



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Consequências do uso de Cannabis na gravidez na progênie: O
que se sabe até o momento**

Carolina Dimitrov Ribeiro

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

Orientador:
Prof. Dr. Maurício Yonamine

São Paulo
2022

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
RESUMO.....	3
1. Introdução.....	4
1.1. Cannabis - História e epidemiologia.....	4
1.2. Fitocanabinoides.....	10
1.3. Uso de Cannabis na gravidez.....	14
1.4. O sistema endocanabinoide no sistema reprodutor feminino.....	15
2. Objetivos.....	17
3. Materiais e métodos.....	17
4. Resultados e discussão.....	18
4.1. Padrões de uso e fatores de risco.....	18
4.2. Mecanismos da exposição fetal e o sistema endocanabinoide durante a gravidez.....	20
4.2.1. Pré-implantação.....	20
4.2.2. Implantação.....	21
4.2.3. Desenvolvimento embrionário e fetal.....	22
4.2.4. Parto.....	24
4.3. Consequências da exposição à Cannabis na progênie.....	25
4.3.1. Efeitos em curto prazo (período neonatal).....	26
4.3.2. Efeitos em médio prazo (primeira e segunda infância).....	30
4.3.3. Efeitos em longo prazo (terceira infância, adolescência e início da fase adulta).....	32
4.4. Resumo dos efeitos discutidos.....	36
5. Conclusão.....	39
6. Bibliografia.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS

2-AG	2-araquidonoilglicerol
5HT-1	Receptor de 5-hidroxitriptamina (serotonina)
AEA	Araquidonoil-etanolamina (anandamida)
CB1	Receptor canabinoide do tipo 1
CB2	Receptor canabinoide do tipo 2
CBC	Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido canabidiólico
CBG	Cannabigerol
CBN	Canabinol
CBV	Canabivarina
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FAAH	Amida hidrolase de ácido graxo
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
GPR55	Receptor acoplado à proteína G 55
HHO	Hipotálamo-hipófise-ovário
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IGF-2	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2
LH	Hormônio luteinizante
MHPCD	<i>Maternal Health Practices and Child Development Study</i>
NAPE-PLD	N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipase D
OPPS	<i>Ottawa Prenatal Prospective Study</i>
PIG	Pequeno para idade gestacional
PIGF	Fator de crescimento placentário
PRAMS	<i>Pregnancy Risk Assessment Monitoring System</i>
SARM / MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina
SNC	Sistema nervoso central
THC	Delta-9-tetrahidrocanabinol
THCA	Ácido tetra-hidrocanabinólico
uNK	Células <i>natural killers</i> uterinas
VEGF	Fator de crescimento endotelial

RESUMO

RIBEIRO, C. D. **Consequências do uso de *Cannabis* na gravidez na progênie: O que se sabe até o momento.** 2022. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: Cannabis; gravidez; sistema endocanabinoide; progênie; consequências.

INTRODUÇÃO: A *Cannabis* é a droga ilegal mais consumida no mundo, além de possuir um extenso potencial terapêutico que vem sendo explorado cada vez mais nos últimos anos. Os fitocanabinoides são os principais componentes da *Cannabis*, sendo os principais o THC e o CBD. Estes compostos atuam principalmente nos receptores canabinoides do tipo CB1 e CB2, que junto com outras moléculas, formam o sistema endocanabinoide. Esse sistema é principalmente associado ao SNC e o sistema imune, mas está presente também em outras regiões, como no sistema reprodutivo. Os componentes do sistema endocanabinoide participam da complexa regulação hormonal e bioquímica envolvida no ciclo menstrual, ovulação e também na gestação. A influência desse sistema na gravidez, somado ao fato de que os fitocanabinoides presentes da *Cannabis* são capazes de alterar a homeostase endocanabinoide, levanta a possibilidade de que o consumo de *Cannabis* durante este período pode ter consequências significativas não só na manutenção da gestação, como no desenvolvimento embrionário e fetal. **OBJETIVOS:** Identificar e descrever os principais mecanismos do sistema endocanabinoide envolvidos na gestação e relacioná-los à perturbação deste sistema decorrente da exposição a canabinoides exógenos. Além disso, evidenciar e resumir, através de uma revisão de literatura, as consequências desta exposição na progênie, a curto, médio e longo prazo. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão bibliográfica conduzida a partir de pesquisa em bancos de dados como SciELO, PubMed e LILACS. A seleção de artigos foi a partir das palavras-chave: "cannabis"; "marijuana"; "pregnancy"; "gestation"; "pregnant". **RESULTADOS:** A expressão dos receptores canabinoides, assim como as concentrações dos endocanabinoides, estão intimamente relacionados a todas as etapas da gestação, desde a pré-implantação até o parto. Sendo assim, alterações na homeostase desse sistema através da exposição à canabinoides exógenos, são capazes de interferir no sucesso da gravidez e no desenvolvimento embrionário e fetal. Essa interferência pode levar a consequências observadas tanto no recém-nascido, quanto nas

etapas posteriores do desenvolvimento da progênie, até o início da vida adulta. Logo após o nascimento, as crianças expostas à *Cannabis* durante o período pré-natal apresentaram menor peso ao nascer e houve maior incidência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. Nas fases iniciais da infância, observou-se um prejuízo no desenvolvimento das habilidades verbais e de memória, bem como uma diminuição da atenção. Por volta dos 5-6 anos, notou-se um aumento de impulsividade e hiperatividade e posteriormente, um aumento de sintomas depressivos e um desfalque no desenvolvimento cognitivo. Na adolescência, além dos efeitos cognitivos persistirem, observou-se uma maior predisposição ao início precoce no consumo da *Cannabis*, assim como maiores chances de apresentarem comportamentos delinquentes. O desempenho cognitivo específico relacionado às funções executivas permaneceu evidente no início da vida adulta, tendo sido observado também um maior consumo de *Cannabis* em comparação aos adultos não expostos pré-natalmente. **CONCLUSÃO:** O consumo de *Cannabis* durante a gravidez é capaz de gerar consequências duradouras na progênie exposta. Apesar das limitações das informações disponíveis atualmente na literatura, a interrupção ou ao menos a redução do consumo durante a gestação deve ser orientada pelos profissionais de saúde, através de uma abordagem acolhedora e livre de estigmas.

1. Introdução

1.1. *Cannabis* - História e epidemiologia

O termo "Cannabis", do ponto de vista científico, engloba as espécies vegetais pertencentes ao gênero *Cannabis*, sendo as suas duas principais representantes a *Cannabis sativa* e a *Cannabis indica*, e em menor escala, a *Cannabis ruderalis*. Entretanto, ao longo da história e por todo o mundo, o termo passou a ser mais amplamente utilizado para se referir à planta como psicoativo, principalmente como droga ilegal (RUSSO, 2007).

