1) quanto nos diversos sistemas periféricos do organismo (receptor CB2). Receptores^G são proteínas^G que possibilitam a interação de substâncias sinalizadoras vindas de fora da célula (p.ex. neurotransmissores^G e hormônios) com moléculas presentes no interior das células. Quando THC ou outros canabinóides ativam esses receptores, uma proteína intracelular^G chamada “G” inicia uma *cascata de reações bioquímicas*^G que resulta na diminuição do envio de informações deste neurônio para outros.

Neurônios se comunicam entre si por meio de estruturas especializadas da membrana, as sinapses^G. É na estreita fenda sináptica que um neurotransmissor é liberado pelo neurônio pré-sináptico para ativar receptores es-

pecíficos presentes no neurônio pós-sináptico. Neurônios podem ser excitatórios ou inibitórios, dependendo do tipo de neurotransmissor que produzam e da interação deste neurotransmissor com seus receptores específicos. As informações são transmitidas de neurônio para neurônio quando as sinapses são excitatórias. Por outro lado, esse fluxo pode ser diminuído ou interrompido pela influência de sinapses inibitórias. De forma geral, cada neurônio recebe milhares de sinapses, tanto excitatórias quanto inibitórias. A maior parte dessas sinapses se concentra no próprio corpo neuronal ou em ramificações do corpo neuronal chamadas dendritos. Por outro lado, por meio de longos prolongamentos chamados axônios, os neurônios podem fazer sinapses em outros neurônios. A maioria dos neurônios excitatórios, quando ativados, libera o neurotransmissor glutamato em suas sinapses, enquanto que a maioria dos neurônios inibitórios libera o neurotransmissor ácido gama-amino butírico (GABA) (figura 1).

A face interna dos neurônios é eletricamente mais negativa que a face externa. Quando glutamato se liga aos seus receptores pós-sinápticos, que são canais extremamente pequenos, estes se abrem e íons^G de sódio carregados positivamente são atraídos do espaço extracelular^G para interior da célula. Isso torna o lado interno da

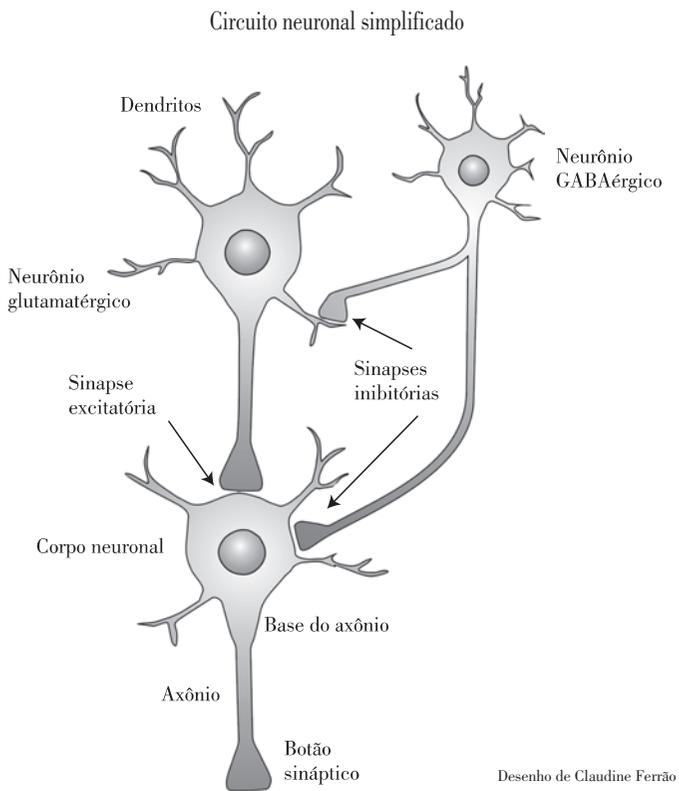


Figura 1. Note a distinção entre neurônio excitatório e neurônio inibitório.

membrana menos negativo nas proximidades de onde os canais foram abertos. Ou seja, a diferença de potencial elétrico (voltagem) entre o lado intracelular e o extracelular diminui de forma localizada. O somatório do efeito das várias sinapses excitatórias que o neurônio recebe nos dendritos e no corpo celular, torna sua carga total menos negativa. Nesse caso, diz-se que o neurônio foi despolarizado. Quando essa despolarização atinge um determinado valor, canais de sódio que são sensíveis à voltagem detectam essa mudança e se abrem na base do axônio. Canais desse tipo distribuem-se ao longo de todo o axônio, de modo que, à medida que as cargas positivas entram na base do axônio, os canais vizinhos vão se abrindo seqüencialmente, num processo de reação em cadeia que propaga as mudanças de carga elétrica até o terminal sináptico que fica na ponta do axônio. Esse processo é chamado *potencial de ação*. Quando as cargas positivas chegam ao final do axônio (terminal), canais de cálcio sensíveis a essa mudança de carga se abrem, permitindo a entrada de cálcio vindo do lado extracelular. Esse cálcio provoca a liberação de moléculas neurotransmissoras, que atuam sobre os receptores da célula pós-sináptica, iniciando um novo ciclo de propagação. Quando GABA é liberado na sinapse, canais per-

meáveis a íons negativos de cloro se abrem, permitindo sua entrada na célula. Isso torna o terminal pós-sináptico mais negativo (hiperpolarizado), o que contribui para tornar o neurônio pós-sináptico mais resistente ao efeito excitatório das sinapses glutamatérgicas que recebe (figura 2).

A cascata de reações bioquímicas intracelulares desencadeadas pela ativação de CB1 por componentes da maconha nos neurônios pré-sinápticos gera dois efeitos imediatos que bloqueiam a transmissão de informação de um neurônio ao outro de forma transitória. Um desses efeitos é o bloqueio da abertura dos canais de cálcio em resposta à chegada do potencial de ação no terminal pré-sináptico, impedindo a liberação de neurotransmissor. Outro efeito imediato, que dificulta a propagação do potencial de ação até o terminal, é a abertura de canais que permitem a saída de íons positivos de potássio, que são muito mais abundantes no interior da célula. Essa saída de cargas positivas neutraliza o efeito elétrico da entrada de sódio, suprimindo o potencial de ação (figura 3). A ativação de CB1 pode também causar um processo duradouro de inibição de transmissão sináptica, a “*depressão de longa duração*”, um mecanismo que pode se manifestar tanto no sítio pré-sináptico quanto no pós-sináptico.

Sinapses

Desenho de Claudine Ferrão

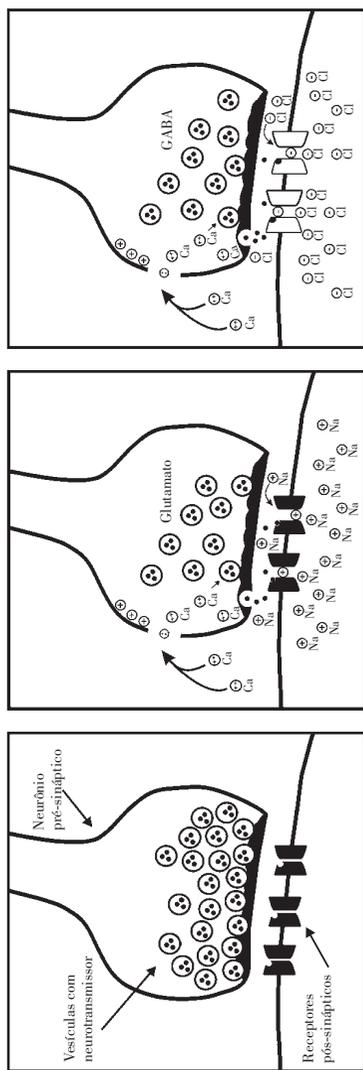


Figura 2. A: neurotransmissores são armazenados dentro de vesículas no botão pré-sináptico. Do lado pós-sináptico, receptores permanecem em estado desativado (fechado) enquanto não houver liberação de neurotransmissores na fenda sináptica. B e C: representam uma sinapse glutamatérgica e uma GABAérgica, respectivamente. Com a chegada das cargas positivas trazidas pelo potencial de ação (+), canais sensíveis a essa mudança local de voltagem se abrem, permitindo a entrada de íons de cálcio (Ca^{++}). Esses íons reagem com proteínas da superfície das vesículas, estimulando a fusão destas com a membrana plasmática, de tal forma que as vesículas se integram à membrana, expõem seu lado interno na face extracelular, e liberam os neurotransmissores na fenda sináptica. Os neurotransmissores glutamato e GABA se ligam a sítios específicos na estrutura de seus respectivos receptores. Os receptores de glutamato se abrem permitindo a entrada de íons positivamente carregados de sódio (Na^+), enquanto que os receptores de GABA se abrem permitindo a entrada de íons negativamente carregados de cloro (Cl^-).

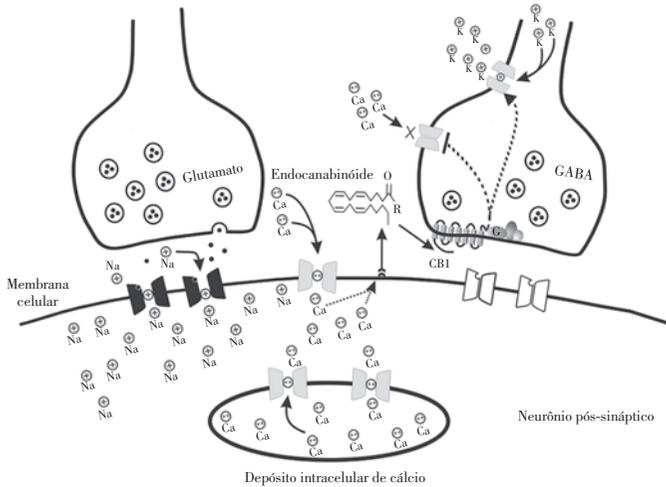


Figura 3. Exemplo de regulação retrógrada de atividade sináptica mediada por endocanabinóides. Em alguns circuitos, tais como no hipocampo, a despolarização pós-sináptica causada pela atividade de sinapses glutamatergicas leva à supressão da atividade de sinapses GABAérgicas recebidas pelo mesmo neurônio. Este mecanismo é denominado “supressão de inibição induzida por despolarização”, e é mediado por endocanabinóides. Nos neurônios pós-sinápticos, a despolarização estimula a abertura de canais de cálcio na membrana celular e na membrana de compartimentos intracelulares que armazenam este íon. A elevação intracelular da concentração de cálcio (Ca^{++}) estimula a síntese de endocanabinóides a partir de componentes da própria membrana celular. Os endocanabinóides produzidos desta forma se difundem até o terminal pré-sináptico GABAérgico, onde se ligam e ativam receptores CB1. Uma vez ativados, os receptores desencadeiam reações bioquímicas que levam à inibição da liberação de GABA. Esta cascata de reações tem início com a liberação da proteína G acoplada ao receptor CB1 e acaba por bloquear a abertura de canais de cálcio em resposta à chegada de um potencial de ação. Outro resultado da ativação dos receptores CB1 é a abertura de canais de potássio (K^+) que neutralizam o potencial de ação permitindo a saída de cargas positivas carregadas pelo potássio.

Correlação entre os efeitos da maconha e a distribuição anatômica de CB1 e CB2

O cérebro é constituído de diversas estruturas contendo circuitos locais de neurônios que exercem funções mais ou menos especializadas, tais como receber informações auditivas, controlar funções motoras, gerar sensações emocionais etc. Não há necessariamente uma separação espacial bem definida entre alguns desses circuitos, que muitas vezes se definem mais pelos aspectos funcionais que compartilham do que por sua localização no sistema nervoso. As funções exercidas pelo cérebro geralmente representam o resultado do fluxo de informações tanto dentro quanto entre os circuitos. Entretanto, em muitos casos é possível associar a presença de receptores CB1 em um determinado circuito a algum efeito específico da maconha. A descoberta de receptores específicos para canabinóides no cérebro foi de extrema importância, porque permitiu que cientistas localizassem no cérebro os circuitos nos quais a maconha exerce sua ação farmacológica (figura 4). A descoberta possibilitou também o estudo científico da função desses receptores em cada circuito.

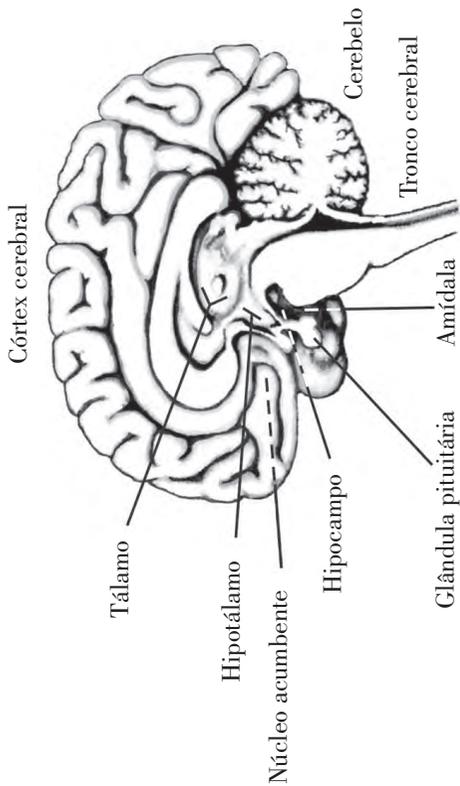


Figura 4. Principais estruturas cerebrais onde são encontrados receptores de canabinóide do tipo CB1.

Adaptação de Claudine Ferrão baseada em ilustrações de Frank Netter para "Netter's Atlas of Human Neuroscience" [David Felton e Ralph Józefowicz (2003), Icon Learning Systems, Teterboro, New Jersey].

Receptores CBI foram encontrados em neurônios envolvidos na transmissão e processamento de estímulos dolorosos localizadas em diversos órgãos do corpo, bem como na medula espinhal, e no encéfalo. A ativação destes receptores reduz a transmissão dos sinais de dor vindos de terminais nervosos periféricos, impedindo que essas informações cheguem aos circuitos cerebrais responsáveis pela sensação da dor, entre eles, a região do cérebro denominada substância periaquedutal cinzenta. A ativação de CBI diretamente nesses circuitos impede a percepção da dor mesmo que os sinais periféricos fluam normalmente. A presença de CBI nos vários estágios de processamento da informação dolorosa é, portanto, coerente com os efeitos analgésicos da maconha. A presença de CBI no tronco cerebral, região do encéfalo que contém circuitos envolvidos no controle dos movimentos gástricos, dos batimentos cardíacos, da pressão sanguínea e da resposta ao estresse, certamente contribui para o estabelecimento dos efeitos da maconha sobre o sistema cardiovascular, sobre a digestão e sobre a saciedade. A redução da atividade motora causada pela maconha pode ser entendida como uma consequência da ação de THC num conjunto de circuitos cerebrais chamados núcleos da base, assim como pela presença de CBI no cere-

belo, que atua na coordenação dos movimentos. O núcleo acumbente, onde o receptor CBI é muito abundante, é uma região do cérebro que participa da antecipação e processamento das sensações de prazer e recompensa. Assim, a atuação dos princípios ativos da maconha naquela região pode estar por trás da amplificação dos prazeres que a maconha causa, incluindo o prazer de comer, de rir e o prazer de uma relação afetiva ou sexual. Prazeres que, por sua vez, podem contribuir para os casos de uso abusivo e dependência psicológica da droga.

Na base do cérebro localiza-se o hipotálamo, composto por uma grande quantidade de circuitos interconectados que estão permanentemente monitorando o estado fisiológico e emocional do animal. Com base nesse monitoramento, os circuitos hipotalâmicos realizam um ajuste fino em tempo real das funções fisiológicas de todos os sistemas do corpo, incluindo a resposta imunitária. O hipotálamo também dialoga com regiões mais complexas do cérebro no sentido de estabelecer ou ajustar comportamentos que otimizem as condições fisiológicas no curto e no longo prazos. Por exemplo, se há falta de energia, o animal deve sentir fome e sair em busca de alimento, até que os níveis energéticos retornem ao normal. O hipotálamo controla o equilíbrio hormonal, o equilíbrio ener-

gético (apetite, saciedade e metabolismo), o balanço de sais, fluidos e pressão sanguínea, a função reprodutiva e a adaptação a diversas formas de estresse. A presença de CB1 no hipotálamo está relacionada com alterações endócrinas e com o aumento de apetite causado pela maconha. Um outro circuito do cérebro, que atua na preservação da integridade física do animal e permanece em intenso diálogo com o hipotálamo, é a amígdala (não confundir com “amígdala palatina”, um pequeno nódulo de sistema imunitário^G que fica na garganta). A amígdala atua na resposta emocional, na formação de memórias aversivas (negativas) e na percepção de medo e estresse. A presença de CB1 na amígdala é responsável pelo apagamento de memórias traumáticas e isso ajuda a explicar os efeitos relaxantes e a diminuição da ansiedade causada pela maconha. Em algumas pessoas, dependendo da dose e do estado emocional, a ação da maconha sobre a amígdala pode gerar efeitos opostos, como o surgimento transitório de pensamentos paranóicos.