As plantas do gênero *Cannabis* são naturalmente originárias da Ásia central, tendo seu uso têxtil, terapêutico e até mesmo religioso mencionado por milhares de anos ao longo da história, havendo registro do seu cultivo por populações humanas desde a pré-história, ainda no período neolítico. Extremamente versátil, toda a composição vegetal da *Cannabis* provê recursos para diferentes tipos de materiais com diferentes utilidades (TOUW, 1981).

A partir do caule é possível obter fibras excepcionalmente resistentes e flexíveis, que por sua vez, são utilizadas para a fabricação de tecidos e cordas desde os primórdios da história humana. Por isso, alguns pesquisadores consideram a *Cannabis* como uma das primeiras espécies cultivadas pelas populações humanas por motivos não alimentícios (CLARKE; MERLIN, 2013). As sementes, por sua vez, também tiveram seu papel na história humana para fins alimentícios, como uma espécie de "grão", seja para consumo humano ou ração animal, embora esse uso tenha ocorrido em menor escala e em regiões específicas, como na China. Contudo, talvez o principal motivo pelo qual a *Cannabis* se tornou uma das espécies vegetais mais importantes na história humana, ainda com atual relevância no contexto global, é pelas suas propriedades psicoativas.

As inflorescências produzidas pelas plantas do sexo feminino, bem como os tricomas (glândulas de resina) a elas associados são as principais fontes dos princípios ativos da *Cannabis*. Historicamente, os pesquisadores teorizam que os primeiros humanos a terem contato com estas substâncias o fizeram de forma acidental, inalando a fumaça proveniente da queima da planta, seja na tentativa de obter daquilo um alimento ou involuntariamente a partir de uma queimada natural (CLARKE; MERLIN, 2013).

A partir de então, a *Cannabis* passou a ser utilizada não só como recurso material, mas também cerimonial e terapêutico. O uso cerimonial e religioso da *Cannabis* aparece na história de diversas civilizações da antiguidade, pelos chineses, gregos e egípcios. O primeiro registro documentado do uso de *Cannabis* fumada em um contexto ritualístico e cerimonial data de aproximadamente 450 B.C., na obra "*The Histories*" publicada pelo historiador grego Herodotus (LONG et al., 2016). Apesar de existirem motivos para acreditar que a *Cannabis* também era consumida pelos seus efeitos psicoativos para rituais e cerimônias na China na antiguidade, existe uma certa escassez nos registros documentados. Uma hipótese levantada por pesquisadores acerca do motivo para tal escassez é que o uso da *Cannabis*, no contexto religioso, estava mais associada às práticas xamânicas indígenas, e não era compartilhada pela mesma população responsável por escrever os livros nesse período. O silêncio sobre os efeitos psicoativos da *Cannabis* nos textos antigos fez com que o uso da mesma na China ficasse mais associado à extração de fibras e como alimento (TOUW, 1981). Contudo, recentemente foram descobertas evidências arqueológicas que sugerem que os chineses faziam o uso de *Cannabis* durante rituais e cerimônias religiosas há pelo menos 2500 anos (REN et al., 2019).

Se para o uso religioso e cerimonial da *Cannabis* a documentação é de certa forma escassa, o uso terapêutico e medicinal da planta aparece em textos antigos com uma frequência e antiguidade surpreendentes. A evidência mais antiga do uso medicinal da *Cannabis* é possivelmente um trecho em um papiro datado de aproximadamente 1700 AC, que sugere o uso da planta para distúrbios oculares (RUSSO, 2007). Fragmentos deste papiro estão preservados até hoje, conforme mostrado na figura 1.

Figura 1: Papiro egípcio Ramesseum 3 - Primeira evidência do uso medicinal da Cannabis.

Fonte: The British Museum



Em termos de história moderna, os pesquisadores ocidentais começaram a se interessar mais avidamente pelo estudo da *Cannabis* e das suas propriedades psicoativas e terapêuticas a partir do século XIX. A primeira descrição do uso do método experimental no estudo da *Cannabis* data de 1839, pelo pesquisador irlandês William Brooke O'Shaughnessy. William utilizou exemplares de Cannabis trazidos da Índia inicialmente em animais, primeiramente para verificar a segurança do seu uso, passando então para experimentos em pacientes humanos. Foi O'Shaughnessy que nomeou uma das duas espécies mais conhecidas de *Cannabis*, a *Cannabis indica*, espécie que na sua percepção, possuía propriedades medicinais mais significativas que a *Cannabis sativa* (PISANTI; BIFULCO, 2017).

A partir da segunda metade do século XIX, houve uma expansão de estudos e publicações acerca das propriedades terapêuticas da *Cannabis* na Europa e nos Estados

Unidos. Levando em conta o uso secular da *Cannabis* no oriente, os pesquisadores ocidentais exploraram as propriedades psicoativas, anti-inflamatórias e analgésicas da *Cannabis* através de diversas preparações. A mais popular dela talvez seja o haxixe (*hashish*), cujo uso se tornou popular não só na comunidade científica, mas também entre os artistas famosos da época, como os escritores Victor Hugo e Alexandre Dumas, pelos seus efeitos psicoativos (PISANTI; BIFULCO, 2017).

Juntamente com os numerosos artigos publicados nessa época, a *Cannabis* se popularizou também no âmbito da indústria farmacêutica, tendo sido lançados produtos à base de *Cannabis* em diferentes formulações por grandes indústrias como a alemã Merck e a estadunidense Bristol-Myers and Squibb. Medicamentos sob a forma de tinturas, comprimidos e extratos foram desenvolvidos e lançados no mercado principalmente recomendados como analgésicos, anti-inflamatórios e antiespasmódicos. (PISANTI; BIFULCO, 2018)

Os numerosos estudos realizados nessa época evidenciaram também a grande variabilidade nos tipos e na intensidade dos efeitos experienciados por indivíduos diferentes e entre as inúmeras preparações possíveis para o consumo de *Cannabis*. Isso somado às tentativas frustradas dos cientistas em isolar e caracterizar os princípios ativos responsáveis pelos efeitos da *Cannabis*, levou a um certo declínio no uso medicinal da planta no final do século XIX (ZUARDI, 2006). No início do século XX, outros fatores passaram a influenciar também a queda no uso da *Cannabis*. Entre eles podemos citar o surgimento de outros fármacos com propriedades semelhantes, mas com duas vantagens significativas: tinham sua estrutura e perfil farmacológico detalhadamente conhecidos e não eram psicoativos (PISANTI; BIFULCO, 2018). Além disso, políticas públicas proibicionistas e a cultura da guerra às drogas começaram a se manifestar em diversos países, principalmente na Europa e nos Estados Unidos. No país norte-americano, o controle sob a *Cannabis* e suas preparações veio à tona em meio às discussões acerca da proibição de outras drogas, como cocaína e opiáceos. Apesar de muitos na época concordarem que a *Cannabis* não representava os mesmos riscos e efeitos que drogas mais pesadas, acreditava-se, entretanto, que com a proibição dessas drogas, os usuários iriam se voltar para às drogas menos reguladas, como a *Cannabis* (MUSTO, 1972). Em meio a esse cenário, diversos estados americanos passaram a proibir o uso não medicinal de *Cannabis*, culminando em 1937 na aprovação do *Marijuana Tax Act*, que definia o pagamento de uma taxa de um dólar para cada onça (28,35 g) de maconha

utilizada para fins medicinais e 100 dólares para qualquer outro tipo de uso (PISANTI; BIFULCO, 2017).