O hipocampo, que é uma das regiões com maior quantidade de CB1, participa do armazenamento de memórias de curto prazo e dos processos iniciais da aprendizagem. A presença de CB1 no hipocampo, assim como no córtex cerebral, está provavelmente relacionada com processos

que requerem reaprendizado, ou seja, substituição de memórias e comportamentos. Em princípio, o efeito da maconha na redução da memória de curto prazo se explicaria por uma ação sobre o hipocampo e sobre o córtex cerebral, que além de armazenar memórias duradouras integra as funções cognitivas, de linguagem, de raciocínio e de percepção sensorial. A presença de CB1 no córtex cerebral é consistente com as alterações na forma de raciocinar e perceber os estímulos recebidos pelos cinco sentidos. Por outro lado, o uso abusivo e crônico da maconha pode gerar déficit reversível de memória, falta de motivação e depressão. Tais efeitos provavelmente envolvem alterações na atividade do hipocampo e do córtex cerebral. O receptor CB1 também é encontrado em neurônios que regulam direta ou indiretamente a liberação e/ou remoção de outros neurotransmissores, como glicina, noradrenalina, acetilcolina, serotonina e dopamina.

Receptores para canabinóides também foram encontrados no sistema nervoso periférico e nos órgãos. Nesse caso a molécula é ligeiramente diferente e se chama CB2. O receptor CB2 está presente, por exemplo, nos vasos sanguíneos, nas células do sistema imunitário e nas células adiposas, onde participa dos efeitos periféricos da maconha na fisiologia e no metabolismo.

Os endocanabinóides

A existência dos receptores CB1 revelou que no próprio cérebro existe um conjunto de mecanismos especificamente desenvolvidos durante a evolução para interagir com substâncias semelhantes aos canabinóides da maconha, mas de origem endógena. A descoberta desses receptores revelou que o sistema nervoso produz suas próprias “maconhas” para serem utilizadas em circunstâncias e locais cerebrais precisamente controlados pelo organismo. Em 1992, William Devane e outros pesquisadores sob a supervisão de Prof. Rafael Mechoulam na Universidade Hebraica de Jerusalém isolaram do cérebro de porco um composto lipídico que se ligava especificamente aos receptores CB1 e que produzia efeitos fisiológicos semelhantes ao THC e outros canabinóides sintéticos. Essa molécula recebe o nome convencional de araquidonoiletanolamida em função de sua estrutura química, mas foi batizada por seus descobridores como anandamida, em referência à palavra *anand*, que em sânscrito significa “êxtase”. A anandamida foi, portanto, o primeiro endocanabinóide identificado. Em 1997, um segundo composto com características semelhantes foi isolado do cérebro de rato, o 2-araquidonoilgli-

cerol, também conhecido como 2-AG. Estudos posteriores demonstraram que a anandamida, embora se ligasse com maior afinidade do que o 2-AG ao CBI, era um ativador apenas parcial deste receptor, assim como o THC, enquanto que 2-AG, embora possuísse menor afinidade pelo receptor, existia no cérebro em concentrações até 170 vezes maiores do que a anandamida e atuava como um ativador (agonista⁶) completo de CBI. Isso sugeriu que, em algumas circunstâncias, a anandamida possa funcionar para substituir o 2-AG nos receptores CBI, fazendo um ajuste fino de sua ativação. Ambos endocanabinóides são derivados de ácido araquidônico e de lipídios (gorduras) que constituem a membrana celular. Ao contrário dos outros neurotransmissores, os endocanabinóides não são armazenados em vesículas para serem liberados nas sinapses. Quando sua síntese é estimulada na membrana plasmática dos neurônios, eles ganham acesso ao espaço extracelular e aos receptores CBI presentes nas membranas de outros neurônios. Uma molécula presente na membrana celular dos neurônios limita a permanência dos endocanabinóides no espaço extracelular, transportando-os de volta ao interior das células, onde são degradados.

No final da década de 1990 e no início dos anos 2000, descobriu-se que, quando neurônios pré-sinápticos do hi-

pocampo liberam glutamato causando a despolarização de neurônios pós-sinápticos, esses últimos respondiam produzindo endocanabinóides que se ligavam a outros neurônios pré-sinápticos inibitórios, interrompendo ou reduzindo a quantidade de GABA que recebiam. Essa forma de controle da atividade sináptica de neurônios inibitórios existe em outros circuitos do cérebro, e foi denominada tecnicamente de “*supressão de inibição induzida por despolarização*”. Nesse processo, os endocanabinóides funcionam como mensageiros retrógrados, já que fazem o caminho oposto ao dos mensageiros normais, ou seja, eles saem do neurônio pós-sináptico para afetarem a atividade de neurônios pré-sinápticos. Descobriu-se que um processo semelhante envolvendo ação retrógrada de endocanabinóides causava a inibição de neurônios glutamatérgicos^G pré-sinápticos. Esse mecanismo foi denominado “*supressão de excitação induzida por despolarização*”.

Além dos receptores pós-sinápticos de glutamato que funcionam como canais que permitem a passagem de íons, existem também receptores aos quais o glutamato se liga para desencadear seqüências de reações bioquímicas intracelulares que culminam na alteração da atividade sináptica. Esses receptores são chamados receptores metabotrópicos^G de glutamato e são normalmente localizados no mesmo

terminal pré-sináptico de onde o glutamato é liberado. Quando grandes quantidades de glutamato são liberadas, esses receptores são ativados para diminuir a atividade pré-sináptica. Em alguns circuitos, a ativação de receptores metabotrópicos de glutamato também causa a liberação de endocanabinóides, contribuindo para o estabelecimento da depressão de longa duração (para mais detalhes, ver capítulo 6).

Regulação hormonal de endocanabinóides no cérebro

A liberação de endocanabinóides no cérebro também é controlada por dois tipos de hormônios produzidos na periferia, glicocorticóides^G e leptina^G, os quais informam ao cérebro o estado nutricional e fisiológico do organismo. Glicocorticóides são uma classe de hormônios produzidos na glândula adrenal (cortisol no homem, corticosterona nos ratos) que, quando elevados, informam ao sistema nervoso central que está em curso uma adaptação do organismo a algum tipo de estresse físico, incluindo hemorragias, grande esforço físico, ferimentos ou falta de nutrientes. A percepção pelo cérebro de risco de dano

físico, a constatação de uma derrota na disputa de um parceiro sexual, conflitos sociais ou a antecipação de tais problemas são formas de estresse psicológico que também causam aumento nos níveis de glicocorticóides.

O outro hormônio envolvido no controle de endocanabinóides no hipotálamo é a leptina, cujos níveis circulantes são reduzidos quando o animal se encontra em jejum. Essa redução funciona como um sinal permissivo para que o sistema nervoso central desencadeie uma série de adaptações que otimizam o uso das reservas endógenas de energia (gordura e glicogênio) e estimulam a busca por alimentos. Os glicocorticóides e a leptina exercem efeitos opostos sobre a síntese de endocanabinóides no hipotálamo, regulando o equilíbrio fisiológico do organismo (homeostase⁶). Os hormônios glicocorticóides causam a liberação retrógrada de endocanabinóides, suprimindo a excitação pré-sináptica sobre neurônios do hipotálamo. Esse mecanismo de controle sináptico foi denominado “*supressão de excitação induzida por glicocorticóides*”. A leptina, por outro lado, quando em níveis elevados, impede que os glicocorticóides estimulem a síntese de endocanabinóides. Essa interação foi demonstrada em circuitos hipotalâmicos envolvidos na regulação da saciedade e dos níveis sanguíneos de diver-

os hormônios, incluindo os próprios glicocorticóides, os hormônios da glândula tireóide e os hormônios vasopressina e oxitocina, que participam da regulação do balanço hídrico e do metabolismo.

O diálogo entre os glicocorticóides e a leptina funciona, portanto, como um mecanismo sensível ao estado nutricional que coordena a regulação dos hormônios que, por sua vez, regulam a homeostase energética^G, o balanço de fluidos^G e a adaptação a diferentes formas de estresse físico e psicológico. Tal coordenação favorece a liberação hipotalâmica de endocanabinóides durante o jejum, o que, em tese, colaboraria para a adaptação ao déficit calórico e ao retardamento da saciedade. Posteriormente demonstrou-se que a oxitocina e hormônio estimulador de melanócito também causam a liberação retrógrada de endocanabinóides no hipotálamo.

A relevância evolutiva do sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide está presente em todos os invertebrados e vertebrados. Nos vertebrados regula funções orgânicas por meio do receptor periférico CB2

e funções neurais através do receptor CB1, que é um dos receptores mais abundantes no cérebro. Estes fatos revelam que do ponto de vista evolutivo o aparecimento do sistema endocanabinóide pode ter sido de extrema importância para o desenvolvimento e viabilidade das espécies. Pode-se dizer que a obtenção de nutrientes, a manutenção da integridade física e do equilíbrio funcional do organismo, bem como a produção de uma prole viável, são as condições mais fundamentais para a preservação da vida. Os animais precisam aprender a encontrar seus alimentos, seus pares de acasalamento e a fugir de predadores e outros perigos. Dependendo das condições ambientais e das demandas do corpo, ajustes funcionais e comportamentais (que requerem reaprendizado) são necessários para aumentar as chances de cumprir com sucesso essas demandas. Para tanto, é imperativo o engajamento coordenado do sistema nervoso central com as funções dos órgãos e o metabolismo. A presença ampla dos receptores de canabinóides no organismo e as evidências de que os endocanabinóides são influenciados por hormônios indicam que o sistema endocanabinóide funciona como um dos principais maestros na orquestração das funções vitais, conforme o contexto em que o organismo se encontra. Isso explica porquê a maconha produz

efeitos tão complexos e indica o fantástico potencial do sistema endocanabinóide como alvo de novos remédios. Mas também fica evidente quão desafiadora é a tarefa de direcionar os efeitos dos remédios para aspectos específicos do funcionamento do sistema endocanabinóide, de forma a utilizá-los seletivamente.

3

A maconha como remédio

APESAR DE SUA MILENAR REPUTAÇÃO MEDICINAL e de sua grande relevância como droga de uso recreativo e religioso, a cerca de duas décadas atrás muitíssimo pouco se sabia sobre os mecanismos de ação da maconha no corpo e no cérebro. Atualmente, os canabinóides estão entre as melhores perspectivas de sucesso no tratamento de diversos males severos para os quais ainda não há tratamento adequado. Além disso, a descoberta dos receptores CB1 e CB2 possibilitou o desenvolvimento de bloqueadores^G do sistema endocanabinóide, alguns dos quais estão chegando ao

mercado como a grande esperança no tratamento da obesidade e síndromes metabólicas. A influência central que o sistema endocanabinóide exerce no organismo explica essa exuberância farmacológica, e garante, em grande estilo, o retorno da maconha aos compêndios médicos.

Cannabis e canabinóides

Cerca de 500 substâncias químicas das mais diversas classes já foram isoladas e identificadas na maconha. A descoberta do THC recebeu especial atenção dos cientistas por ser essa a primeira molécula purificada da planta capaz de reproduzir isoladamente grande parte dos seus efeitos psicológicos e funcionais. Entretanto, cerca de 70 substâncias químicas com características estruturais semelhantes ao THC já foram isoladas desta planta e não são encontradas em nenhuma outra espécie (tabela 1).

A maior parte destes compostos exibe diferentes propriedades farmacológicas de potencial uso medicinal, contribuindo para a complexidade dos efeitos da maconha no cérebro e nas funções dos órgãos (tabela 2). A concentração relativa de cada um depende da linhagem

da planta e das condições de cultivo. Em geral, THC e canabidiol (CBD) são os canabinóides mais abundantes.

Tabela 1. Canabinóides presentes na maconha

Grupo químico	Abreviatura	Número de variantes conhecidas
Δ^9 -Tetrahydrocannabinol	THC	9
Δ^8 -Tetrahydrocannabinol	Δ^8 -THC	2
Canabicromeno	CBC	5
Canabíciclol	CBL	3
Canabidiol	CBD	7
Canabielsoina	CBE	5
Canabigerol	CBG	7
Canabinodiol	CBND	2
Canabinol	CBN	7
Canabitriol	CBT	9
Outros		14
Total		70

Tabela 2. Propriedades farmacológicas dos
canabinóides presentes na maconha

Bioatividade ^G	THC	Δ^9 -THC	CBC	CBD	CBG	CBN
Psicotrópico	√	√				
Ansiolítico ^G	√			√		
Imunossupressor ^G	√			√		
Antiinflamatório ^G	√		√	√	√	√
Bactericida ^G			√			
Fungicida ^G			√			
Antiviral ^G	√					
Hipotensor ^G	√		√			
Broncodilatador ^G		√				
Neuroprotetor ^G	√			√		
Estimulador do apetite	√					
Antiemético ^G	√	√		√		
Analgésico ^G	√			√		
Sedativo ^G	√		√	√	√	
Anticonvulsivo ^G	√			√	√	
Antitumorígeno ^G	√			√	√	
Redutor de pressão intra-ocular	√				√	

Bioatividade ^G	THC	Δ^8 -THC	CBC	CBD	CBG	CBN
Modulador neuro-endócrino ^G	√					
Antipirético ^G	√					
Antiespasmódico ^G				√		
Antioxidante ^G	√			√		
Antipsicótico ^G				√		

Efeitos cardiovasculares

Os efeitos agudos da maconha sobre o sistema cardiovascular caracterizam-se por uma pequena elevação da pressão sanguínea e por um aumento no ritmo de batimento cardíaco (16%-53%), proporcional à dose usada. THC intravenoso causa efeitos semelhantes, porém de forma mais brusca. Esses efeitos resultam em parte da ação do THC sobre o sistema nervoso autônomo^G. Em doses elevadas, tanto a maconha quanto o THC podem intensificar a queda de pressão que normalmente ocorre quando a pessoa se levanta, causando tonturas severas que podem, em alguns casos, levar a desmaios em usuários ocasionais devido à redução do fluxo sanguíneo cerebral. Essa queda de pressão está relacionada à dilatação dos vasos sanguíneos, um efei-

to mediado em parte pelo receptor CB2. O canabidiol também possui efeitos cardiovasculares, mas usa mecanismos diferentes do THC. Em usuários crônicos, é mais rara a redução de pressão. De fato, nesses usuários a maconha causa aumento no fluxo sanguíneo cerebral, sobretudo na região frontal, sugerindo que os efeitos cardiovasculares causados por THC sofrem tolerância. Aparentemente, nesses usuários o fluxo sanguíneo cerebral aumenta em decorrência de mudanças de humor e alterações comportamentais. Estudos epidemiológicos^C demonstram que o uso da maconha, ao contrário da heroína, cocaína ou anfetaminas, não afeta o risco de morte por doenças cardiovasculares, como o derrame cerebral e o infarto do miocárdio. Existe, entretanto, evidência incipiente de que o uso crônico do álcool em conjunção com a maconha pode ser um fator de risco para derrames. Não se pode tampouco descartar a possibilidade de que o uso da maconha potencialize os riscos em pessoas que já sofram de doenças cardiovasculares.

Efeitos no apetite

Um dos efeitos agudos mais tipicamente associados ao uso da maconha é o aumento exagerado do apetite.

Esse efeito é frequentemente apreciado pelos usuários da droga, recebendo apelidos afetuosos em diferentes línguas, como “*munchies*” em inglês (numa tradução livre, “bocados”) e “larica” em português. Estudos em humanos demonstram que o uso diário causa aumento no consumo calórico e ganho de peso. Sabe-se que o aumento normal do apetite decorrente do jejum se deve à elevação de endocanabinóides no cérebro, sobretudo no hipotálamo, que controla o apetite, e no núcleo acumbente, que influencia o prazer de comer. Portanto, o uso da maconha desencadeia no cérebro os mesmos mecanismos naturalmente utilizados pelos endocanabinóides para incentivar a ingestão de nutrientes e recuperar o déficit calórico decorrente do jejum. A maconha, contudo, provavelmente o faz de forma mais intensa devido ao alto teor de canabinóides que possui. Em suma, a maconha e os endocanabinóides atuam tanto no retardamento dos mecanismos da saciedade quanto nos circuitos que fazem os indivíduos antecipar e sentir prazer de comer.

Curiosamente, estudos epidemiológicos feitos nos Estados Unidos revelaram que, embora usuários frequentes de maconha de fato apresentassem maior consumo calórico diário, seus índices de massa corporal eram menores que os dos não-usuários. É possível que a tolerância desenvol-

vida de forma diferencial a alguns aspectos farmacológicos da maconha sobre o apetite e metabolismo acabem por, no longo prazo, compensar as calorias ingeridas a mais.

Tratamento da anorexia

Tanto THC quanto a maconha são efetivos no tratamento de anorexia grave decorrente de doenças exaustivas e quimioterapia, como é o caso da AIDS e do câncer. Nestes casos, além da perda de apetite, os remédios quimioterápicos causam náuseas fortíssimas e duradouras. Os canabinóides são efetivos em reduzir o mal-estar da náusea, impedir o vômito e aumentar o apetite e o ganho de peso. Obviamente esses efeitos representam um ganho enorme de qualidade de vida e melhoram sobremaneira o prognóstico dos pacientes.

Ação antiemética

O efeito antiemético (inibidor da náusea e do vômito) da maconha é bem estabelecido. De fato, drogas similares a THC, como dronabinol e nabilone, já são comer-

cializadas para essa finalidade. Gotas do óleo Δ^8 -THC administradas na língua deram excelentes resultados em crianças recebendo quimioterapia. Outros fármacos disponíveis se mostram tão efetivos quanto a maconha em inibir a náusea e produzem efeitos colaterais tão toleráveis quanto. Porém, dentre um grupo de pacientes que não obtiveram resultados com nenhuma dessas drogas, 34% relataram ter obtido sucesso fumando maconha. Um estudo canadense comparou os efeitos antieméticos da maconha com os efeitos de pílulas de THC em pacientes recebendo quimioterapia. Os resultados no controle da êmese (vômito) foram semelhantes, mas grande parte dos pacientes prefere fumar maconha porque o uso da pílula de THC demora muito para produzir efeito, e seus efeitos adversos, tais como a sonolência, são muito mais duradouros. O efeito da maconha, por outro lado, é imediato e relativamente transitório, permitindo um melhor controle da dose pelo próprio paciente. Além disto, em muitos casos os pacientes simplesmente não conseguem engolir a pílula de THC ou qualquer outro remédio disponível, ou acabam vomitando o remédio imediatamente após sua ingestão. Para esses casos, a inalação da maconha se mostra uma ótima alternativa.

Apetite sexual

De uma maneira geral, a maconha acentua a apreciação dos prazeres, o que provavelmente está relacionado à ação dos sistemas endocanabinóides no núcleo acumbente. Usuários têm relatado que a maconha favorece a intensificação tanto das sensações tácteis das carícias erógenas quanto do próprio orgasmo. Usuários também relatam aumento da libido. Estes relatos são consistentes com estudos realizados em hamsters, mostrando que o THC torna as fêmeas mais receptivas aos machos para o ato sexual.

Efeitos imunitários

A presença do receptor CB2 em células do sistema imunitário, tais como macrófagos, e linfócitos B, evidencia a existência de um sistema endocanabinóide de modulação da resposta imunitária. Tal modulação sugere potencial médico para canabinóides no tratamento de doenças auto-imunes e suscitam cautela em pessoas com problemas de deficiência imunitária. O uso freqüente da

maconha suprime a resposta imunitária celular e humoral (por meio da produção de anticorpos), sobretudo nos pulmões, onde há contato direto da fumaça com células que participam do sistema imunitário, reduzindo a resposta antimicrobiana. Um estudo feito para testar os efeitos do uso diário de maconha por dois meses, iniciado após um longo período de abstinência, mostrou que, em geral, o uso crônico da droga trouxe poucas alterações transitórias, e nenhuma alteração duradoura da resposta imunitária, indicando que os efeitos iniciais estão sujeitos à tolerância. Muitos experimentos com células cultivadas mostraram que existem ações diretas de diversos canabinóides, incluindo THC, CBD e endocanabinóides, sobre as células que participam do sistema imunitário. Tais efeitos, contudo, são sutis, reversíveis e ocorrem em doses acima daquelas produzidas pela maconha.

Ação antitumoral^G

O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos encomendou ao Programa Nacional de Toxicologia daquele país um estudo detalhado sobre as possíveis propriedades tóxicas e carcinogênicas^G (causadoras de câncer)

do THC. Os resultados em ratos mostraram que, após 13 semanas de tratamento, nenhuma alteração patológica^C foi associada ao uso de THC. Ao contrário do que se esperava, a expectativa de vida dos animais tratados por dois anos foi significativamente maior do que naqueles que não receberam a droga. O mais surpreendente é que a ocorrência de tumores malignos e benignos de vários tipos foi maior em animais que não receberam THC. Alguns estudos, contudo, sugerem que o efeito imunossupressor do THC pode aumentar o número de metástases^C em ratas com câncer de glândula mamária. Mas, nesse caso, o THC foi administrado quando já existia o câncer. Estudos com células isoladas e cultivadas em laboratório mostraram que tanto o THC quanto o CBD exercem potente ação inibidora do desenvolvimento de diversos tipos de células cancerígenas humanas, desde o câncer de mama até a leucemia. Embora sejam menos efetivos, canabigerol e canabicromeno também possuem ação antitumoral.

Efeitos sobre a pressão intra-ocular

O glaucoma é caracterizado pelo aumento da pressão intra-ocular causado pelo acúmulo excessivo de humor

aquoso^G, e pode causar degeneração de neurônios da retina, levando à cegueira. Em portadores de glaucoma, as quantidades de 2-AG são reduzidas no corpo ciliar, uma estrutura importante na regulação da pressão intra-ocular, indicando o envolvimento do sistema endocanabinóide. Em ratos, a aplicação de THC ou canabigerol resultou em considerável redução da pressão intra-ocular, prevenindo a morte de neurônios da retina. Em humanos, pílulas de THC ou cigarros de maconha se mostraram tão eficientes quanto alguns medicamentos já disponíveis comercialmente no que se refere à redução da pressão ocular. Como glaucoma é uma doença crônica, a única vantagem do uso de canabinóides ou maconha está no seu adicional efeito neuroprotetor^G, visto que o uso diário de maconha pode ser um inconveniente.

Efeitos endócrinos

Em mulheres, a maconha causa supressão aguda de hormônio luteinizante durante a fase luteal do ciclo menstrual. Em homens e mulheres, os níveis de cortisol são elevados de forma aguda após o consumo de maconha. De maneira geral, esses efeitos endócrinos podem estar

relacionados à ação direta ou indireta sobre sistemas neurosecretores do hipotálamo e da glândula hipófise⁶. No caso do cortisol, aparentemente a estimulação da secreção não depende do receptor CB1. Os efeitos endócrinos da maconha sofrem tolerância com o uso prolongado, não havendo alterações crônicas em usuários frequentes. Não obstante, o tratamento prolongado com THC em homens reduziu os níveis de hormônio do crescimento e a resposta do cortisol à hipoglicemia, mas esse efeito é provavelmente revertido após abstinência.

Ação antiinflamatória

Os canabinóides THC, CBC e CBD exibem forte ação antiinflamatória. Dentre estes, o mais efetivo é o CBD, que reduz a inflamação crônica quando administrado por via oral. A artrite reumatóide é caracterizada por um processo inflamatório crônico que causa erosão progressiva nas articulações, podendo levar a danos irreversíveis como deformações e perda de movimentos. O CBD tem se mostrado eficiente e seguro no seu tratamento.

Ação analgésica

A maconha tem sido usada com sucesso no alívio de dores e espasmos causados por esclerose múltipla, dores em membros fantasmas (dor que se sente em partes do corpo que foram amputadas, mas que por uma ilusão sensorial ainda são sentidas), enxaqueca, dores neuropáticas e dores causadas pelo câncer. Essas são condições muitas vezes severas para as quais os analgésicos^C convencionais não funcionam de forma satisfatória. Mesmo no caso dos opióides (morfina) existem contra-indicações, pois embora em geral estes sejam eficientes para aliviar a dor, seu uso crônico pode causar grave dependência fisiológica e riscos de parada respiratória, problemas ausentes no uso da maconha. De fato, os efeitos colaterais da maconha ou canabinóides isolados podem ser desejáveis em algumas das condições mencionadas acima. Por exemplo, há relatos de estudos clínicos em que pacientes de câncer tratados com THC oral contra dores crônicas obtiveram, além do efetivo alívio das dores, substancial melhora de humor, sensação de bem-estar e redução de ansiedade. Entretanto, quando comparado com a maconha fumada, o uso oral de THC é de ação muito lenta. O canabinóide

CBD, que não é psicotrópico como o THC, quando usado da forma oral, também funciona efetivamente como agente terapêutico contra a dor neuropática causada por constrição do nervo ciático em ratos. Este efeito, ao contrário do THC, não é mediado por CB1, mas sim por um outro tipo de receptor que responde à ação da anandamida, o receptor de vanilóides (VR1). Isto significa que a maconha, na qual tanto THC quanto CBD estão presentes em grandes quantidades, combate a dor atuando simultaneamente em pelo menos duas frentes distintas, ampliando sua eficácia. Baseada nesta constatação, a Bayer adquiriu em 2004 direitos exclusivos de comercialização de um extrato padronizado de maconha, que é vendido sob o nome de Sativex para aplicação sublingual na forma de aerosol.

Ação antiespasmódica muscular

Na esclerose múltipla, uma condição aparentemente causada por reação auto-imune, a função de muitos circuitos neuronais é severamente comprometida pela perda de mielina, que é indispensável à transmissão de informação neuronal ao longo dos axônios. O processo de cicatrização resulta na formação de placas (esclerose) nas

fibras nervosas. Os sintomas mais importantes são a fadiga, perda dos movimentos voluntários, dores causadas por espasmos musculares e rigidez muscular, cegueira, depressão e incontinência dos esfíncteres. Tanto o uso de THC quanto da maconha fumada produzem bons resultados no tratamento dos espasmos, dores e rigidez, por acumularem as ações analgésica e inibidora dos circuitos cerebrais que controlam os movimentos. Pílulas de THC são especialmente apropriadas para o uso noturno, devido ao efeito prolongado e por serem sedativas. Por outro lado, em função de sua ação imediata, a maconha fumada é uma boa alternativa em situações de emergência, quando ocorrem ataques súbitos de rigidez muscular e espasmos dolorosos.

A doença de Huntington é um mal neurodegenerativo hereditário que geralmente se manifesta na meia idade por movimentos musculares desordenados, rápidas contrações musculares, distúrbios emocionais e demência. Estudos com animais indicam que canabinóides são capazes de controlar a contração muscular involuntária nesta doença.

A doença de Parkinson é caracterizada por tremores e por movimentos voluntários lentos e descoordenados. A ativação de CB1 inibe a hiperatividade em vias neuronais

que conectam circuitos envolvidos na coordenação motora, os quais são afetados pela doença. Em pesquisas feitas com questionários, 46% dos pacientes de Parkinson que testaram fumar maconha se disseram satisfeitos com os resultados. Por outro lado, em testes clínicos^G, o uso oral do extrato de maconha não foi tão bem-sucedido.

Ação anticonvulsiva

Convulsões resultam da ativação excessiva sincronizada de um grande número de neurônios cerebrais, com alterações na consciência. Em casos mais severos de epilepsia, convulsões podem causar neurodegeneração^G. Frequentemente essa forma de ativação neuronal se inicia no hipocampo ou na amígdala, onde receptores CB1 são abundantes. A ativação de CB1 por endocanabinóides ou THC causa inibição pré-sináptica, o que limita a propagação de atividade neuronal. O uso de CBD oral tem sido testado com sucesso em pacientes epiléticos. O efeito anticonvulsivo de CBD, que não ativa diretamente os receptores CB1, pode ser o resultado de sua ação inibitória sobre o sistema de transporte que remove anandamida do meio extracelular. Uma pesquisa feita em 2004 nos

Estados Unidos mostrou que 21% dos pacientes de epilepsia entrevistados testaram o uso de maconha e a quase a totalidade destes obteve resultados satisfatórios, com diminuição das convulsões. Uma vantagem adicional da maconha no tratamento da epilepsia é sua ação neuroprotetora, que atua contra a neurodegeneração causada pelo excesso de liberação de glutamato e entrada de cálcio nos neurônios. A relação custo-benefício certamente favorece o uso da maconha nos casos severos, mas, em se tratando de uma doença crônica, o uso diário de maconha pode ter efeitos colaterais inconvenientes.

Ação neuroprotetora

Experimentos com células do córtex cerebral cultivadas em laboratório demonstram que tanto THC quanto CBD são potentes agentes antioxidantes que protegem os neurônios contra os efeitos tóxicos causados por excesso de ativação de receptores glutamatérgicos, o que é uma situação semelhante à que ocorre durante convulsões ou após isquemia cerebral causada por acidente vascular. Em experimentos *in vitro*^C, tal ação não parece depender de CB1, de forma que CBD, mas não anandamida, inibe

a morte neuronal após isquemia produzida em roedores. Por outro lado, além da ação antioxidante, o THC e outros agonistas de CB1 são bastante eficazes em inibir a atividade de neurônios glutamatérgicos. Portanto, a combinação de THC e CBD parece bastante promissora para a redução dos efeitos neurotóxicos causados por acidente vascular cerebral.

Em doentes de Parkinson, neurônios dopaminérgicos sofrem degeneração. Em tese, o uso de canabinóides pode compensar, nas vias relacionadas ao controle do movimento, a falta de endocanabinóides que normalmente seriam estimulados pela dopamina. Além disso, demonstrou-se que a ação antioxidante e neuroprotetora de THC e CBD reduz com sucesso a degeneração progressiva de neurônios dopaminérgicos em doentes de Parkinson.

A doença de Alzheimer é caracterizada pela morte de neurônios causada pela ação de agregados anormais de um peptídeo^G chamado beta-amilóide. THC tem se mostrado mais efetivo que as drogas disponíveis no mercado em inibir a ação da enzima^G acetilcolinesterase, que estimula a formação desses agregados. Outros estudos com células cultivadas mostram que CBD reduz a ação tóxica do peptídeo betaamilóide. A administração de THC em modelos animais de Alzheimer inibiu significativamente o processo neurode-

generativo e seus sintomas. Curiosamente, testes clínicos em pacientes de Alzheimer foram feitos com a finalidade de testar pílulas de THC para sua eficácia em outros sintomas, como os distúrbios de comportamento e a falta de apetite. O tratamento não apenas se mostrou bastante eficaz para todos esses sintomas da doença de Alzheimer, como não produziu efeitos colaterais. Esses resultados encorajam o uso de maconha ou canabinoides no tratamento desta doença.

Ação ansiolítica

Em ratos, o CBD reduz sinais de ansiedade causados pelo medo de altura, aumentando, por exemplo, o comportamento exploratório em plataformas elevadas. Estudos da atividade cerebral por ressonância magnética funcional sugerem que a ação ansiolítica de CBD pode envolver estruturas ricas em CBI, incluindo amígdala, hipocampo e hipotálamo. Aparentemente, a ansiedade é causada por redução de endocanabinóides ou de receptores CBI nesses circuitos. Como CBD, apesar de não se ligar a CBI, bloqueia a remoção de anandamida do espaço extracelular, é provável que sua ação ansiolítica seja mediada pelo acúmulo de anandamida e persistente ativação de CBI.

Em outros estudos baseados no mesmo tipo de modelo experimental, o THC também demonstrou possuir efeitos ansiolíticos em doses entre 0,075 and 1,5 mg/kg. Aparentemente esse efeito se deveu a atuação de THC sobre receptores CB1 no córtex prefrontal, na amígdala e no hipocampo.

Ação antidepressiva

Há controvérsia com relação ao efeito da maconha na depressão, pois embora doses baixas pareçam ter um efeito antidepressivo, doses altas causam um efeito reverso. O debate acirrou-se com a descoberta de que a anandamida, um canabinóide endógeno, inibe a proliferação neuronal no hipocampo de ratos adultos. Acredita-se atualmente que o bloqueio da renovação constante de neurônios hipocampais esteja associado à depressão, inclusive quando essa é causada por drogas de abuso como cocaína e álcool. Mas dados recentes sugerem novas interpretações. O canabinóide HU210, um análogo sintético do THC, aumenta a neurogênese hipocampal em quase 50%, levando a um forte efeito antidepressivo em camundongos. Isso explicaria os efeitos calmantes relatados por

muitos usuários da maconha. A discrepância de efeitos dos canabinóides endógenos e exógenos pode derivar de diferentes afinidades para o receptor CB1. Há evidências de que certos usuários de maconha a utilizam como uma forma de automedicação contra depressão. O uso clínico de tais propriedades, entretanto, demanda estudos mais profundos com plantas contendo quantidades padronizadas de princípios ativos. É muito provável que variações nessas quantidades sejam determinantes para a eficácia do tratamento.

4

A maconha como tóxico

EM LINGUAGEM LEIGA É COMUM O USO DO TERMO “tóxico” para se referir de forma genérica a drogas recreativas de uso ilegal. Entretanto, nem todas as drogas que produzem alterações mentais são de fato tóxicas. No caso da maconha, não existe evidência de que a droga em si possa causar alterações patológicas em neurônios ou qualquer outro tipo de célula do organismo. Tampouco se pode afirmar que a maconha modifique a fisiologia a ponto de colocar em risco a vida do usuário. Portanto, ao contrário de drogas como álcool, cocaína e heroína (ou morfina), não é possível morrer por consequên-

cia direta de uma dose excessiva (*overdose*) de maconha. O temor de que o uso prolongado de maconha pudesse causar a morte de neurônios tem motivado ao longo dos anos diversos estudos. Em 2006, um grupo de pesquisadores do Centro Médico de Amsterdã (VUMD), na Holanda, realizou uma análise comparativa da literatura científica publicada sobre este tema desde 1966. Os pesquisadores concluíram não haver evidências conclusivas de que usuários crônicos de maconha apresentem ou não anomalias de ordem funcional ou estrutural. O advento recente de tecnologias como a ressonância magnética funcional motivou um novo olhar sobre esta questão. Em 2007, outro grupo de holandeses se valeu dessa tecnologia para verificar que não há diferença, entre usuários e não-usuários de maconha, no volume médio das estruturas cerebrais envolvidas com a memória (p.ex. hipocampo). Estes resultados indicam não haver perda detectável de tecido nervoso em usuários crônicos, contrariando a idéia de que componentes da maconha possam causar a morte progressiva de neurônios. De fato, como foi explicado anteriormente, no capítulo 3, existem evidências consideráveis de que alguns componentes da maconha são neuroprotetores.