O uso medicinal da *Cannabis* atingiu seu ponto mais baixo no final da primeira metade do século XX, com a remoção da *Cannabis* da farmacopeia estadunidense em 1941. Nos anos seguintes, entre 1944 e 1945, foi proibida também nos Estados Unidos a realização de qualquer pesquisa relacionada ao uso medicinal da *Cannabis* (PISANTI; BIFULCO, 2017). Apesar das proibições em relação ao uso medicinal da *Cannabis*, o uso recreativo, por sua vez, sofreu um grande *boom* na segunda metade do século XX. Antes restrito a grupos específicos, como imigrantes hispânicos e africanos nos Estados Unidos e entre a população negra antes escravizada no Brasil, o uso recreacional da *Cannabis* passou a atingir outras populações a partir da década de 60, principalmente os jovens ocidentais. (ZUARDI, 2006). Isto, somado à descoberta e isolamento do tetraidrocanabinol (THC), principal princípio ativo da planta, em 1964, trouxe de volta o interesse científico acerca das propriedades psicoativas e medicinais da *Cannabis*. Seguindo a descoberta e caracterização dos receptores endocanabinoides na década de 1990, a *Cannabis* voltou a ter seu potencial terapêutico explorado pelas grandes indústrias farmacêuticas (PISANTI; BIFULCO, 2017). Em 2005, o primeiro produto farmacêutico à base de *Cannabis* obteve seu registro no Canadá, na forma de um spray bucal contendo uma mistura de THC e canabidiol (CBD), para tratamento de espasticidade em pacientes com esclerose múltipla (CANADÁ, 2022).

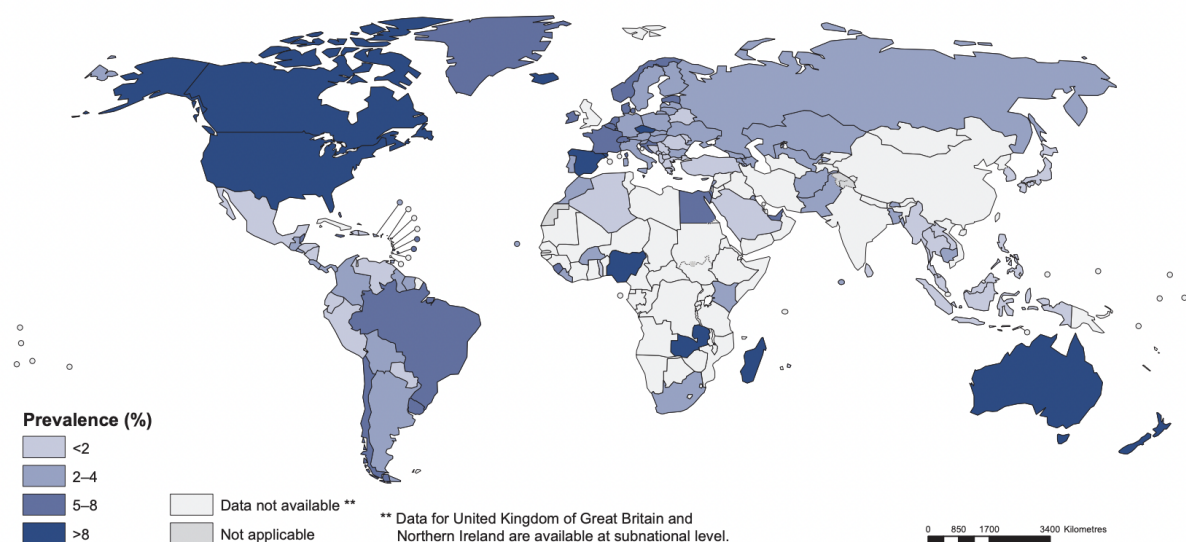
Atualmente, o uso recreativo da *Cannabis* ainda é considerado ilegal na maioria dos países, mas o seu uso terapêutico tem sido cada vez mais legalizado. Epidemiologicamente, a *Cannabis* é a droga ilegal mais utilizada em todo o mundo, com a estimativa de que 2,8% a 5,1% (uma média de 4%) da população mundial entre 15 e 64 anos tenham utilizado *Cannabis* pelo menos uma vez no ano de 2019 (VIENA, 2021).

Segundo o levantamento feito pela Organização Mundial da Saúde em 2015, o Brasil tem uma das maiores prevalências de uso não medicinal da *Cannabis* da América Latina, estimada em 5-8% da população entre 15 e 64 anos (GENEBRA, 2016), conforme demonstrado na Figura 2.

Figura 2: Prevalência mundial do uso de Cannabis

Fonte: (GENEBRA, 2016)

* Situation as at end December 2013



Em relação ao uso medicinal no Brasil, houve a aprovação de registro do primeiro produto derivado da *Cannabis* pela Anvisa em abril de 2020, à base de CBD (BRASIL, 2020). Desde então, a Anvisa aprovou outros 10 produtos à base de canabinoides para importação e comercialização no território nacional. Vale ressaltar que até o momento, os produtos derivados da *Cannabis* devem ter seus insumos (ou produto final) importados, uma vez que o cultivo da planta, ainda que para fins medicinais, permanece proibido (BRASIL, 2022).

Enquanto isso, outros países da América do Norte e da Europa já legalizaram o uso medicinal há anos e o uso recreativo também vem sendo legalizado nos últimos anos. Nos Estados Unidos, o uso recreativo da *Cannabis* não é considerado legal a nível federal, mas até o momento 20 estados e territórios estadunidenses legalizaram o uso não medicinal, sendo o primeiro deles o Colorado, em 2012 (HANSEN; ALAS; DAVIS JUNIOR, 2022). Já o uso medicinal nos Estados Unidos é atualmente aprovado em 37 estados, 4 territórios e na capital nacional (distrito de Colúmbia), sendo a Califórnia o estado pioneiro na legalização do uso medicinal, desde 1996 (EUA, 2022).

Já na Europa, o EMA, agência regulatória da união europeia, até o momento não concedeu registro para nenhum medicamento a base de *Cannabis* de forma unificada para todos os países da união, porém alguns países individualmente têm aprovado tais produtos, e até mesmo formulações magistrais/herbais da planta para fins medicinais, como é o caso da Alemanha (ABUHASIRA; SHBIRO; LANDSCHAFT, 2018). A Holanda por sua vez, seguiu o caminho contrário, tendo o uso recreativo da *Cannabis* tolerado -

não exatamente legalizado, mas não punível legalmente - desde 1976, enquanto o uso medicinal da Cannabis só foi aprovado em 2003 (KILMER; REUTER; GIOMMONI, 2015; GIELEN; VREY, 2022).

1.2. Fitocanabinoides

A *Cannabis* é constituída de cerca de 500 compostos químicos, sendo que atualmente apenas um pouco mais de 100 compostos são conhecidos (LAFAYE et al., 2017). Dentre estes compostos, aqueles que são conhecidos pelas suas propriedades psicoativas e terapêuticas são os chamados canabinoides, enquanto os demais são denominados compostos não-canabinoides.

O delta-9-tetraidrocanabinol (THC), considerado o canabinoide primário encontrado na *Cannabis* e responsável pelos seus efeitos psicoativos, surpreendentemente não foi o primeiro composto a ser isolado e caracterizado quimicamente. O primeiro canabinoide isolado foi o canabinol, em 1899 pelo cientista britânico Thomas Hill Easterfield, que inicialmente acreditava que este era o principal princípio ativo da planta. Foi apenas muitas décadas depois, em 1963, que se descobriu outro composto derivado da *Cannabis*, o canabidiol, seguido pelo isolamento e caracterização do composto principal (THC) em 1964 (ATAKAN, 2012).

Quimicamente, os canabinoides são compostos terpeno-fenólicos com 21 ou 22 carbonos (na sua forma carboxilada) e são estruturalmente bastante semelhantes entre si, apesar de terem efeitos bastante distintos (ANDRE; HAUSMAN; GUERRIERO, 2016). Os canabinoides são moléculas extremamente lipofílicas, possuindo baixa solubilidade em água. São produtos do metabolismo secundário da planta e são produzidos por glândulas secretoras chamadas tricomas, presentes principalmente nas inflorescências das plantas do sexo feminino. As funções exatas dos canabinoides nas plantas ainda precisam ser esclarecidas e estudadas mais a fundo, mas diversos estudos apontam para mecanismos relacionados à defesa da planta, como proteção contra raios ultravioleta (TANNEY et al., 2021).

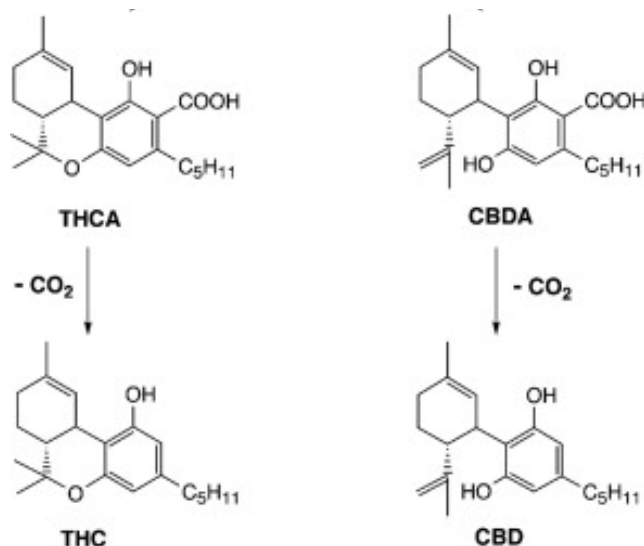
O THC é o principal canabinoide responsável pelos efeitos psicoativos chamados "eufóricos" que surgem após o consumo da Cannabis. Quimicamente possui a já mencionada estrutura terpeno-fenólica e é encontrado na planta na sua forma de ácido, conhecida como THCA. A reação de descarboxilação - descrita na figura 3 - pode ocorrer na própria planta, através de mecanismos não enzimáticos, mas acontece em maior escala a partir da exposição das inflorescências à luz e ao calor após a colheita - como

ocorre na queima das *Cannabis* para consumo por via inalatória. No corpo humano, o THC exerce seus efeitos através da interação com os receptores endocanabinoides CB1 e CB2, nos quais atua principalmente como agonista parcial. Os receptores do tipo CB1 estão localizados principalmente no sistema nervoso central, nos pulmões, fígado e rins; enquanto os receptores do tipo CB2 se concentram no sistema imune e hematopoiético (PAPASEIT et al., 2018).

Tem-se que é a ação agonista do THC nos receptores CB1 que caracteriza a via primária através da qual a *Cannabis* exerce seus efeitos psicotrópicos. Tanto CB1 quanto CB2 são receptores de membrana acoplados à proteína G e, quando ligados ao THC, desencadeiam uma cascata de sinalização que resulta na diminuição da concentração de cAMP no interior das células. No caso dos receptores do tipo CB1, estes estão presentes em maior concentração em áreas do SNC associadas à aspectos como cognição, memória, percepção da dor, coordenação motora e ansiedade; explicando então alguns dos efeitos observados após o consumo da *Cannabis*, como perda de coordenação motora, capacidade cognitiva e memorização. Já a ativação dos receptores do tipo CB2 pelo THC está associada a algumas das propriedades imunossupressoras e antitumorais descritas na literatura (SHARMA; MURTHY; BHARATH, 2012).

Outro fitocanabinoide de grande importância encontrado na *Cannabis* é o canabidiol, também conhecido como CBD. Da mesma forma que o THC, é produzido e armazenado na planta na sua forma de ácido, chamada CBDA; sendo convertida em CBD com exposição a altas temperaturas - conforme descrito na figura 3. Ao contrário do THC, possui virtualmente nenhum efeito psicoativo e é o principal canabinoide estudado em termos de propriedades terapêuticas da *Cannabis* (BARRALES-CUREÑO et al., 2020). Outra diferença em relação ao THC, é que o CBD não atua diretamente sob os receptores CB1 e CB2 - apesar de já ter sido demonstrado que o CBD pode exercer ação antagonista em ambos receptores (MORALES; REGGIO, 2019). Por outro lado, o CBD demonstra afinidade por uma gama de diferentes receptores e proteínas, desde receptores acoplados à proteína G como o GPR55, receptores serotoninérgicos como o 5TH-1 e receptores opioides mu e delta; até canais iônicos controlados por ligante (como canais de sódio e receptores GABAa) e enzimas como a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e as enzimas do completo CYP450 (NELSON et al., 2020).