Por outro lado, a inalação da fumaça da maconha é um fator de risco à saúde do sistema respiratório, já que

a queima da erva libera partículas e gases tóxicos. No entanto, não há evidências de câncer de pulmão associado ao uso exclusivo da maconha. Isso possivelmente se deve à pequena quantidade de cigarros de maconha fumada por dia por usuários que não usam também o cigarro comum. Entretanto, apesar do efeito antitumoral de alguns canabinóides, existem indícios de que fumantes de tabaco que também fumam maconha possuem maiores riscos de desenvolver câncer de pulmão do que aqueles que usam apenas o tabaco. Mesmo os apreciadores da maconha reconhecem que a fumaça pode prejudicar as vias respiratórias, e uma parcela destes usuários busca minimizar o problema com filtros à base de água, conhecidos como bongas ou narguilé. Em países com políticas mais liberais que o Brasil em relação ao uso da maconha, já existem formas inócuas de inalação, como o vaporizador ou o aerossol, que eliminam o problema da fumaça.

Embora a maconha seja uma droga recreativa relativamente benigna para a maioria dos usuários, também é certo que seu uso pode ser muito danoso durante a fase de desenvolvimento e amadurecimento dos indivíduos em geral, assim como para adultos com quadros psiquiátricos latentes de psicose^G ou depressão. Além de atuar na percepção, atenção, formação de memórias e coordenação

motora, os canabinóides da maconha agem diretamente sobre os sistemas neurais que regulam o aprendizado por reforço, seja por recompensa (positivo) ou punição (negativo). Por todas estas razões, o uso crônico da maconha pode acarretar sérios problemas de motivação comportamental, especialmente em sujeitos imaturos e ainda sem definição de carreira acadêmica ou profissional, como é o caso de crianças e adolescentes. Segundo a Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), o uso da maconha antes dos 15 anos de idade se correlaciona com um aumento de seis vezes na taxa de evasão escolar. Evidentemente, o uso da maconha por adolescentes pode estar associado a um estado psicológico causado por outros fatores que por si mesmos possam contribuir para a evasão escolar, tais como ansiedade, depressão ou desestruturação familiar. Entretanto, com base nos efeitos descritos acima, é muito provável que, em pelo menos parte dos casos, o uso da maconha seja um dos fatores ou o principal fator causal da grande evasão escolar observada em jovens usuários de maconha.

O uso abusivo de drogas é comum entre pessoas com desordens psiquiátricas. Por razões pouco compreendidas, pessoas com esquizofrenia, por exemplo, preferem os efeitos da maconha àqueles do álcool ou cocaína. Existe a suspeita de que, de alguma forma, a maconha proporcione

alívio sintomático para estes pacientes. Entretanto, este comportamento tem se revelado extremamente arriscado. Um estudo com 2.437 participantes feito em Munique, Alemanha, ajustado para diferenças de idade, sexo, nível socioeconômico, traumas infantis e o uso de outras drogas lícitas e ilícitas, observou que o uso crônico da maconha por quatro anos aumenta em cerca de 5% a incidência de surtos psicóticos em sujeitos sem predisposição inicial. O efeito foi significativamente maior em sujeitos com predisposição psicótica inicial, chegando a um aumento de quase 25% da chance de manifestar distúrbios psicóticos. Além disso, o efeito parece ser dose-dependente, pois usuários de doses maiores de maconha apresentaram maiores aumentos na incidência de psicose. O efeito contrário não se verificou, isto é, a predisposição inicial para psicose não se correlacionou com o uso aumentado da maconha quatro anos depois. Embora esse estudo possa ser criticado pela dificuldade de estabelecer com rigor a ausência de predisposição inicial para psicose, os resultados sugerem que a maconha aumenta um pouco a incidência de sintomas psicóticos em adolescentes normais. Além disso, o estudo descreve efeitos bastante mais sérios da maconha em jovens com predisposição inicial para a psicose.

Independentemente da predisposição inicial para transtornos psicóticos, doses elevadas de maconha, sobretudo em usuários inexperientes, podem levar a episódios agudos de ansiedade, confusão mental e paranóia semelhantes a surtos psicóticos. Tais sintomas normalmente perduram apenas até o fim dos efeitos inebriantes da dose usada. Portanto, se a maconha tem a capacidade de potencializar a criatividade em adultos normais, tem também a capacidade de exacerbar estes efeitos a ponto de desencadear surtos psicóticos transitórios, que podem evoluir para quadros patológicos^G persistentes em indivíduos geneticamente suscetíveis à psicose.

A utilização de maconha por gestantes ou mães lactantes é fortemente contra-indicada. Estudos de longo prazo com filhos de mulheres que consumiram maconha durante a gravidez mostram uma correlação com déficits de aprendizado e atenção, com repercussão na esfera das relações sociais. Experimentos recentes em roedores demonstram que o sistema endocanabinóide é utilizado desde o período fetal para orientar as conexões neuronais no córtex, o que explicaria os prejuízos de longo prazo da exposição precoce à maconha.

Dependência

Ao contrário de drogas como o álcool, cocaína e heroína, o uso crônico da maconha não causa dependência fisiológica (física), embora possa causar dependência psicológica. Experimentos nos quais um animal é treinado a pressionar uma alavanca para receber uma dose de determinada droga mostram que cocaína, nicotina, anfetaminas e opióides (morfina e heroína) funcionam como fortes reforçadores do comportamento de apertar a alavanca. Em geral, quanto mais uma droga funcionar como reforçador comportamental em experimentos desse tipo (auto-administração), maior o seu potencial de ser abusada por usuários. Curiosamente, embora os efeitos prazerosos da maconha sejam estimuladores de seu uso em humanos, o THC não é um reforçador forte em testes de auto-administração com animais. Por outro lado, quando roedores recebem THC em um determinado compartimento dentro da gaiola onde vivem, tendem a permanecer mais tempo neste lugar específico do que em outras áreas às quais têm acesso. Este efeito ocorre apenas em doses intermediárias, sendo ausente em doses muito baixas ou elevadas. Tal preferência condicionada pelo local onde a droga foi apresentada indica que o THC recebido foi recompen-

sador para os animais. Ou seja, para humanos expostos a uma situação semelhante, poderíamos dizer que a preferência pelo lugar onde o THC foi administrado indicaria que a substância causou uma sensação agradável, a qual seria repetidamente buscada pela pessoa.

O efeito prazeroso da maconha certamente decorre dos desdobramentos sociais e lúdicos que a droga facilita (ver capítulo 5). Entretanto, as sensações prazerosas da maconha também são mediadas pela ativação direta de receptores de CB1 localizados em circuitos do cérebro envolvidos com a sensação de recompensa e prazer. Dentre esses circuitos, o mais importante é formado por neurônios que conectam as regiões denominadas área tegumentar ventral e núcleo acumbente. Quando o animal recebe um estímulo prazeroso, ocorre liberação de dopamina no núcleo acumbente, onde receptores do tipo CB1 são abundantes. A ativação desses receptores por canabinóides ou endocanabinóides causa a liberação de dopamina. Este mecanismo, normalmente envolvido na antecipação e na percepção de sensações prazerosas despertadas, por exemplo, por comidas saborosas ou pelo sexo, pode ser artificialmente estimulado pelo uso da maconha e outras drogas.

O uso crônico de drogas que causam dependência física, como a cocaína e a heroína, gera alterações duradou-

ras no núcleo acumbente e noutros circuitos cerebrais. No hipotálamo, a principal região do cérebro envolvida na regulação fisiológica do organismo, as adaptações neuronais desencadeadas pela presença freqüente dessas drogas são a principal origem da dependência física. Ou seja, o organismo vai se adaptando à presença crônica da droga, ajustando seus padrões de funcionamento a essas condições. Quando o uso é interrompido, o organismo entra subitamente em um estado de desequilíbrio fisiológico caracterizado por fortíssimos sintomas de mal-estar, incluindo diarreia, corrimento nasal, sudorese, dores abdominais, tremores, náusea seguida de vômito, perda de apetite, inquietação e depressão. Em particular, a depressão causada pela abstinência de drogas como cocaína e heroína se deve à adaptação sofrida pelos circuitos neurais de recompensa à presença crônica dessas drogas. Todos esses sintomas, que caracterizam a síndrome de abstinência na sua forma mais grave, são tão severos e duradouros que muitas vezes contribuem para o retorno ao uso da droga, mesmo que seus efeitos prazerosos já não ocorram mais.

Esse quadro contrasta com o que ocorre no caso da dependência psicológica. Uma pessoa viciada em jogo a dinheiro, por exemplo, não apresenta sintomas severos

quando é privada desse hábito. Embora o jogo também envolva a liberação de dopamina no cérebro, a ausência de uma síndrome fisiológica durante a abstinência caracteriza esse vício como uma forma de dependência psicológica. Da mesma maneira, os mecanismos utilizados pelo THC no cérebro estimulam o uso da droga pelo bem-estar que proporcionam, mas não geram os desequilíbrios fisiológicos produzidos por cocaína ou heroína. Ao contrário dessas drogas, sinais de dependência fisiológica não são observados em animais tratados cronicamente com canabinóides quando o tratamento é interrompido. Em humanos, a síndrome de abstinência após uso crônico de maconha é moderada e dura poucos dias, sendo caracterizada, sobretudo, por mau humor, irritabilidade, perda de apetite e intensificação na quantidade de sonhos. Um fator que talvez contribua para a ausência de uma síndrome de abstinência severa de maconha é a própria tendência natural dos canabinóides de serem eliminados gradativamente do corpo após a interrupção do uso, o que, em princípio, permitiria uma adaptação também gradual do organismo à ausência da droga.

Tolerância

A flexibilidade do sistema canabinóide também se verifica na forma como a maconha produz tolerância. À medida que o uso da maconha se torna mais freqüente, doses mais altas são necessárias para que o usuário experimente efeitos mentais de igual intensidade. O uso crônico também reduz os efeitos endócrinos, imunológicos e cardiovasculares dos canabinóides. Essa tolerância pode se desenvolver de maneira relativamente rápida e, da mesma forma, um período relativamente curto de abstinência é suficiente para sua reversão, isto é, o restabelecimento da magnitude original dos efeitos da maconha. Diversos estudos mostram que a tolerância é decorrente de três alterações principais: 1) aumento do metabolismo de canabinóides, 2) redução do número de receptores CB1 no cérebro e 3) diminuição da efetividade com a qual os receptores CB1 estimulam a ação intracelular de proteínas G que, conforme descrito no capítulo 2, são necessárias para a ação neuronal dos canabinóides. De maneira geral, a plasticidade característica do sistema endocanabinóide parece contribuir para a incidência relativamente reduzida de dependência em usuários de maconha, vis-

to que a própria tolerância desestimula seu uso crônico. Esta constatação é consistente com os resultados de uma pesquisa de 1996 mostrando que 32% dos norte-americanos acima de 12 anos já haviam experimentado maconha pelo menos uma vez na vida, porém somente 5% ainda eram usuários.

5

Efeitos mentais da maconha

UM ASPECTO QUE DISTINGUE A MACONHA DE MUITAS outras plantas medicinais é o conjunto de efeitos mentais que seu uso provoca. As relações milenares do homem com a *Cannabis* certamente decorrem de estados psicológicos prazerosos associados a seu consumo, e da possibilidade de obter tais efeitos de forma rápida e transitória. A maconha em doses não excessivas geralmente provoca uma experiência de alteração mental livre de náusea, vômito, diarreia, dor de cabeça, pânico, fortes alucinações ou perda de consciência. O “barato” causado pela maconha, embora não seja normal-

mente estudado por seu valor terapêutico, está associado à melhora do humor, à redução de ansiedade e à sedação moderada, qualidades desejáveis no tratamento de diversas doenças. Contudo, se é certo que muitos dos efeitos psicológicos da maconha estão direta ou indiretamente relacionados aos seus usos terapêuticos, também é certo que o interesse do homem por eles vai muito além da esfera medicinal. Assim, em diferentes tempos e culturas, as propriedades psicoativas da maconha também têm sido utilizadas para finalidades religiosas, artísticas e recreativas.

O conjunto de efeitos mentais da maconha varia conforme o contexto psicológico e fisiológico do usuário. Os efeitos experimentados podem ser diferentes, ou mesmo opostos, conforme seu estado de humor antes de fumar a droga e, portanto, um mesmo indivíduo pode ter experiências diferentes em ocasiões distintas. De fato, é possível experimentar uma série de sensações opostas numa mesma ocasião. Essa sucessão de efeitos está relacionada às diferentes propriedades farmacodinâmicas de cada um dos componentes ativos da maconha, mas variam também em função da experiência pregressa do usuário e da técnica usada para a administração da droga. É comum, por exemplo, que os efeitos mentais da maconha não se façam sentir nas primeiras vezes em que a droga é expe-

rimentada. Também é comum que a primeira ocorrência consciente de alteração do estado mental seja a mais forte de todas as “viagens” relatada pelos usuários. Características do ambiente podem alterar e até inibir a experiência mental. Isso parece ocorrer, por exemplo, quando os efeitos prazerosos da maconha são mascarados em experimentos controlados, devido ao contexto laboratorial.

Diversos trabalhos científicos foram realizados para identificar e compreender os efeitos mentais da maconha. Uma importante limitação destes trabalhos é a dificuldade de estabelecer uma terminologia padrão para descrever as sensações causadas pela planta, mas a relativa consistência dos resultados tornou possível a identificação de elementos comuns a partir de relatos espontâneos de usuários. Outro tipo de abordagem utilizada para investigar os efeitos mentais da maconha é o questionário fechado. Esses questionários apresentam uma lista de efeitos que devem ser assinalados pelo usuário em função de sua experiência pessoal com a droga.

Um dos efeitos imediatos mais mencionados é o alívio do estresse mental e físico. É sabido que altas doses de maconha podem, em contextos de estresse, amplificar a ansiedade em vez de atenuá-la. Entretanto, de forma geral a maconha funciona como um ansiolítico, causan-

do um relaxamento que é freqüentemente acompanhado da sensação de bem-estar e euforia, muitas vezes evidenciada por longos acessos de gargalhadas. Aumentam também a sensação de paz interior e empatia, facilitando as interações interpessoais. É comum ainda a alteração na percepção do tempo, que parece passar mais lentamente.

As emoções e percepções se intensificam, aprofundando a apreciação estética, lúdica e sensual dos sentidos. A percepção visual se enriquece, sendo marcada por cores mais vibrantes, com diferentes nuances, contornos que se destacam com mais clareza do fundo e variações mais nítidas de luz e sombra, realçando a percepção de tridimensionalidade. Assim, elementos visuais sutis ganham vivacidade sob efeito da maconha, permitindo ao usuário enxergar com clareza texturas, padrões, formas e estruturas complexas que não lhe seriam perceptíveis sem o uso da droga.

Com relação à audição, os relatos freqüentes dos usuários indicam que a maconha aumenta a acuidade auditiva, facilitando, por exemplo, a percepção de mudanças sutis de ritmos, timbres e notas musicais. É facilitada também a identificação das palavras cantadas e de cada instrumento tocado e a separação espacial dos instrumentos se torna mais clara. O mesmo se dá com os outros sentidos: o tato

se torna mais aguçado, aumentando a percepção da textura e consistência das superfícies. Da mesma maneira, a gustação aumentada leva a uma exacerbação do paladar.

Sob efeito da maconha o raciocínio muitas vezes adquire mais velocidade e fluidez, resultando em associações mais flexíveis de conceitos, idéias e emoções. Além disso, imagens mentais ganham maior vividez. Se por um lado esses efeitos favorecem a criatividade e a elaboração de metáforas, por outro lado, sobretudo em usuários pouco experientes, dificultam o raciocínio lógico e objetivo. Relatos de iniciantes incluem grande confusão mental causada pela aceleração excessiva do fluxo de consciência, com conexões aparentemente aleatórias entre as idéias. Com o tempo os usuários aprendem a reconhecer e de certo modo controlar os efeitos mentais descritos acima, mas para a maior parte deles a maconha nunca deixa de aumentar a dificuldade de manter a atenção distribuída pelo ambiente. Tais alterações na forma de pensar, associadas aos efeitos relaxantes e ao aumento da capacidade imaginativa, certamente contribuem para um aprofundamento da introspecção reflexiva. No usuário experiente o estado de introspecção pode ser tão profundo que lhe permita, de olhos abertos ou fechados, desligar-se completamente daquilo que está fora do foco

de interesse imediato, e deixar-se levar por devaneios e fantasias conhecidas como “viagens”.