Figura 3: Reação de descarboxilação do THCA e CBDA



Apesar de muitos dos mecanismos de ação exatos resultantes da interação entre o CBD e estas proteínas ainda serem desconhecidos, é possível relacionar alguns dos efeitos terapêuticos do CBD com a ativação ou inibição destas proteínas. Transtornos de humor, como a depressão, são conhecidos por envolverem diversos neurotransmissores, receptores e enzimas, o que torna o tratamento complexo, muitas vezes tendo-se que recorrer à associação farmacológica. Estudos demonstram que as propriedades ansiolíticas e anti-psicóticas agudas do CBD são decorrentes da interação com os receptores serotoninérgicos 5HT-1a. Sendo assim, a afinidade de certa forma promíscua do CBD apresenta-se, nesse contexto, como uma vantagem, considerando a capacidade deste composto de se ligar e modular a ação de diversos receptores (LINGE et al., 2016).

Dentre as dezenas de outros fitocanabinoides encontrados na *Cannabis*, vale destacar também o canabinol, denominado muitas vezes como CBN. Apesar de ter sido o primeiro canabinoide a ser isolado e identificado, em 1899, ainda há muito a ser explorado e estudado acerca desse composto, principalmente em comparação ao volume de estudos disponíveis acerca dos outros dois canabinoides mencionados anteriormente, o THC e o CBD. Sabe-se que o CBN é na verdade um produto de degradação do THC, após sofrer uma reação de oxidação não enzimática (MORALES; HURST; REGGIO, 2017). Justamente por isso, temos que a concentração de CBN nas inflorescências secas é maior do que naquelas recém-colhidas, uma vez que a exposição ao oxigênio leva à degradação do THC em CBN, entre outros produtos. Esta característica do CBN, juntamente com o fato deste composto ser altamente estável à degradação oxidativa é o que levou a ele ser amplamente estudado e utilizado como marcador para datação de achados arqueológicos relacionados à *Cannabis*, assim como indicador de tempo e

condições de armazenamento da planta após a colheita e secagem (HANUŠ et al., 2016). Em relação à sua farmacodinâmica, o CBN possui pouca afinidade pelos receptores endocanabinoides, mas entre os do tipo CB1 e CB2, possui maior afinidade pelo os do tipo CB2, sendo considerado também um composto com pouca atividade psicoativa (MORALES; HURST; REGGIO, 2017). Já em relação ao seu potencial terapêutico, alguns estudos demonstraram que o CBN possui propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas e anti-convulsivantes e contra a bactéria *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina - geralmente referida pelas siglas SARM ou MRSA. Além disso, em associação com o THC, demonstrou possuir também propriedades sedativas (TURNER; ELSOHL; BOEREN, 1980).

Como já mencionado anteriormente, a *Cannabis* abriga mais de uma centena de diferentes canabinoides, mas a grande maioria ainda com muito mais há que ser estudado e explorado acerca das suas propriedades. Além dos já citados, pode-se mencionar também outros fitocanabinoides como o cannabigerol (CBG), canabicromeno (CBC) e a canabivarina (CBV), encontrados em concentrações significativamente menores do que os já citados THC e CBD (MORALES; HURST; REGGIO, 2017). Além dos canabinoides, a *Cannabis* é composta também de diversas outras substâncias, como os terpenos, flavonóides e alcaloides. Estes outros compostos atuam em conjunto com os canabinoides, exercendo um efeito chamado de *entourage*, que caracteriza um sinergismo entre estes dois tipos de compostos. Apesar dos mecanismos do efeito *entourage* não serem completamente esclarecidos, sabe-se que o mesmo resulta numa atividade biológica aprimorada dos canabinoides, nas suas interações com o sistema endocanabinoide (BAUTISTA; YU; TIAN, 2021).

Nas últimas décadas, popularizou-se também, principalmente nos Estados Unidos e na Europa, os chamados canabinoides sintéticos, compostos que possuem estruturas químicas capazes de interagir com os receptores canabinoides e produzir efeitos psicoativos tais quais o THC. Apesar de muitos serem estruturalmente bastante semelhantes ao THC, os canabinoides sintéticos agem como agonistas totais dos receptores CB1, em contraste com a atividade agonista parcial do THC. Sendo assim, normalmente produzem efeitos psicoativos mais intensos, e conseqüentemente, efeitos adversos mais significativos (MILLS; YEPES; NUGENT, 2015).

1.3. Uso de *Cannabis* na gravidez

Sendo a droga ilegal mais utilizada no mundo todo, e considerando o crescente número de indicações para seu uso terapêutico, a *Cannabis* é consumida por uma parcela significativa da população mundial atualmente. Considerando que grande parte da população que fez uso recente ou que faz uso recorrente de *Cannabis* de forma não medicinal são jovens adultos, é importante levar em conta os efeitos do uso da *Cannabis* em indivíduos em idade reprodutiva.

Com a popularização da *Cannabis* nos últimos anos, cada vez mais mulheres em idade reprodutiva têm feito uso recreativo da planta. Um estudo realizado nos Estados Unidos em 2014 mostrou que a prevalência de uso recorrente da *Cannabis* entre mulheres não gestantes com idade entre 18 e 44 anos aumentou de 6,29% em 2002 para 9,27% em 2014. Entre as mulheres gestantes da mesma faixa etária, o aumento foi de 2,37% para 3,85% (MARROUN et al., 2018). Vale ressaltar que os estudos baseados em auto-relato tendem a subestimar as prevalências reais, devido ao estigma ainda presente em relação ao uso de *Cannabis*. Isto foi evidenciado por um outro estudo realizado em 2016, que utilizou o auto-relato e a testagem em urina para identificar o uso de *Cannabis* durante a gravidez. Neste estudo, a prevalência foi de cerca de 7,1%, sendo que mais da metade das usuárias de *Cannabis* só tiveram o uso identificado a partir do teste toxicológico, ou seja, negaram o uso no auto-relato (METZ; BORGELT, 2018).

Do ponto de vista do uso medicinal, existem diversas condições para as quais a *Cannabis* possui potencial terapêutico, que são experienciadas por mulheres grávidas, como ansiedade, náusea e dor. Em outra pesquisa realizada nos Estados Unidos com mais de 1700 gestantes que fizeram uso de *Cannabis* na gravidez, 63% informaram fazer uso para ajudar com depressão e ansiedade e 60% reportaram uso para ajudar com dores (METZ; BORGELT, 2018). No Brasil, os dados acerca do uso de *Cannabis* pela população geral em si já é escasso, e não existem estudos epidemiológicos direcionados para a prevalência de uso por mulheres grávidas. Estima-se que entre a população feminina com idade entre 25 e 34 anos - idade na qual há mais incidência de gestações - cerca de 7,1% das mulheres fizeram uso de *Cannabis* pelo menos uma vez (BARBOSA et al., 2011). Parte do motivo pelo qual os dados epidemiológicos dessa população em específico são escassos no Brasil é a ilegalidade da *Cannabis* no país, contribuindo para o estigma negativo relacionado ao uso. Para as mulheres gestantes este estigma é ainda mais relevante, considerando que as gestantes usuárias podem enfrentar consequências

legais relacionadas à guarda de seus filhos caso seja comprovado o uso durante a gravidez.