Muitos estudos demonstram que THC administrado isoladamente é capaz de reproduzir vários efeitos mentais associados ao uso da maconha. Comparações dos efeitos do THC em usuários freqüentes e ocasionais de maconha encontram resultados dependentes de dosagem nos dois grupos. Sob doses menores as sensações de euforia são mais freqüentes do que as de depressão, enquanto que o oposto ocorre em doses maiores, sobretudo entre os usuários ocasionais. Apesar desses resultados, não se pode assumir *a priori* a idéia de que os efeitos do conjunto de componentes da maconha sejam exatamente os mesmos do THC puro. Em um dos poucos estudos que se dedicaram a lidar diretamente com essa questão, foram comparadas as sensações descritas pelos mesmos sujeitos para os efeitos da maconha total e do THC. Para tanto, duas séries de experimentos foram aplicadas. Em uma primeira série, cada indivíduo teve a oportunidade de fumar, em ocasiões diferentes, um cigarro controle com maconha placebo^C (maconha destituída de canabinóides, como um café descafeinado), um cigarro com maconha normal, meio cigarro com maconha normal, um cigarro de placebo acrescido de THC ou meio cigarro de placebo com THC.

Com exceção do controle, os cigarros inteiros continham igual quantidade de THC (16,8 mg). Os procedimentos da outra série experimental foram idênticos, exceto que em vez de fumar os diversos cigarros, os sujeitos comeram bolos de chocolate contendo placebo, maconha ou THC nas mesmas dosagens usadas nos cigarros.

Em ambas as séries, os níveis de THC no sangue foram semelhantes nas condições com THC isolado e maconha total, mas no experimento com administração oral os níveis foram mais elevados após o consumo de bolos com THC puro. Quando a droga foi fumada, os níveis de THC no sangue atingiram o pico imediatamente após o cigarro ter sido fumado, e decaíram gradativamente até cerca de 15% deste valor após três horas. Quando a droga foi ingerida, os níveis de THC subiram lentamente por uma hora até atingirem uma estabilidade que persistiu por mais de cinco horas. Em geral os efeitos mentais obtidos nos experimentos de administração oral, em ambas as doses, foram sentidos de forma semelhante com THC isolado ou maconha total. Por outro lado, quando a droga foi fumada, alguns efeitos prazerosos se mostraram mais pronunciados pelo uso da maconha do que pelo uso do THC.

Estes experimentos indicam que outros componentes da maconha, além do THC, contribuem para a totalidade

de seus efeitos mentais. De fato, a substância Δ^8 -tetrahidrocanabinol, presente em baixas concentrações na maconha, também é capaz de reproduzir seus efeitos subjetivos quando utilizada isoladamente. Testes com CBN isolado ou em combinação com THC indicam que esse canabinóide sozinho causa poucos efeitos subjetivos, mas potencializa significativamente alguns dos efeitos subjetivos do THC. Por outro lado, o CBD é capaz de reduzir ansiedade e causar sonolência isoladamente. Além disso, atenua tanto a euforia quanto a ansiedade causadas por altas doses de THC, de forma que o efeito resultante da maconha total tende a ser mais prazeroso que o efeito do THC isolado. Este tipo de interação depende, portanto, das concentrações relativas de canabinóides na maconha ingerida. Plantas com maior proporção CBC/CBD, por exemplo, são consideradas mais potentes em termos de efeitos mentais.

Um dos efeitos mentais mais robustos da maconha é a dificuldade de se levar a termo uma sentença verbal ou uma linha de raciocínio mais longa. O efeito, amplamente reconhecido por usuários de maconha, reflete a ação que os canabinóides exercem sobre a memória de curto prazo. Esse e outros efeitos cognitivos agudos da maconha podem ser experimentalmente mensurados em

laboratório por meio do uso de testes padronizados para detectar alterações causadas pela droga sobre a memória, atenção, processamento de informação, solução de problemas, pensamento abstrato e cálculo matemático. Em geral, um grupo de sujeitos é submetido aos testes cognitivos logo depois de fumar maconha, isto é, sob os efeitos inebriantes da droga, enquanto outro grupo de pessoas, ou o mesmo grupo em ocasião diferente, realiza os testes após ingestão de placebo.

Um paradigma muito utilizado como instrumento para a avaliação da memória de curto prazo consiste em apresentar brevemente ao sujeito experimental uma lista de itens (que podem ser palavras, objetos, figuras etc.), e imediatamente em seguida apresentar um único item para que o sujeito indique, o mais rápido possível, se o item pertence ou não à lista que lhe foi inicialmente apresentada. Em geral, dada a simplicidade do teste, o acerto é próximo a 100% com ou sem o uso da maconha. Mas nesse teste de memória imediata o parâmetro relevante para se avaliar o efeito da droga não é a porcentagem de respostas corretas, e sim o tempo gasto pelo sujeito para indicá-la, ou seja, o *tempo de reação*. Muitos estudos demonstram que a maconha aumenta o tempo de reação em testes deste tipo. Este efeito decorre de um aumento

no tempo necessário para compreender a palavra apresentada, assim como no tempo requerido para efetuar o ato motor que resulta na resposta comportamental.

A demonstração experimental do aumento do tempo de reação após o uso de maconha levou à predição de que seus usuários teriam maior propensão a se envolver em acidentes de automóvel, como se observa em usuários de álcool. Os pesquisadores se surpreenderam ao constatar que, ao contrário do previsto, houve na verdade uma pequena tendência de queda na média do número de colisões em motoristas sob efeito da maconha, em comparação com não-usuários de maconha. O resultado aparentemente paradoxal pode ser explicado pelo fato de que motoristas sob efeito da maconha tendem a dirigir mais devagar em decorrência dos efeitos ansiolíticos e relaxantes da droga. Desta forma, compensam o aumento no tempo de reação reduzindo a velocidade com que conduzem. Permanece em aberto, contudo, a questão de saber se o desempenho do motorista em situações que exigem manobras rápidas será ou não afetado pela droga.

O atraso no processamento neuronal causado pela maconha provavelmente envolve os mesmos mecanismos que causam dois de seus efeitos mentais mais notórios: o aumento da preguiça e a alteração na percepção do tem-

po. Mas se é verdade que esses atrasos revelam alterações nos mecanismos neurais que regulam a entrada e saída de informações, o aumento do tempo de reação não necessariamente indica problemas no processamento de percepções, atos e pensamentos dentro do cérebro.

Efeitos sobre a memória ficam mais bem caracterizados quando, após a apresentação de uma lista de palavras aos sujeitos experimentais, é requisitado a eles que escrevam todas as palavras contidas na lista sem receber nenhuma dica ou lista adicional de alternativas, ou seja, quando se pede aos sujeitos que recapitem livremente a lista inicial. Nesse tipo de experimento, a acurácia com a qual os sujeitos reproduzem a lista é significativamente reduzida pelo efeito agudo da maconha. O erro mais frequente cometido por sujeitos tratados com maconha é a inclusão de palavras que não estavam na lista original. Déficits semelhantes acontecem quando os sujeitos sob os efeitos da droga devem reescrever uma narrativa em prosa de cerca de 200 palavras, logo após escutá-la.

O processo de relembrar listas ou narrativas imediatamente após a memorização de seus conteúdos depende de mecanismos cerebrais dedicados ao armazenamento temporário de informações. Por outro lado, quando se interpõe um intervalo maior de tempo entre a aquisição da

informação e a rememoração de seu conteúdo, mecanismos neuronais de armazenamento de informação duradoura ou de longo prazo são acionados. Os efeitos agudos da maconha não parecem afetar a busca dessas memórias consolidadas. Por exemplo, pessoas sob os efeitos da maconha podem lembrar normalmente os fatos aprendidos antes de fumar a droga. De fato, alguns usuários chegam a afirmar que a maconha traz à tona, de forma espontânea e aleatória, memórias remotas às quais não se tinha acesso há muitos anos. Tal resultado sugere que a maconha possa facilitar a recuperação de memórias de longo prazo, embora, aparentemente, tal facilitação não possa ser usufruída de forma direcionada e intencional.

Diversos grupos de pesquisa documentaram déficits temporários na memória de curto prazo após tratamento com canabinóides. Em particular, está bem demonstrado que os canabinóides prejudicam a memória de trabalho, um tipo de memória rapidamente descartável que usamos a todo o momento para resolver problemas do cotidiano, como guardar um número de telefone por alguns instantes. A investigação dos efeitos da maconha sobre a memória tem se beneficiado enormemente dos modelos animais. Com o advento de técnicas de engenharia genética, foram criadas linhagens de camundongos desprovidos de recepto-

res CB1. Estes camundongos aprendem rapidamente a associar um estímulo sonoro a um choque elétrico doloroso, quando aplicados em rápida sucessão. Isso mostra que o receptor CB1 não é essencial para a formação da memória de medo. Por outro lado, ao contrário dos ratos normais, esses mesmos animais são incapazes de perder o medo do estímulo sonoro após muitas exposições a este som sem a subsequente ocorrência do choque elétrico. Isto demonstra que os receptores CB1 são imprescindíveis para o apagamento de memórias aversivas (memórias negativas e traumáticas). Resultados semelhantes são obtidos em camundongos normais tratados com uma substância antagonista^G do receptor CB1, isto é, uma molécula que bloqueia e inibe o receptor CB1. Portanto, a capacidade de esquecer algo que já não é relevante, um fenômeno que os neurobiólogos chamam tecnicamente de extinção da memória, parece depender criticamente da ativação de receptores CB1, que naturalmente ocorre por intermédio dos endocanabinóides.

Alguns tipos importantes de memória humana dependem de domínios anatômicos distintos para o armazenamento da informação, sendo um deles transitório no qual novas informações são retidas por um período limitado de tempo até que decaiam e sejam substituídas, e outro de grande capacidade e relativamente perene, capaz de

armazenar memórias de longo prazo. No caso de memórias declarativas, isto é, memórias de pessoas, lugares, coisas e eventos, o principal domínio transitório é o hipocampo. Por receber múltiplas conexões sinápticas, o hipocampo integra informações de diferentes origens, repassando-as a outros centros neurais. Como descrito no capítulo 2, o hipocampo é uma das regiões cerebrais com maior concentração de receptores CBI. Considerados em conjunto, os resultados descritos acima sugerem que a maconha atua na memória por meio do hipocampo, causando uma redução aguda da memória de curto prazo que possivelmente contribui para a alteração de percepção do tempo.

Dadas as fortes evidências de que a maconha afeta agudamente a cognição⁶ no que diz respeito à memória de curto prazo, pesquisadores têm investigado em que medida a maconha afeta aspectos mais complexos da cognição. Usuários com diferentes graus de experiência com a maconha foram submetidos a baterias de testes computadorizados planejados para abordar diversos domínios da função cognitiva, incluindo atenção, memória, processamento visuo-espacial, raciocínio lógico, flexibilidade de raciocínio e capacidade de realização de cálculos matemáticos mentais. Os resultados mostraram que o aumento da

frequência cardíaca e a intensidade dos efeitos mentais relatados pelos usuários foram significativamente afetados pela concentração da maconha usada. Por outro lado, embora todas as doses de maconha tenham aumentado o tempo que os participantes necessitaram para completar alguns testes, a droga não afetou significativamente a flexibilidade cognitiva, a precisão dos cálculos matemáticos mentais e a capacidade de raciocínio lógico em usuários experientes e contumazes. Esse cenário muda em usuários moderados e leves de maconha, que sofrem mais déficits cognitivos agudos para doses idênticas de maconha.

Em 2003 um grupo de pesquisadores do departamento de psiquiatria da Universidade da Califórnia em San Diego, Estados Unidos, fez uma extensa análise comparativa da literatura científica dedicada aos possíveis efeitos cognitivos persistentes da maconha. Dos 1.014 artigos que encontraram sobre o tema, onze foram selecionados conforme os seguintes critérios de qualidade científica: a) inclusão de sujeitos que não usavam outras drogas além da maconha; b) inclusão de um grupo controle de sujeitos que nunca haviam usado maconha; c) fornecimento de informações suficientes para a mensuração objetiva dos efeitos; d) avaliação por testes neuropsicológicos padronizados e amplamente aceitos pela comunidade científica; e) garantia de

que os sujeitos estivessem completamente abstêmios por pelo menos 24 horas antes dos testes; e f) avaliação do histórico de distúrbios psiquiátricos dos sujeitos experimentais. Ao todo foram avaliados 623 usuários de maconha nesses onze trabalhos, a maioria dos quais foram considerados usuários crônicos. Os testes compreendiam as seguintes categorias: tempo de reação, atenção, expressão verbal, abstração, percepção, atividade motora, aprendizado e esquecimento. O objetivo dos estudos foi investigar a existência de efeitos cognitivos 24 horas ou mais depois do uso da droga. Não ficou evidenciada uma alteração crônica substancial na capacidade cognitiva de usuários regulares de maconha, com exceção de reduções muito pequenas, mas estatisticamente significativas nas categorias aprendizado e esquecimento.

Segundo os autores, a reduzida magnitude dos efeitos e o fato de aparecerem apenas em tipos muito específicos de testes indicariam que essas alterações são de pouca relevância em termos práticos, sobretudo em usuários mais moderados. Essa é uma conclusão discutível, mas, a despeito dela, pode-se inferir com maior segurança que tais efeitos sejam apenas transitórios, causados por traços residuais dos canabinóides que permanecem no organismo por alguns dias. Efeitos residuais são mais evidentes

até nove horas após o uso de maconha, mas podem permanecer por até 72 horas, dependendo da dose usada e do perfil do usuário. Por exemplo, um estudo realizado na Costa Rica comparou os efeitos residuais em dois grupos de sujeitos experimentais, um formado por usuários contumazes (45 anos de idade e 34 anos de uso de maconha em média), e outro formado por usuários menos experientes (28 anos de idade e oito de uso de maconha em média). Todos os sujeitos se submeteram aos testes cognitivos após um mínimo de 72 horas de abstinência de maconha. No grupo mais jovem, os resultados dos testes foram idênticos aos obtidos em grupos controle de jovens não-usuários. Por outro lado, o grupo de usuários mais antigos apresentou déficits em testes de atenção e de memória de curto prazo. Outros estudos demonstraram que os déficits cognitivos residuais que ocorrem em usuários contumazes desaparecem completamente após um período de abstinência mais longo de sete a 28 dias, verificada por exames para detecção na urina de produtos da metabolização do THC.

Evidências mais sólidas sobre a ausência de efeitos cognitivos permanentes causados pela maconha vêm de um estudo realizado em 2004 por cientistas norte-americanos com pares de gêmeos idênticos, nos quais um dos

irmãos havia sido usuário de maconha no passado, mas deixara de fumar há pelo menos um ano, e o outro irmão jamais experimentara a droga. Uma extensa bateria de testes cognitivos foi usada para avaliar possíveis diferenças entre os gêmeos em termos de inteligência geral, memória, atenção, função executiva e habilidades motoras. Foram detectadas diferenças mínimas de desempenho em um número muito reduzido de testes em ambas as direções, isto é, em alguns testes houve a tendência de ex-usuários se saírem melhor, enquanto em outros testes ocorreu o oposto. Esses e outros resultados semelhantes levaram à conclusão de que o uso moderado de maconha não acarreta efeitos cognitivos permanentes.

6 | Efeitos neurobiológicos da maconha

TRADUZIR A ENORME VARIEDADE DE EFEITOS MENTAIS dos canabinóides em termos de suas ações sobre a função do cérebro é um desafio que tem mobilizado cada vez mais grupos de pesquisa em todo o mundo. Muitos dos métodos e teorias utilizados na exploração dos mecanismos de ação dos canabinóides são recentes, e por isso várias regiões cerebrais de potencial interesse continuam pouco exploradas. Mesmo assim, avanços consideráveis já foram obtidos. A busca por mecanismos de ação dos canabinóides tem se concentrado nas regiões cerebrais com maior densidade

de receptores canabinóides CB1, em especial o hipocampo, o córtex cerebral e o cerebelo. Por estarem relacionadas à memória, às percepções e às ações, essas regiões parecem boas candidatas a explicar de que forma a modificação química do receptor canabinóide, um evento de dimensão molecular, pode acarretar mudanças tão amplas, profundas e variadas no funcionamento da mente, nosso universo particular.

Os primeiros estudos sobre os efeitos dos canabinóides na atividade elétrica do cérebro datam do final da década de 1970. Macacos tratados com THC revelaram uma seqüência de duas fases das ondas cerebrais ao longo do tempo, caracterizando dois estágios distintos. O primeiro estágio durou cerca de quatro horas e foi dominado por grandes ondas lentas em diversas partes do cérebro, semelhantes aos padrões observados durante a maior parte do sono. Ao mesmo tempo, os macacos demonstraram depressão comportamental, diminuição do ritmo cardíaco e queda da temperatura. Após cerca de quatro horas, houve uma reversão do quadro, com ondas cerebrais^G rápidas e instalação de um estado de alerta. Experimentos subseqüentes investigaram os efeitos do THC sobre as ondas cerebrais induzidas por estimulação elétrica ou luz. Os resultados indicaram que o THC produz um aumento generalizado da atividade neuronal, isto

é excitação do sistema nervoso central. De modo geral foi observada uma depressão comportamental, mas os efeitos dependiam muito fortemente da dose e dos procedimentos experimentais utilizados. Esse estudo pioneiro apontou para um amplo panorama de efeitos da maconha, revelando a grande complexidade das propriedades canabinóides.

Desde então, com a descoberta dos endocanabinóides e o desenvolvimento de equipamentos e métodos mais poderosos para o registro elétrico da atividade neural, o quebra-cabeças vem sendo montado em ritmo cada vez mais acelerado. Grande parte das pesquisas tem se concentrado no hipocampo, uma estrutura cerebral que não se comunica diretamente com o mundo exterior, localizando-se no denso entroncamento de conexões que transforma as percepções da realidade em memórias declarativas (fatos, lugares, pessoas). Como descrito no capítulo 5, experimentos em animais de laboratório e em seres humanos demonstram que os canabinóides prejudicam a estabilização de memórias dependentes do hipocampo, isto é, memórias cuja aquisição e/ou consolidação se torna impossível em casos de lesão ou inativação dessa parte do cérebro.

Uma maneira muito utilizada para estudar a formação de memórias no hipocampo é a estimulação elétrica de alta

freqüência, que causa um aumento persistente das respostas neuronais denominado potenciação de longa duração. A grande vantagem desta estratégia experimental é a produção controlada de uma memória artificial, espacialmente localizada e mensurável ao longo do tempo. Na década de 1980, descobriu-se que os canabinóides provocam uma redução da potenciação de longa duração no hipocampo. Quando aplicado diretamente sobre fatias de hipocampo de rato, mantidas vivas artificialmente em condições de laboratório, o THC reduz a duração da potenciação das respostas neuronais de forma dependente da dose usada. Em outras palavras, o efeito antagônico do THC sobre a potenciação de longo prazo cresce com o aumento da dose, caracterizando uma interação farmacológica típica entre um agonista e seu receptor específico. Mas a aparente simplicidade destes resultados esconde uma complexidade biológica ainda misteriosa e aberta a novos experimentos. Quando aplicado em doses extremamente baixas, o THC tem efeitos contrários, aumentando a duração da potenciação de longa duração. O que exatamente o THC faz com a aquisição de memórias e por que isso depende da dose são questões complexas que ainda não chegamos a compreender completamente.

Alguns pesquisadores inicialmente concluíram que o efeito antagônico dos canabinóides sobre a potenciação

de longa duração no hipocampo é consequência de uma alteração na abundância de glutamato. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso, isto é, sua liberação causa um aumento da atividade neuronal quando acoplado a moléculas receptoras presentes na membrana celular, cuja conformação é específica para o reconhecimento do glutamato. Há boas evidências de que os neurônios que liberam glutamato no hipocampo, de formato piramidal e grande corpo celular, são responsáveis pela potenciação de longa duração. Uma redução na liberação de glutamato poderia em tese explicar o efeito antagônico dos canabinóides sobre a potenciação de longa duração. Entretanto, não há evidências de que seja este o caso. Ao contrário, diversos grupos de pesquisa verificaram que os canabinóides agem indiretamente nos níveis de atividade glutamatérgica do hipocampo, por meio de neurônios inibitórios, responsáveis pela liberação do neurotransmissor GABA (ácido gama-amino-butírico). O GABA tem o efeito oposto ao glutamato, isto é, inibe a atividade neuronal. Os neurônios inibitórios são bem menores que os neurônios excitatórios e têm formato arredondado. Quando ativados, os neurônios inibitórios banham os neurônios excitatórios com GABA e, portanto, reduzem sua atividade. A hipótese mais aceita atualmen-

te para os efeitos dos canabinóides no hipocampo é que uma forte ativação de neurônios excitatórios glutamatérgicos faz com que estes liberem endocanabinóides, que se difundem retrogradamente de forma a atingir neurônios inibitórios vizinhos, que contêm grande quantidade de receptores CBI (figura 3). A ativação destes receptores promove uma redução da atividade dos neurônios inibitórios, tornando, portanto, os circuitos mais ativos.

Os neurônios inibitórios são também responsáveis pela gênese das oscilações de potencial elétrico que engajam milhões de neurônios ao mesmo tempo, dando origem aos ritmos de atividade neural no hipocampo e em outras regiões cerebrais. O somatório dessa atividade elétrica sincronizada dos neurônios é tão forte que pode ser detectado por contatos metálicos aplicados sobre a superfície da cabeça. O registro de eletroencefalograma por meio deste método revela ondas cerebrais muito utilizadas na medicina por serem características de estados comportamentais distintos. Quando os ritmos neuronais coletivos são captados com eletrodos inseridos diretamente dentro do cérebro, pode-se estudar com bastante precisão a relação da atividade de neurônios individuais com seus vizinhos próximos e distantes. Os ritmos cerebrais são caracterizados por alternâncias periódicas dos níveis

de atividade neuronal, gerados pela ação combinada dos neurônios excitatórios e inibitórios dentro de um mesmo circuito, ou entre circuitos. Ao suprimir a rede neuronal inibitória do hipocampo, os canabinóides poderiam em princípio desequilibrar os ritmos hipocampais, dificultando a coordenação fina da atividade neuronal que parece ser necessária para a formação de memórias.

Resultados de uma pesquisa bem recente indicam que essa é de fato a realidade. Registrando a atividade de dezenas de neurônios por meio de finíssimos fios metálicos conectados a amplificadores, neurofisiologistas húngaros e norte-americanos trabalhando na Universidade Rutgers, nos Estados Unidos, investigaram o efeito de canabinóides naturais e sintéticos sobre a atividade neural e o comportamento de ratos. Os animais foram estudados enquanto realizavam uma tarefa de alternância espacial. Nesta tarefa os animais têm que buscar recompensa em lugares que mudam com o tempo conforme uma ordem fixa. Isto exige que os animais se lembrem da escolha que fizeram pela última vez, o que por sua vez depende da integridade hipocampal. Os pesquisadores verificaram que os canabinóides produzem uma redução na potência dos ritmos hipocampais em diversas faixas de frequência, um efeito que puderam reverter utilizando um antagonista do

receptor CB1. A redução do ritmo hipocampal denominado teta, caracterizado por oscilações neurais numa faixa estreita de frequências entre quatro e 12 Hertz, se correlacionou diretamente com os déficits de memória de trabalho. Quando os pesquisadores compararam a atividade de neurônios individuais antes e depois da administração dos canabinóides, verificaram que o tratamento teve apenas um leve impacto na frequência com a qual potenciais de ação ocorrem em neurônios excitatórios e inibitórios. Entretanto, uma análise de coordenação temporal (sincronização) da atividade de grupos neuronais deixou claro que a sincronia da ocorrência de potenciais de ação de neurônios individuais é fortemente diminuída pelos canabinóides, literalmente desorganizando o processamento de informações no hipocampo.

Tomados em conjunto, os resultados das últimas três décadas sugerem que os endocannabinóides regulam as modificações hipocampais pela modulação da atividade das redes neuronais inibitórias que controlam a maior ou menor organização do processamento de memórias. A ação amnésica dos canabinóides seria, portanto, relacionada à dessincronização excessiva das redes de neurônios inibitórios do hipocampo. Isto indica que uma das funções naturais dos endocannabinóides seria o esquecimento das

memórias irrelevantes, obsoletas ou indesejadas. Essa interpretação é reforçada pelo fato de que antagonistas do receptor CBI, quando aplicados a cobaias de laboratório, dificultam o esquecimento (extinção) de regras comportamentais quando essas deixam de ser relevantes para a sobrevivência do animal. Se os antagonistas de CBI consolidam memórias no hipocampo, “engessando” a configuração da rede neuronal, os endocanabinóides por outro lado devem promover a reestruturação da memória. O aumento dos níveis de endocanabinóides levaria então à facilitação das modificações neuronais necessárias ao apagando seletivo de memórias, permitindo que sejam substituídas quando for necessário. A diminuição dos níveis de endocanabinóides, por outro lado, impediria mudanças nas redes neuronais, estabilizando memórias. Em outras palavras, o sistema endocanabinóide seria o regente do equilíbrio fino entre lembrar, esquecer e re- aprender.

Uma demonstração bastante clara da relevância prática desta função vem de uma série de experimentos feitos com passarinhos que armazenam sementes, escondendo-as em buracos no chão. Esses experimentos mostraram que os passarinhos que receberam bloqueadores de receptor CBI tiveram melhor desempenho em reencontrar

as sementes que esconderam do que os animais que não receberam os bloqueadores (controles). Entretanto, se as sementes eram removidas do esconderijo pelos cientistas, os passarinhos tratados com o bloqueador de CB1 continuavam a visitar repetidamente, e inspecionar em vão, os lugares de onde as sementes haviam sido removidas, enquanto os passarinhos-controle não voltavam mais ao mesmo local após constatar a ausência da semente. Ou seja, quando a ação dos endocanabinóides foi bloqueada, os passarinhos perderam a capacidade de desaprender um conhecimento que se tornara falso. É provável que mecanismos semelhantes estejam envolvidos no reaprendizado mediado por endocanabinóides e na facilitação do processo criativo causada pelo uso da maconha. Ou seja, a ativação de receptores CB1 tornaria mais flexíveis as conexões entre as memórias.

No que diz respeito às percepções, a pesquisa sobre os mecanismos de ação dos canabinóides tem como foco o córtex cerebral, um vasto complexo composto de áreas distintas, organizadas em seis camadas sobrepostas de neurônios interconectados. Há maior densidade de receptores CB1 nas camadas 2, 3 e 5 do córtex cerebral, que contêm grande quantidade de neurônios piramidais excitatórios e uma população menor mas muito diversifica-

da de neurônios inibitórios. Os efeitos dos canabinóides variam bastante conforme a camada estudada. Na camada 5, há evidência de que a ativação de receptores CB1 reduz as respostas a estímulos sensoriais (como o tato, por exemplo), provavelmente por desregulação da atividade dos neurônios excitatórios, que requer uma precisa orquestração para implementar adequadamente a percepção sensorial.

Assim como no hipocampo, acredita-se hoje que endocanabinóides causem a supressão seletiva e persistente das sinapses inibitórias que os neurônios excitatórios do córtex cerebral recebem dos interneurônios gabaérgicos^G. O sistema canabinóide é parte essencial da maquinaria celular que regula a atividade excitatória cortical, controlando o sinal de saída do córtex para outras regiões cerebrais. Isso também parece ocorrer no *corpo estriado*, região envolvida na coordenação motora e que se localiza abaixo do córtex cerebral, de onde recebe sinapses glutamatérgicas. Quando ativados, os neurônios excitatórios do estriado liberam endocanabinóides que se difundem retrogradamente e inibem as sinapses glutamatérgicas vindas de neurônios do córtex.

Pistas interessantes sobre a relação dos endocanabinóides com a formação de memórias no córtex vêm do

estudo de tentilhões-zebra, pássaros canoros australianos que dependem crucialmente do canto para o acasalamento e a manutenção de territórios. Os tentilhões-zebra formam uma memória auditiva persistente do canto paterno quando bem jovens. Durante a adolescência, treinam o próprio canto tendo como modelo de comparação a memória do canto paterno. Ao se tornarem adultos atingem um canto estável, semelhante ao do pai e que se mantém estável pelo resto da vida. Nestas aves, regiões equivalentes à parte do córtex dedicada à audição nos mamíferos são ativadas quando cantos novos são escutados, um fenômeno que se atenua com a repetição do canto. Há evidências de que essa atenuação, uma forma de memória chamada habituação, é bloqueada por canabinóides. Por outro lado, o mapeamento da abundância relativa dos receptores canabinóides no cérebro do tentilhão-zebra revelou grande concentração em áreas do cérebro diretamente envolvidas na produção do canto. Tais áreas, semelhantes à parte do córtex que controla os movimentos nos mamíferos, apresentam variação dos níveis de receptores CB1 ao longo do desenvolvimento do canto. Os resultados sugerem que a modulação canabinóide é máxima quando as modificações neuronais são mais necessárias, possivelmente regulando tanto a correta percepção do canto quanto a

fidelidade de armazenamento dos sons na memória auditiva. Essa hipótese é apoiada por experimentos em que os tentilhões-zebra são tratados com doses crescentes de agonistas^G canabinóides. Os pássaros passam a cantar cada vez menos, e seu canto é cada vez mais variado e diferente do canto normal. Em bom português, é como se os pássaros ficassem cada vez mais criativos e preguiçosos.

Com o avanço das pesquisas em diversas frentes, começa a ficar claro que os endocannabinóides tanto podem provocar excitação quanto inibição, pois atuam como mensageiros retrógrados que podem suprimir a atividade de redes glutamatérgicas e/ou GABAérgicas em diferentes circuitos neurais. Quando o THC se liga um receptor CBI localizado num neurônio excitatório, isso fará com que esse neurônio libere menos glutamato, o que diminui ou interrompe o fluxo da informação através dos neurônios pós-sinápticos, silenciando o circuito que integram. Quando CBI é ativado em um neurônio inibitório, esse vai liberar menos GABA, de modo que o circuito fica livre da ação inibitória deste neurônio, podendo então se tornar mais ativo.

No cerebelo, região cerebral envolvida na coordenação motora, os canabinóides suprimem o disparo neuronal de ambas as redes, reduzindo a atividade de células

excitatórias e inibitórias. O mesmo parece ocorrer na amígdala, uma região cerebral essencial para a valoração emocional da realidade. A modulação canabinóide na amígdala parece desempenhar um papel fundamental para a aquisição e consolidação de memórias negativas, regulando o aprendizado do medo. Alguns experimentos utilizando canabinóides sintéticos com diferentes propriedades químicas indicam que os efeitos dos endocanabinóides na amígdala não se restringem aos receptores CB1, atuando possivelmente através de um outro tipo de receptores, previsto por diferentes grupos de pesquisa mas ainda não identificado.

Outra região muito importante para a neurofisiologia dos canabinóides é o *locus ceruleus*, um núcleo pequeno e profundo, situado logo abaixo da junção do cerebelo com o resto do cérebro. O *locus ceruleus* é praticamente a única fonte cerebral do neurotransmissor noradrenalina, que modula a atividade neuronal por meio de receptores acoplados a proteínas G na face interna da membrana celular. As proteínas G, quando ativadas, são capazes de promover modificações químicas em outras proteínas solúveis no citoplasma, levando sinais de fora para dentro da célula. Sabe-se desde o início da década de 1980 que o *locus ceruleus* sofre súbita e transitória ativação sempre

que o animal é estimulado de forma a produzir surpresa. Como os neurônios do *locus ceruleus* se conectam com quase todo o cérebro, sua ativação funciona como um gatilho rápido de atenção global, que alerta todo o sistema nervoso para estímulos novos e interessantes. Existem hoje evidências de que os canabinóides podem aumentar a excitação glutamatérgica de neurônios do *locus ceruleus*, aumentando os níveis de noradrenalina no córtex pré-frontal e afetando a atenção distribuída que permite manter diversos objetos do ambiente sob monitoramento.

Por outro lado, além de atuar diretamente sobre outros sistemas neurotransmissores por meio do receptor CB1, e de possivelmente ativar receptores de membrana diferentes do CB1, alguns experimentos indicam que os canabinóides podem atuar indiretamente sobre os receptores de membrana da noradrenalina e de outros neurotransmissores. O efeito cruzado se dá pelo seqüestro de proteínas G por receptores CB1 ativados, desacoplando os receptores de noradrenalina de uma parte essencial para sua sinalização molecular. Através desse mecanismo, os endocannabinóides parecem capazes de interromper a sinalização de outros neurotransmissores, o que amplia ainda mais seu leque de efeitos possíveis. O somatório desse complexo conjunto de efeitos agudos da maconha sobre circuitos

envolvidos na atenção parece resultar em supervalorização perceptual de estímulos ambientais, e em redução da capacidade de prestar atenção de forma distribuída e concomitante aumento da capacidade de concentração.

Sendo o cérebro tão vasto e complexo, a interação de receptores canabinóides tão diversificada, e a ação dos canabinóides tão diversa, variando conforme a região cerebral enfocada e a dose utilizada, não é de se estranhar que a maconha, que contém 70 canabinóides com propriedades distintas, produza efeitos muito variáveis no tempo, entre indivíduos e em diferentes contextos comportamentais. As diversas funções reguladas por endocanabinóides derivam do funcionamento articulado de redes complementares de neurônios excitatórios e inibitórios, promovendo ação e contra-ação em níveis escalonados tanto a nível molecular quanto sistêmico. Em contraste com essa precisa regulação temporal e localizada da ativação de receptores CBI, o uso da maconha provoca uma diminuição generalizada da sincronia das populações de neurônios que integram os sistemas cerebrais com alta densidade de receptores canabinóides, como o hipocampo e o estriado. Dado o alto grau de conexão destas regiões com o resto do cérebro, pode-se dizer que a maconha produz uma reestruturação global dos padrões de atividade neu-

ronal. A ação antiepiléptica, os déficits de memória de curto prazo, a alteração perceptual que converte mesmo os estímulos mais corriqueiros em novidade, a perda de atenção, a sensação alterada da passagem do tempo, a preguiça, o aumento da criatividade e da atitude contemplativa, todos estes efeitos mentais tipicamente causados pela maconha talvez derivem diretamente da flexibilização da coordenação entre grupos neuronais.