1.4. O sistema endocanabinoide no sistema reprodutor feminino

O sistema endocanabinoide pode ser definido como uma rede de neuromodulação composta por receptores, proteínas e mediadores químicos canabinoides de origem endógena, presentes no sistema nervoso central e também em tecidos periféricos. Os endocanabinoides são compostos lipídicos sintetizados pelo próprio organismo, que interagem com os receptores canabinoides (principalmente CB1 e CB2), ativando diversas cascatas de sinalização celular (LU; MACKIE, 2021). O primeiro endocanabinoide a ser isolado e caracterizado foi a araquidonoil-etanolamina (AEA), em 1992, nomeada posteriormente apenas de "anandamida". Não muito tempo depois, foi isolado outro endocanabinoide, chamado 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Muitos outros endocanabinoides foram descobertos desde então, porém estes dois permanecem sendo os principais representantes dessa classe de neuromediadores até hoje (CORREA et al., 2016). A AEA atua como um agonista parcial com alta afinidade pelo receptor do tipo CB1, possuindo baixíssima afinidade pelo receptor do tipo CB2. O 2-AG, por sua vez, atua como agonista total em ambos os receptores, porém com menor afinidade (ZOU; KUMAR, 2018).

Tanto os receptores canabinoides quanto os endocanabinoides em si são majoritariamente associados ao SNC e ao sistema imunológico, porém existem evidências da expressão destes receptores em outros tecidos do organismo, entre eles o sistema endócrino e reprodutor. Evidências clínicas de usuários crônicos de *Cannabis*, tanto do sexo feminino quanto do sexo masculino, evidenciaram certas alterações em parâmetros reprodutivos como dificuldade em engravidar e baixa contagem de espermatozoides, levaram aos pesquisadores a buscarem evidências da influência do sistema endocanabinoide na reprodução humana. (CORREA et al., 2016).

Sabe-se que o sistema reprodutor feminino é extremamente regulado pelo sistema endócrino, principalmente pelo hipotálamo, que exerce um fino controle na síntese, liberação e degradação dos hormônios envolvidos no ciclo menstrual e na gestação. A expressão de receptores canabinoides no hipotálamo e nos órgãos reprodutores, vem sendo cada vez mais evidenciada por estudos em animais e em humanos. Estudos realizados com animais fêmeas nocautes para CB1 e CB2, por exemplo, demonstraram falhas na fertilização e implantação do óvulo, mostrando como o sistema endocanabinoide

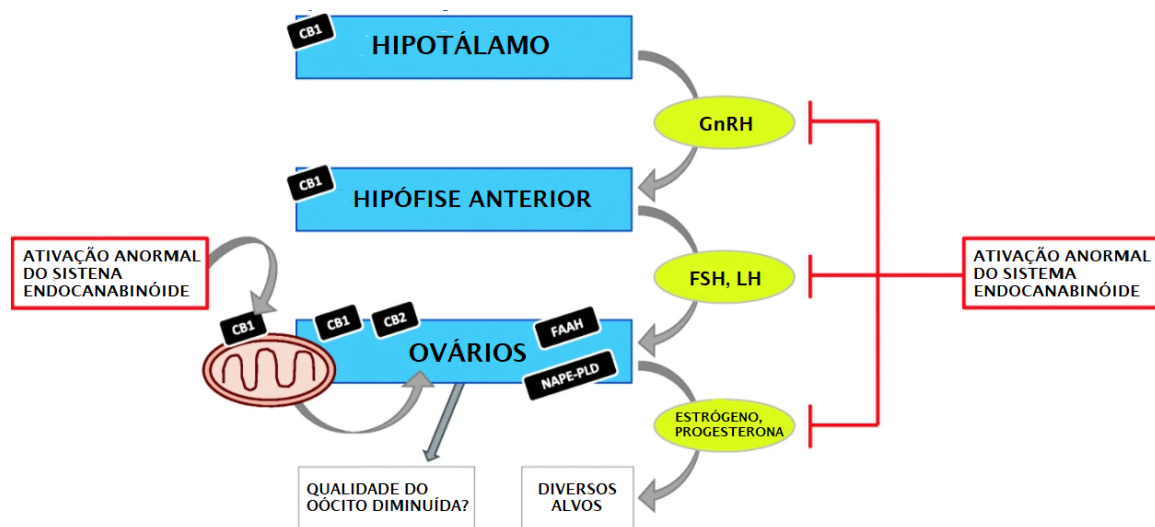
pode influenciar - direta ou indiretamente - no processo reprodutivo (CORSI; MURPHY; COOK, 2021).

Em humanos, as diferentes fases do ciclo menstrual são reguladas através de uma cascata de liberação de diferentes hormônios pelo sistema endócrino, chamado eixo hipotálamo-hipófise-ovário (ou HHO). O hipotálamo é responsável pela liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH); que por sua vez ativa o hipotálamo, induzindo a liberação dos hormônios luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante; que posteriormente irão atuar nos ovários, estimulando a produção e liberação de hormônios estrogênicos (BRENTS, 2016). Existem evidências de que existem receptores canabinoides do tipo CB1 localizados por todo esse eixo - inclusive na membrana das mitocôndrias dos óvulos -, enquanto o receptor do tipo CB2 é expressado principalmente nos ovários (WALKER; HOLLOWAY; RAHA, 2019).

Além dos receptores canabinoides, outros componentes do sistema endocanabinoide têm demonstrado influência no sistema reprodutor feminino. As enzimas NAPE-PLD (N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipase D) e FAAH e são, respectivamente, responsáveis pela síntese e degradação de endocanabinoides como a AEA e estão presentes nos ovários, assim como os endocanabinóides em si (WALKER; HOLLOWAY; RAHA, 2019). Estudos evidenciaram que os níveis de AEA flutuam durante o ciclo menstrual, assim como a expressão das enzimas e dos receptores canabinoides, sugerindo que o sistema endocanabinoide como um todo sofre regulação hormonal ao longo do eixo HHO (CORREA et al., 2016).

De maneira geral, evidências sugerem que a ativação exacerbada do sistema endocanabinoide pode levar a perturbação do eixo HHO, causando uma diminuição na liberação dos hormônios sexuais envolvidos no ciclo menstrual, e conseqüentemente a ovulação (WALKER; HOLLOWAY; RAHA, 2019). Um resumo da influência do sistema endocanabinoide neste processo está evidenciado na figura 4:

Figura 4: Relação entre o sistema endocanabinóide e o eixo HHO



Fonte: Adaptado de WALKER; HOLLOWAY; RAH (2019)

2. Objetivos

- Identificar e descrever os principais mecanismos do sistema endocanabinoide envolvidos na gestação, a fim de compreender como a exposição à canabinoides exógenos pode afetar estes processos.
- Realizar uma revisão da literatura sobre as consequências a curto, médio e longo prazo da exposição pré-natal à *Cannabis* na progênie exposta.
- Detectar e sumarizar as principais limitações das informações disponíveis sobre o assunto até o momento.