Sono e sonho

O SONO DOS SERES HUMANOS COMPREENDE QUATRO fases distintas, caracterizadas por diferentes padrões de atividade cerebral medidos por eletroencefalografia (EEG). As primeiras três fases formam um contínuo e se caracterizam pela reduzida atividade neuronal no córtex, que produz ondas neurais grandes e lentas. Durante essas fases de sono, coletivamente chamadas de sono de ondas lentas (SOL), quase nunca ocorrem sonhos. A última fase, ao contrário, apresenta alta atividade cortical, ondas neurais rápidas e pequenas, e muito frequentemente a presença de sonhos. Du-

rante essa fase observam-se movimentos oculares rápidos, dando origem em inglês ao nome *rapid-eye-movement sleep*, abreviado para sono REM por seus descobridores. O sono REM, quando estabilizado, sempre termina num despertar, mesmo que por minúsculos intervalos de tempo. Durante a noite, ciclamos cerca de quatro vezes por meio do sono de ondas lentas, do sono REM e da vigília.

A anandamida, o primeiro endocanabinóide a ser descoberto, é um poderoso indutor de sono de ondas lentas e de sono REM, causando redução do tempo de vigília. Entretanto, alguns estudos com altas dosagens de THC (mais que 70 mg/dia) verificaram uma diminuição significativa de sono REM. Aumento do estado de vigília e redução do sono REM também foi observado com CBD. Outros estudos reportam que doses mais baixas de THC causam aumento do sono de ondas lentas. O aumento da vigília causado por altas doses de THC contrasta com a aparência de sonolência decorrente da ingestão de maconha. Essa aparência deriva em parte das propriedades relaxantes e vasodilatadoras dos canabinóides, que causam queda das pálpebras e vermelhidão dos olhos. Quanto à sensação subjetiva de sonolência, parece depender crucialmente das dosagens dos diferentes componentes da maconha, da experiência pregressa do usuário, e da hora do dia

em que a ingestão ocorre. Alguns usuários crônicos de maconha relatam que a ingestão pela manhã tende a provocar sonolência, enquanto a ingestão noturna provoca aumento da vigília. Em roedores, há evidências de que os níveis de endocanabinóides e de receptores CB1 variam de forma circadiana, se acumulando durante a vigília e decaindo durante o sono. Os resultados sugerem que a ingestão de maconha durante o dia satura o sistema endocanabinóide de forma a produzir sonolência, mas tem o efeito inverso quando ingerida à noite, quando as doses somadas de endocanabinóides e exocanabinóides seriam menores. É importante ressaltar que entre os diversos canabinóides da maconha existem tanto agonistas do receptor CB1 (THC, por exemplo) quanto antagonistas (CBD, por exemplo). Isso faz da maconha um coquetel farmacológico extremamente complexo no que diz respeito aos efeitos sobre o sono. De modo geral, usuários crônicos de maconha relatam dificuldade de se lembrarem de seus sonhos. Esse efeito parece ser uma combinação da redução de sono REM com um possível aumento do esquecimento matinal, a seu turno ocasionado por efeitos residuais dos canabinóides ingeridos antes de dormir.

8

A maconha como tônico

SE POR UM LADO A MACONHA DIMINUI A OCORRÊNCIA de sono REM e por extensão diminui efetivamente a oportunidade de sonhar, seus efeitos sobre a vigília são de certa forma oníricos, promovendo um afrouxamento perceptual e lógico que é descrito por muitos usuários como similar ao sonho. Vista por esse lado, a ação da maconha seria a redução do sonho noturno (*night-dream*) e o aumento da divagação da vigília (*day-dream*). Tendo em vista que os canabinóides promovem uma desorganização do processamento neuronal e conseqüente facilitação da reestruturação

dos traços de memória, é fácil compreender que seu uso facilita o processo criativo e a geração de *insights*. Além de ser um poderoso estimulador do apetite, a maconha é também utilizada como relaxante e mesmo como afrodisíaco. O aprofundamento geral da experiência sensorial enriquece a apreciação e produção das artes, fazendo da maconha uma droga especialmente utilizada pelos que vivem da sensibilidade artística. Não é por acaso que o cantor e compositor de *reggae* Peter Tosh, líder (assim como Bob Marley) do movimento Rastafari globalizado nos anos 1970, afirma em seu hino pela legalização da maconha (*Legalize It*) que a maconha é usada por muitos na sociedade, como juízes e médicos, mas começa sua lista pelos cantores e instrumentistas.

Além de favorecer a veiculação de emoções através das artes e estimular a comunicação verbal, a maconha também favorece estados de baixa ansiedade, como a contemplação lúdica, a introspecção, a empatia e o transe místico. Por esses motivos, a maconha é frequentemente utilizada para reduzir tensões sociais nos mais variados contextos, das prisões às festas dançantes. O conjunto das manifestações comportamentais e sociais associadas ao uso da maconha reflete a ação anti-estressante atribuída ao sistema endocanabinóide por vários cientistas,

entre eles o italiano Vincenzo Di Marzo, um dos líderes mundiais nesta área de pesquisa. A relevância das interações sociais para a evolução é irrefutável, adquirindo contornos únicos na espécie humana. A coesão do grupo em animais sociais é fundamental para aumentar as chances de integridade física de cada indivíduo diante da ameaça de um predador, por exemplo. Da mesma forma, em situações de escassez de alimentos, a cooperação aumenta muito as chances de sobrevivência dos indivíduos. Uma das principais funções do sistema endocanabinóide é a de reger o reequilíbrio mental e fisiológico do organismo após eventos estressantes. Em animais sociais, podemos incluir também o reequilíbrio social. Os hormônios glicocorticóides iniciam e coordenam os diversos estágios da resposta de adaptação do organismo ao estresse: geram primeiro ajustes de curto e longo prazo nos diversos sistemas do organismo e, à medida que seus níveis vão se elevando também no cérebro, estimulam ali a síntese de endocanabinóides. Estes por sua vez assumem o papel de orquestrar a transição de volta à normalidade fisiológica e comportamental. Para tanto, os receptores CB1 são ativados em diversos circuitos, promovendo o alívio da dor, a dissipação da tensão psicológica e o relaxamento da musculatura. O apetite aumenta para a recuperação

da energia gasta e para a estocagem preventiva de energia metabólica extra. As emoções que favorecem os laços afetivos e a interação interpessoal são intensificadas, estimulando o reagrupamento da comunidade. A ação reestruturadora das memórias possibilita o aprendizado de novas estratégias comportamentais para evitar as causas do estresse. No hipotálamo, os endocanabinóides promovem a supressão do eixo neuroendocrinológico que controla os hormônios glicocorticóides, dando um fim à resposta ao estresse.

O sistema endocanabinóide funciona, portanto, como um agente tonificante para as funções fisiológicas e mentais, incentivando o reaprendizado e facilitando o reagrupamento social. Há mais de dois mil anos, completamente alheios a estes conceitos, os Citas do norte do Mar Negro exploravam a possibilidade de ativar esse sistema com o uso da maconha, encontrando nos seus vapores um meio para sublimar a dor causada pela morte de um membro de sua comunidade. Mais ao sul, os mesmos vapores que faziam os Citas uivarem como lobos durante o luto motivavam nos aldeões que viviam às margens do Rio Aras a celebração lúdica da vida, por meio do canto e da dança. No planalto tibetano e na Índia, a mesma planta que promovia a consagração dos prazeres senso-

riais e afetivos através das relações sexuais, andava de mãos dadas com o poder agregador e contemplativo da fé religiosa. Certamente, não há outra planta medicinal ou droga recreativa que se compare à maconha, tanto em termos de seu alcance étnico-cultural quanto em termos da abrangência de sua ação biológica. O que chama especial atenção nos desdobramentos antropológicos do uso da maconha é exatamente o paralelo com as funções fisiológicas e ecológicas exercidas pelo sistema endocanabinóide nos animais. O estudo científico da maconha vem contribuindo decisivamente para a compreensão da interação do nosso organismo com o ambiente. Ao mesmo tempo, aumenta as esperanças de desvendar o processo evolutivo responsável pelo surgimento dessa planta que parece saber tanto sobre a complexidade humana.

9

Fitoterápicos *versus* medicina moderna

um falso dilema

A DESPEITO DAS VANTAGENS E DO PODEROSO ARSENAL tecnológico à disposição da indústria farmacológica moderna, o uso de fitoterápicos de baixa tecnologia vem aumentando significativamente nos últimos anos. Apenas no ano de 2001, no país mais industrializado do mundo, os norte-americanos despenderam 4,2 bilhões de dólares em medicamentos fitoterápicos comercializados na forma de extratos, chás ou cápsulas contendo material vegetal moído. Em 2002, estima-se que cerca de 19% da população adulta dos Estados Unidos, isto é, 38 milhões de pessoas, tenham consumido

suplementos alimentares à base de ervas. Esses números são o dobro do que foi mensurado três anos antes, indicando o rápido crescimento deste nicho comercial. Em face das recentes descobertas a respeito do sistema endocanabinóide, as perspectivas terapêuticas do uso da maconha e suas diversas variantes teriam tudo para pegar carona nesta tendência recente do mercado mundial, não fosse pela criminalização do seu uso médico em muitos países. A maconha pode ser usada tanto como fonte de princípios ativos a serem purificados quanto como um coquetel medicinal pronto para ser administrado. Traz consigo, como qualquer remédio, custos e benefícios específicos. O avanço do conhecimento biotecnológico tem permitido a produção de plantas com conteúdos padronizados de princípios ativos. Esta tecnologia é usada, por exemplo, na Holanda, onde a maconha padronizada pode ser comprada diretamente nas farmácias, assegurando a consistência e previsibilidade de seus efeitos medicinais.

O fato de que a inalação da fumaça da maconha seja atualmente o meio mais efetivo para administrá-la como remédio constitui um problema, por causa dos danos à saúde associados ao fumo. Este sério inconveniente relacionado à inalação da fumaça já pode ser resolvido com o uso de vaporizadores, aparelhos que aquecem a

planta somente o suficiente para liberar os canabinóides, justo abaixo do ponto de combustão da planta, sem produzir fumaça, alcatrão e partículas tóxicas. A despeito do estigma que a maconha carrega em decorrência da ilegalidade de seu uso em muitos países, o fato é que, como remédio para diversas enfermidades, os efeitos colaterais que ela produz são perfeitamente aceitáveis e, às vezes, até desejáveis, como é o caso de quadros multissintomáticos. Suas variadas propriedades medicinais, associadas ao baixo custo de produção, tornam mais do que desejável o estabelecimento e regularização do uso criterioso da maconha e seus derivados para fins terapêuticos, sobretudo no caso de doenças severas para as quais não há alternativas eficazes. Dependendo do país, tal processo poderá ser mais ou menos retardado em função de fatores alheios ao conhecimento científico e aos preceitos médicos. Tanto do ponto de vista econômico quanto humanitário, quanto maior for este atraso, maiores serão os prejuízos.

Glossário

abuso | uso excessivo e continuado de uma determinada substância.

agonista | substância que se liga especificamente a moléculas receptoras, ativando-as. Por analogia, pode-se dizer que agonistas funcionam como chaves na ignição do carro. Uma vez ativados, os receptores desencadeiam reações bioquímicas que modificam o funcionamento da maquinaria celular.

alteração patológica | alterações estruturais e/ou funcionais que comprometem o adequado funcionamento das células, tecidos e órgãos.

analgésico | substância que reduz a sensação de dor.

ansiedade | sensação causada pela antecipação mental, consciente ou não, de uma situação de perigo. Esses períodos de medo ou tensão, marcados por angústia e impaciência, causam alterações fisiológicas associadas a sensações corporais desagradáveis, tais como sensação de vazio no estômago, coração palpitante, nervosismo, dificuldade de respiração e sudorese nas palmas das mãos.

ansiolítico | substância que reduz a ansiedade.

antagonista | substância que se liga a um receptor sem ativá-lo, impedindo sua ativação por outras substâncias (agonistas).

anticonvulsivo | substância que inibe convulsões.

antiemético | substância que inibe a náusea e o vômito.

antiespasmódico | substância que inibe espasmos musculares involuntários.

antiinflamatório | substância que inibe os processos inflamatórios.

antioxidantes | são substâncias de diversas naturezas, incluindo vitaminas, enzimas, minerais, pigmentos e outros compostos vegetais que bloqueiam o efeito danoso dos radicais livres^G. O termo antioxidante significa que a molécula em questão impede a oxidação de outras substâncias químicas por reações metabólicas ou por ação de fatores exógenos.

antipirético | substância que reduz a temperatura corporal, combatendo a febre.

antipsicótico | substância utilizada no tratamento farmacológico dos sintomas das psicoses, principalmente a esquizofrenia.

antitumoral | substância que inibe o estabelecimento e o crescimento de tumores malignos (câncer) ou benignos.

antitumorígeno | substância que inibe o surgimento de tumores malignos (câncer) ou benignos.

antiviral | substância que destrói ou inibe a proliferação de vírus.

bactericida | substância que destrói ou inibe a proliferação de bactérias.

balanço de fluidos | manutenção do volume e concentração de substâncias solúveis no sangue e nos demais fluidos corporais.

bioatividade | propriedade que uma substância possui de interagir e modificar o funcionamento do organismo.

bloqueador | o mesmo que antagonista.

broncodilatador | substância que dilata os as vias aéreas dos pulmões (brônquios).

canabinóides | substâncias capazes de interagir seletivamente com os receptores do tipo CB1 e CB2, aos quais o THC da maconha se liga.

carcinogênico | substância ou forma de radiação capaz de causar ou facilitar o desenvolvimento de qualquer forma de câncer.

cascata de reações bioquímicas | ação sequencial de diferentes enzimas intracelulares em resposta à ativação de determinados receptores. Cada enzima ativa uma outra enzima e esta seqüência de ativações

acaba deflagrando alterações no funcionamento da maquinaria celular. No caso de um neurônio, cascatas de reações intracelulares podem bloquear ou promover a abertura de determinados canais, ou modular a forma como um receptor responde ao seu agonista. O resultado é que, mesmo não entrando na célula, uma molécula sinalizadora, como um hormônio, pode desencadear repercussões funcionais no interior da célula. Estas reações funcionam, portanto, como uma forma de transferir, ou transduzir, um sinal recebido pelo receptor no lado externo da célula.

células neurosecretoras | neurônios localizados no hipotálamo os quais, quando ativados, liberam hormônios. Alguns hormônios, tais como oxitocina e vasopressina, são liberados diretamente na corrente sanguínea, através da parte posterior da glândula pituitária. Outros hormônios são liberados na porção anterior da glândula pituitária, onde estimulam a liberação de outros hormônios na corrente sanguínea, que, por seu turno controlam os hormônios da glândula tireóide ou da glândula adrenal (glicocorticóides).

cognição / função cognitiva | abrange funções do cérebro que participam do processo ou ato de adquirir conhecimento, o que envolve atenção, percepção, linguagem, memória, pensamento, raciocínio, juízo e imaginação.

dependência | dificuldade de se abandonar um hábito mesmo quando se deseja fazê-lo.

depressão | problema de saúde mental e psicológica caracterizado por alteração profunda no humor, melancolia, falta de motivação e per-

da de interesse em atividades outrora prazerosas. O estado depressivo se diferencia da tristeza normal por se tratar de uma condição duradoura que envolve alterações de funções neuronais e hormonais.

endocanabinóide | canabinóide produzido pelo próprio organismo.

enzima | proteína que promove reações bioquímicas. As enzimas em geral são muito específicas tanto na seleção das moléculas sobre as quais agem, quanto no tipo de reação que promovem. Enzimas podem modificar uma única molécula ou facilitar o contato entre duas ou mais moléculas distintas para que estas possam reagir entre si. As enzimas são responsáveis pelas reações que ocorrem no interior da célula quando um receptor é ativado. Uma enzima pode atuar sobre outra enzima para ativá-la.

epidemiológico | epidemiologia | disciplina que avalia quantitativamente a distribuição de fenômenos associados à saúde, e seus fatores condicionantes dentro de uma determinada população.

esquizofrenia | termo que se refere a formas graves de doenças mentais caracterizadas por sintomas como alterações do pensamento, alucinações (sobretudo auditivas), delírios, desequilíbrio emocional e desconexão com a realidade.