3. Materiais e métodos

Inicialmente esta revisão foi desenhada para que fossem incluídos apenas artigos publicados entre os anos de 2011 e 2021 que relacionassem o consumo de *Cannabis* durante a gestação e os possíveis desfechos da prole. Entretanto, durante o desenvolvimento do presente trabalho, identificou-se que boa parte das informações disponíveis acerca das consequências a médio e longo prazo eram provenientes de estudos longitudinais de longa duração, cujos resultados haviam sido publicados principalmente entre as décadas de 1990 e 2010. Tais publicações se mostraram ainda relevantes atualmente, de forma que ainda são extensamente mencionadas em revisões atuais publicadas no período inicialmente considerado.

Dessa forma, de modo a proporcionar uma maior robustez de informações, optou-se por considerar além das publicações entre os anos de 2011 e 2021, também as

publicações anteriores a esse período que são referentes aos estudos longitudinais mencionados anteriormente. A revisão bibliográfica referente ao período de 2011 a 2021 foi conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando-se das palavras-chaves: "cannabis", "marijuana", "pregnancy", "gestation" e "pregnant". Artigos que tratavam majoritariamente do uso de outras drogas durante a gravidez foram desconsiderados. Após a identificação da ampla relevância das publicações mais antigas dos estudos longitudinais mencionados, foram incluídos também na revisão os artigos referentes aos seguintes estudos, mesmo que fora do período de 2011 a 2021: *The Ottawa Prenatal Prospective Study* (OPPS), *Maternal Health Practices and Child Development Study* (MHPCD) e *The Generation R Study*.

4. Resultados e discussão

4.1. Padrões de uso e fatores de risco

Conforme discutido anteriormente, o consumo de *Cannabis*, seja ele recreativo ou medicinal, tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, inclusive entre a população gestante. Infelizmente no Brasil são escassos estudos epidemiológicos e até mesmo observacionais acerca do consumo de *Cannabis* durante a gravidez, fato relacionado principalmente à ilegalidade da planta no país. Porém muitos outros países, nos quais a *Cannabis* vem sendo aos poucos descriminalizada e legalizada, como Estados Unidos e Canadá, têm se interessado cada vez mais em elucidar os padrões de uso e os fatores de risco relacionados a esse uso.

Um estudo de revisão publicado em 2019 por pesquisadores canadenses demonstrou que as usuárias grávidas tendem a ser jovens (com idade inferior a 25 anos), solteiras e mais propensas a terem baixa renda e escolaridade (SINGH et al., 2019). Um perfil semelhante foi encontrado entre a população gestante na França, conforme demonstrado em um estudo realizado através da aplicação de um questionário em mulheres gestantes em 2010 (SAUREL-CUBIZOLLES; PRUNET; BLONDEL, 2014). Este mesmo perfil é encontrado também entre as gestantes que fazem uso de outras substâncias durante a gestação, como álcool e tabaco. Isto é particularmente interessante para tentar elucidar os fatores de risco e a própria percepção das mulheres acerca do uso da *Cannabis* durante a gravidez.

Bayrampour et. al. (2019) realizaram em 2018 um estudo de revisão abordando justamente a perspectiva das mulheres gestantes sobre o uso de *Cannabis* durante a

gravidez e após o parto. Este estudo demonstrou que grávidas usuárias de tabaco, álcool e/ou outras drogas ilícitas são cerca de 2 a 3 vezes mais propensas a terem utilizado *Cannabis* no último ano, mostrando como o abuso de múltiplas substâncias pode ser considerado um fator de risco para o consumo durante a gestação. Outro fator de risco que parece estar relacionado a esse consumo é a existência de distúrbios psiquiátricos como ansiedade e depressão, uma vez que existem evidências de que a probabilidade de uso de *Cannabis* durante a gestação pode ser maior entre a população gestante afetada por estes distúrbios (OH et al., 2017).

Apesar do uso não terapêutico da *Cannabis* ser comum entre as usuárias gestantes - principalmente aquelas que fazem uso de outras substâncias - existe também uma parcela dessa população que continua utilizando *Cannabis* mesmo durante a gravidez para fins terapêuticos. Uma das principais condições para a qual as gestantes reportam ter utilizado *Cannabis* - *in natura* ou em preparações farmacêuticas - é a náusea, característica do primeiro trimestre de gestação. Sendo a anti-emese um dos efeitos terapêuticos mais conhecidos da *Cannabis*, muitas gestantes buscam na mesma uma alternativa "natural" e muitas vezes considerada inofensiva para o tratamento dos enjoos da gravidez. Há evidências inclusive que em estados americanos onde o uso da *Cannabis* é totalmente legalizado - medicinal e recreativo - que mulheres grávidas estão tendo o uso da *Cannabis* para esse fim recomendado por estabelecimentos dispensadores (*dispensaries*), sem qualquer respaldo de profissionais de saúde qualificados. (METZ; BORGELT, 2018)

Com o avanço da legalização em alguns países e estados americanos, há uma crescente disponibilidade de produtos à base de *Cannabis*. Skelton et. al. (2020) conduziu um estudo utilizando informações proveniente do banco de dados *Pregnancy Risk Assessment Monitoring System* (PRAMS) comparando o uso de *Cannabis* no período preconcepção, na gravidez e no pós-parto, comparando os resultados obtidos entre as gestantes residentes em estados estadunidenses onde a *Cannabis* recreacional era legalizada e em estados onde o uso recreativo ainda é ilegal. Os resultados mostraram que as mulheres que moravam em estados onde o uso recreativo é legalizado são aproximadamente 2 vezes mais propensas a utilizarem a *Cannabis* durante a gravidez (SKELTON; HECHT; BENJAMIN-NEELON, 2020).

4.2 Mecanismos da exposição fetal e o sistema endocanabinoide durante a gravidez

Conforme discutido anteriormente, o sistema reprodutor feminino é influenciado pelo sistema endocanabinoide tanto diretamente, através da ação dos receptores, ligantes e enzimas canabinoides, quanto indiretamente, através da sua influência no sistema endócrino. Sendo assim, é de se esperar que a exposição a canabinoides exógenos afete os processos envolvidos na gestação, através da ativação do sistema endocanabinoide por estes compostos.

O THC, principal fitocanabinoide encontrado na *Cannabis*, é um composto altamente lipofílico, o que confere a ele a capacidade de ser armazenado no tecido adiposo, onde tem meia-vida de aproximadamente 8 dias. Essa distribuição pelos tecidos faz com que o THC seja lentamente liberado na corrente sanguínea, podendo ser detectado no sangue em até 30 dias após o consumo (FRIEDRICH et al., 2016). Isso faz com que o THC exerça sua ativação dos receptores canabinoides por um longo período de tempo após o consumo, ao contrário dos endocanabinoides que são rapidamente degradados e/ou recapturados pelas suas respectivas enzimas e transportadores (WALKER; HOLLOWAY; RAHA, 2019).