estresse | estado mental e fisiológico caracterizado pela constatação ou antecipação de eventos que representem ameaça ou efetivo dano físico ou moral ao organismo. Exemplos de estresses físicos incluem a fuga de um predador, ferimentos, hemorragia, fome e sede. Exemplos de estresse

psicológico incluem humilhação, frustração em relacionamentos interpessoais e situações que promovam ansiedade.

experimentos *in vitro* | experimentos realizados com qualquer tipo de material de origem biológica que não envolva organismos multicelulares vivos. Tal conceito se estende tanto a experimentos que envolvem apenas substâncias biológicas, como proteínas e plasma sanguíneo, quanto a experimentos cujas células cultivadas ou tecidos animais são mantidos vivos fora do organismo de origem.

extracelular | substância ou evento ocorrido do lado de fora da célula.

fungicida | substância que destrói ou inibe a proliferação de fungos.

gabaérgico | neurônios que produzem GABA como neurotransmissor.

glicocorticóides | categoria de hormônios esteróides produzidos pela glândula supra-adrenal. Nos ratos o hormônio glicocorticóide produzido é a corticosterona, enquanto que os humanos produzem o cortisol. Os glicocorticóides são essenciais para a vida, participando da regulação de uma enorme variedade de aspectos da fisiologia, incluindo as funções cardiovasculares, metabólicas, imunológicas e homeostáticas. Os níveis desses hormônios variam diariamente dentro de uma determinada faixa em situação de normalidade. Em situações de estresse, entretanto, a secreção desses hormônios é estimulada e tanto os níveis mínimos quanto os níveis máximos são aumentados. Os glicocorticóides são os principais encarregados de orquestrar a adaptação fisiológica,

metabólica e comportamental às diferentes formas de estresse, atuando tanto nos sistemas periféricos quanto no sistema nervoso central.

glutamatergico | neurônios glutamatergicos são aqueles que produzem glutamato como neurotransmissor.

hipófise | a hipófise, ou glândula pituitária, é uma glândula endócrina situada na cavidade óssea localizada na base do cérebro, que se liga ao hipotálamo de onde recebe terminais axônicos de células neurosecretores^C. A hipófise produz numerosos hormônios importantes no controle da homeostase, do metabolismo, e da função sexual, sendo por isso reconhecida como glândula-mestra do sistema nervoso.

hipotensor | substância que reduz a pressão sanguínea.

homeostase | (do grego *homeo* = igual; *stasis* = ficar parado) capacidade que os sistemas vivos apresentam de regular o seu ambiente interno de modo a manter uma condição estável e compatível com a vida. Tal equilíbrio depende de contínuos ajustes fisiológicos e comportamentais em resposta a variações pequenas no organismo (queda nos níveis sanguíneos de glicose, por exemplo).

homeostase energética | manutenção do equilíbrio entre o uso e o consumo de energia metabólica e matéria obtidas do ambiente. Isto é, manutenção da quantidade necessária de nutrientes disponíveis no organismo para manter a viabilidade do sistema vivo no curto e no longo prazo.

humor aquoso | líquido incolor que preenche a cavidade do olho entre a córnea e o cristalino.

imunossupressor | substância que inibe a ação de componentes da resposta imunitária.

inflamação | é a resposta dos organismos vivos a uma agressão sofrida, tais como a invasão de um corte na pele por bactérias. Esta resposta é mediada por substâncias liberadas chamadas prostaglandinas, que são liberadas por células danificadas. As prostaglandinas aumentam a permeabilidade dos vasos capilares, e atraem células especializadas, tais como neutrófilos e macrófagos, capazes de fagocitar (“engolir”) e destruir partículas estranhas ou microorganismos. Estas células, por sua vez, produzem histamina, um hormônio que causa um aumento do calibre dos vasos capilares responsáveis pela irrigação sanguínea do local, resultando em vermelhidão e inchaço (edema) característicos do processo inflamatório.

intracelular | substância ou evento ocorrido do lado de dentro da célula.

íon | espécie química eletricamente carregada, geralmente um átomo ou molécula que perdeu ou ganhou elétrons. Íons carregados negativamente são conhecidos como ânions, enquanto íons com carga positiva são denominados cátions.

leptina | hormônio produzido pelo tecido adiposo em função do estado nutricional do animal. Níveis basais de leptina circulam quando o animal está nutrido e são proporcionais à quantidade de gordura presente no tecido adiposo. Quando o animal entra em jejum, os níveis de leptina são reduzidos. Esta queda funciona como um sinal para o

sistema nervoso central e é condição necessária para o estabelecimento de uma série de adaptações fisiológicas, metabólicas e comportamentais que visam a restabelecer o equilíbrio energético por meio da redução do gasto energético, do uso de reservas endógenas de energia metabólica e da estimulação do apetite. Após a recuperação do estado nutricional os níveis de leptina voltam ao normal e diminuem o apetite por facilitar o estabelecimento da sensação de saciedade.

maconha | mistura preparada com folhas, inflorescências e brotos provenientes do topo de arbustos de *Cannabis sativa*. A palavra maconha é provavelmente um acrônimo (rearranjo de letras) da palavra cânhamo. Cânhamos são variedades de *Cannabis sativa* selecionadas especificamente para a produção de fibras.

metástase | transferência de uma doença de um órgão ou parte do corpo para outra região. Tumores malignos se caracterizam por evoluírem para metástase.

modulador neuroendócrino | substância que modifica a atividade dos circuitos neuronais envolvidos na regulação dos níveis de determinados hormônios.

neurodegeneração | alterações patológicas que levam a morte de neurônios.

neuroendócrino | diz-se das funções ou dos circuitos cerebrais responsáveis pela regulação dos níveis sanguíneos de determinados hormônios. Ver também células neurosecretores^C.

neuropeptídeo | peptídeo que modula a atividade neuronal.

neuroprotetor | substância que prolonga a vida dos neurônios, protegendo-os contra agentes tóxicos.

neurotransmissor | são substâncias químicas produzidas pelos neurônios, por meio das quais eles podem se comunicar com outros neurônios e alterar o fluxo de informação nos circuitos neurais.

ondas cerebrais | resultado do somatório da ativação cíclica e sincronizada de milhões de neurônios, causando oscilações elétricas que podem ser detectadas com eletrodos metálicos em contato com o couro cabeludo. Essas oscilações refletem o ritmo com o qual essa população de neurônios é seqüencialmente ativada e desativada, formando uma onda de potencial elétrico. O ritmo desta onda, isto é, sua freqüência, é medida em Hertz (Hz). Cada Hertz equivale a uma ativação por segundo. Uma onda é dita rápida quando exhibe alta freqüência. O tamanho da ativação, ou seja, a variação da voltagem é denominada amplitude da onda. Ondas que exibam maiores amplitudes são consideradas ondas grandes.

patológico | patologia | (do grego *pathos* = sofrimento, doença e *logos* = conhecimento, estudo) é a ciência devotada ao estudo das alterações estruturais e funcionais das células, dos tecidos e dos órgãos.

peptídeo | os organismos vivos constroem diversas estruturas em escala molecular utilizando aminoácidos. Vinte tipos diferentes de aminoácidos são usados para produzir proteínas e peptídeos. Peptí-

deos contêm de dois (dipeptídeos) a algumas dezenas de aminoácidos (polipeptídeos). Cadeias maiores de aminoácidos são chamadas de proteínas. Peptídeos podem funcionar como moléculas sinalizadoras, ou seja, hormônios. Proteínas podem funcionar como enzimas, substâncias que promovem reações bioquímicas específicas, e constituem também os principais componentes dos receptores de membrana, aos quais se ligam neurotransmissores e hormônios.

placebo | tratamento médico fictício, baseado num preparado médico desprovido de atividade farmacológica. Muito utilizado como controle negativo em experimentos.

potenciação de longa duração | aumento duradouro da atividade sináptica induzida artificialmente por estímulo elétrico.

proteína | ver peptídeos.

psicose | transtorno psiquiátrico caracterizado por desconexão com a realidade, alucinações e delírios que levam a comportamentos socialmente desajustados.

psicotrópico | substância que afeta o funcionamento do sistema nervoso, produzindo alterações temporárias nas funções mentais.

radical livre | moléculas que possuem um elétron ímpar em sua órbita externa. Este elétron livre favorece sobremaneira a interação com outras moléculas, tornando os radicais livres extremamente reativos, o que favorece reações bioquímicas lesivas. Os radicais livres são produzidos pelas

células durante o processo de “queima” do oxigênio, utilizado na conversão de nutrientes em energia. O organismo possui enzimas protetoras que reparam 99% desses danos. Entretanto, a produção de radicais livres é estimulada por fatores externos, tais como poluição ambiental; raio-X, radiação ultravioleta; tabagismo, álcool; resíduos de pesticidas; substâncias presentes em alimentos e bebidas industrializadas (aromatizantes, conservantes e corantes), hormônios presentes em carnes e estresse.

receptores ionotrópicos | são receptores cuja estrutura forma um canal conectando o exterior com o interior da célula. Este canal permanece fechado até que um agonista se ligue ao receptor, causando uma modificação temporária em sua estrutura tridimensional de forma a permitir a passagem de tipos específicos de íons.

receptores metabotrópicos | são receptores que transferem o sinal recebido no exterior de um hormônio ou um neurotransmissor para um segundo mensageiro, que é uma enzima, que, por sua vez, afeta a atividade de outras enzimas em uma cascata de reações em cadeia que se dão no interior da célula.

receptores | estruturas feitas de proteína presentes na superfície externa da membrana celular nas quais neurotransmissores e hormônios específicos se ligam de forma seletiva para alterar o curso de reações bioquímicas realizadas no interior das células. Os receptores funcionam, portanto, como interruptores por meio dos quais substâncias sinalizadoras modificam o funcionamento da maquinaria celular.

sedativo | substância que facilita ou induz o sono.

sinapse | Ponto onde a extremidade de um axônio ou dendrito de um neurônio se comunica quimicamente com outro neurônio através de neurotransmissores.

sistema imunitário | compreende todos os mecanismos pelos quais um organismo multicelular se defende de organismos invasores ou partículas estranhas tais como bactérias, vírus parasitas, além de partículas e substâncias potencialmente tóxicas.

sistema nervoso autônomo | é a parte do sistema nervoso dedicada ao controle das funções fisiológicas tais como respiração, fluxo e pressão sanguínea, sudorese, temperatura corporal, função imunitária e digestão. O sistema nervoso autônomo é o principal responsável pela resposta imediata e automática do organismo frente às adversidades do ambiente que ameacem a integridade física ou a homeostase, tais como mudanças bruscas de temperatura ou o ataque de um predador.

teste clínico | pesquisa científica realizada em ambiente hospitalar ou com pacientes médicos para se testar diretamente em seres humanos a eficácia de uma determinada substância no tratamento de um sintoma ou doença.

tolerância | diminuição dos efeitos farmacológicos inicialmente produzidos por uma droga após um período de uso continuado.

Sugestões para leitura

Cannabis sativa L. e substâncias canabinóides em medicina, Elisaldo A. Carlini, Eliana Rodrigues e José Carlos Galduróz, São Paulo: Ed. Cebrid, 2004.

Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base, Janet E. Joy, Stanley J. Watson, Jr., and John A. Benson, Jr., (Editores), Washington: Division of Neuroscience and Behavioral Health, Institute of Medicine, National Academy Press, 1999. (Este livro pode ser acessado no website <http://books.nap.edu/html/mari-med/index.html>)

The Science of Marijuana, Leslie Iversen, Nova York: Oxford University Press, 2000.

O Grande Livro da Cannabis, Rowan Robinson, Rio de Janeiro: Ed. Zahar, 1999.

A Maconha, Fernando Gabeira, São Paulo: Ed. Publifolha, 2007.

Sobre os autores

RENATO MALCHER-LOPES é bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade de Brasília (1993), onde também concluiu seu mestrado em Biologia Molecular (1997). Trabalhou até 1999 como assistente de pesquisa no laboratório de comportamento animal da Universidade Rockefeller (EUA). Durante o doutorado em Neurociências pela Universidade Tulane (2000-2005), participou da descoberta da regulação hormonal do sistema endocanabinóide, demonstrando sua modulação pelos hormônios glicocorticóides e pela leptina em circuitos neuronais envolvidos no controle do equilíbrio fisiológico, do apetite e da adaptação ao estresse. Desenvolveu projeto de pós-doutoramento na Escola Politécnica Federal de Lausanne (Suíça, 2005-2006) realizando uma caracterização morfológica e eletrofisiológica de células e circuitos do córtex cerebral. Em 2007, ingressou no Cenargen-Embrapa (Brasília) para estudar a ação de neuropeptídeos no controle do apetite e ganho de peso.

SIDARTA RIBEIRO é bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade de Brasília (1993), mestre em Neurobiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (1994) e doutor em Neurociências pela Universidade Rockefeller (EUA, 2000). Durante o pós-doutorado na Universidade Duke (EUA, 2000-2005), descobriu mecanismos de reverberação, estocagem e propagação de memórias durante o sono. Regressou ao Brasil em 2005 como Diretor de Pesquisas Científicas do Instituto Internacional de Neurociências de Natal Edmond e Lily Safra (IINN-ELS), onde atualmente coordena diferentes linhas de pesquisa, como a relação entre sono, sonho e aprendizado, a biocompatibilidade de eletrodos, e as bases

neurobiológicas da comunicação vocal em aves e primatas. É ainda professor-colaborador da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, pesquisador do Instituto de Ensino e Pesquisas do Hospital Sírio Libanês, e pesquisador-colaborador da Universidade Duke.

Sobre a coleção CIÊNCIA NO BOLSO

As idéias que a ciência cria e as descobertas que realiza podem ser explicadas descomplicadamente. Ciência fácil para todos. Esse é nosso desafio. E mais, queremos aliar leitura prazerosa e conhecimento. Isso mesmo. Ler com prazer e compreender o que acontece à nossa volta, nos laboratórios de pesquisa espalhados pelas diversas regiões do país. Ciência contemporânea feita por homens e mulheres, de todas as idades, nas mais diversas áreas do conhecimento. O Brasil já tem excelência na pesquisa em muitas áreas científicas, mas poucos sabem disso, e muito menos sobre o que se pesquisa, por que se pesquisa e como essa pesquisa é realizada. Sempre em linguagem acessível, tema atual e pesquisa de ponta. Ciência para você ler no ônibus, no metrô, levar ao trabalho e ao lazer, compreender, gostar e querer saber mais.

Sobre o Conselho Editorial

CAIO LEWENKOPF é físico pela USP e hoje professor da UERJ com pós-doutorados no instituto Max-Planck de Heidelberg (1991-92), na Universidade do Estado de Michigan (1992-92) e na Universidade de Washington (1993-95). Foi professor visitante de Estrasburgo (1999) e Harvard (2007). Desenvolve pesquisas em física teórica, com ênfase em física da matéria condensada, atuando principalmente nos temas: transporte eletrônico, sistemas mesoscópicos, pontos quânticos, caos quântico e teoria de matrizes aleatórias.

CARLOS FAUSTO é antropólogo do Museu Nacional/UFRJ, com pós-doutorado no Laboratoire d'Anthropologie Sociale (Collège de France/CNRS) e professor visitante na École Pratique des Hautes Études e na Universidade de Chicago. Realiza pesquisas na Amazônia desde 1988. Autor de livros e artigos sobre povos indígenas. É membro da equipe de pesquisa do Musée de Quai Branly, desenvolve projetos em colaboração com a Universidade da Flórida e o Max Planck Institut Für Psycholinguistik, além de projetos de capacitação e video-realização com o Vídeo nas Aldeias e a Associação Indígena Kuikuro do Alto Xingu.

STEVENS REHEN, professor da UFRJ, é doutor em ciências biológicas e pós-doutor em neurociências pela Universidade da Califórnia em San Diego (2003) e pelo Instituto de Pesquisa Scripps/EUA (2005). É Presidente da Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento. Autor de inúmeros artigos científicos publicados em revistas indexadas, orienta alunos de doutorado, mestrado e iniciação científica. Tem experiência na área de morfologia, com ênfase em neurobiologia, atuando principalmente no estudo dos mecanismos de diferenciação neural em células-tronco embrionárias.

Conheça outros títulos já publicados

O SONO NA SALA DE AULA

Tempo escolar e tempo biológico

Fernando Louzada e Luiz Menna-Barreto

O QUE É COMPUTAÇÃO QUÂNTICA?

Ernesto F. Galvão

UM FUTURO PARA O CAMPO

Reforma agrária e desenvolvimento social

Sérgio P. Leite e Rodrigo V. de Ávila

CÉLULAS-TRONCO

O que são? Para que servem?

Stevens Rehen e Bruna Paulsen



PARA MAIS INFORMAÇÕES SOBRE OS TÍTULOS JÁ PUBLICADOS:

<http://www.vieiralent.com.br>

PARA ENVIAR SUGESTÕES DE TEMAS PARA NOVOS TÍTULOS:

editora@vieiralent.com.br



Este livro foi produzido no Rio de Janeiro
pela *vieira & lent* casa editorial, no inverno de 2007.
Composto em Bodoni Book corpo 11.5/16.5
sobre papel off-set 75g/m². Impresso pela Sermograf.