4.2.1 Pré-implantação

O receptor canabinoide do tipo CB1 tem um papel importante nos acontecimentos que sucedem a fecundação do óvulo, sendo expresso no oviduto, no útero e até mesmo nos estágios primordiais de desenvolvimento do zigoto, que virá a formar o embrião (FRIEDRICH et al., 2016). Muito do que se sabe atualmente sobre a sinalização canabinoide durante as etapas do desenvolvimento embrionário e fetal advém de estudos realizados em animais, que podem fornecer evidências para compreender melhor os mecanismos da ativação do sistema endocanabinoide durante a gestação. Estudos realizados em roedores onde os receptores CB1 foram ativados por agonistas externos resultaram em blastocistos com viabilidade diminuída, redução do processo de rompimento da zona pelúcida que envolve o blastocisto e inibição da implantação no geral (FRIEDRICH et al., 2016).

Estudos em animais mostram que níveis muito elevados de canabinoides e a consequente ativação exacerbada dos receptores canabinoides, localizados na musculatura do oviduto, levam à alterações na ação de contração e relaxamento dessa região, processo essencial no transporte do zigoto até o local de implantação. A falha no

transporte do zigoto até o útero pode levar a gravidez ectópica, que ocorre quando há a implantação ainda no oviduto. Indo de encontro com os achados em modelos animais, amostras de sangue venoso de mulheres com gravidez ectópica apresentaram maiores níveis de endocanabinoides do que amostras de mulheres com gestações normais. Isso sugere que em humanos existe também uma ligação entre a ativação canabinoide - podendo ser endógena ou exógena - e o sucesso no transporte e implantação do zigoto. (FRIEDRICH et al., 2016)

4.2.2. Implantação

A implantação do blastocisto na parede do útero é uma das principais etapas que definem a viabilidade de uma gravidez. Este processo é finamente regulado pela liberação de estrógeno e progesterona, sendo que o primeiro é responsável pela ativação blastocisto e o segundo age no útero, preparando-o para o contato com o blastocisto ativado (BUKIYA, 2019). Conforme discutido anteriormente, a ativação do sistema endocanabinoide no sistema nervoso central, como por exemplo a partir da ligação de canabinoide exógenos como o THC aos receptores, pode levar à inibição da liberação de GnRH pelo hipotálamo. Com isso, há uma perturbação da sinalização hormonal pelo eixo hipotálamo-hipófise-ovário, que por sua vez resulta numa menor liberação dos hormônios sexuais como estrógeno e progesterona. (WALKER; HOLLOWAY; RAHA, 2019).

Localmente no útero, o processo de implantação também está relacionado ao sistema endocanabinoide e seus componentes. Sabe-se que a expressão de receptores do tipo CB1 é menor no estado ativo do blastocisto, quando o mesmo está pronto para a implantação (BUKIYA, 2019). Além dos receptores em si, os níveis de FAAH e consequentemente, a concentração de AEA, também parecem se relacionar com o sucesso nessa fase inicial da gestação. Estudos clínicos demonstraram que níveis mais baixos de FAAH, a enzima responsável pela degradação de AEA, levam a um aumento na concentração de AEA e que esse cenário está relacionado a falha na implantação e consequente seguimento da gestação. Tais evidências, suportadas por modelos experimentais, levam a crer que concentrações mais baixas de canabinoides, neste estágio da gestação, estão relacionadas a um maior sucesso da implantação do blastocisto no útero (HELLIWELL et al., 2004). Em humanos, alguns estudos evidenciaram níveis plasmáticos de AEA mais altos em gestantes com gestações não viáveis no primeiro trimestre, quando comparado a mulheres com gestações viáveis. Embora existam também estudos que contradizem esse resultado, tal achado ainda pode

ser considerado relevante na compreensão dos mecanismos da exposição à canabinoides exógenos e a viabilidade inicial da gravidez (METZ; BORGELT, 2018).

4.2.3. Desenvolvimento embrionário e fetal

Ainda nas primeiras semanas de gestação, inicia-se o desenvolvimento neural embrionário, processo também altamente influenciado pela ação do sistema endocanabinoide. A ativação dos receptores CB1 tem papel crucial nos processos de proliferação, migração e diferenciação celular no desenvolvimento neural, indicando que a exposição a ligantes canabinoides externos, como o THC e o CBD, pode afetar esta etapa do desenvolvimento (GRANT et al., 2018).

A expressão de receptores CB1 pelos neurônios corticais em desenvolvimento no embrião indica que a sinalização endocanabinoide pode estar relacionada ao processo de crescimento axonal no sistema nervoso central do mesmo. Sabe-se que a sinalização endocanabinoide fisiológica, principalmente através de 2-AG, leva a ativação de proteínas GTPases da família Rho, sendo esta ativação um dos pré-requisitos para a motilidade axonal durante o desenvolvimento (TORTORIELLO et al., 2014). A formação da plasticidade do sistema nervoso central durante a etapa embrionária é um processo que requer uma estruturação e organização neural extremamente bem regulada, sendo que qualquer interferência pode resultar em consequências significativas, inclusive a longo prazo. Modelos animais demonstraram que a exposição pré-natal à *Cannabis* pode comprometer a estabilidade do citoesqueleto dos neurônios, levando ao comprometimento do crescimento neural e desenvolvimento corticofugal. Entre outras consequências da exposição canabinoides exógenos no desenvolvimento neural, pode-se citar a diminuição da expressão de mRNA para receptores dopaminérgicos D2 no núcleo *accumbens* e na amígdala. além de afetar a proliferação, ramificação, migração e diferenciação de neurônios GABAérgicos e glutamatérgicos (BARA et al., 2021). Aproximadamente entre a 9ª e 12ª semana de gestação, inicia-se o desenvolvimento da placenta, um órgão compartilhado entre a mãe e o feto cujo objetivo é promover a troca de nutrientes, oxigênio e atua como barreira protetora contra compostos possivelmente nocivos presentes no organismo da mãe. Estudos demonstraram que além dos receptores CB1 e CB2 estarem presentes na placenta, há também uma alta concentração da enzima FAAH nos citotrofoblastos presentes, sugerindo um mecanismo de proteção fetal contra a AEA presente no sangue materno, uma vez que esta enzima é responsável por degradar AEA (TAYLOR et al., 2007).

Uma característica importante dos canabinoides encontrados na *Cannabis*, principalmente o THC, é a sua alta lipofilicidade, o que confere a ele a capacidade de atravessar a placenta. Apesar de estudos já terem detectado o THC e seus metabólitos no mecônio e na urina do recém-nascido, comprovando a exposição fetal a partir do uso materno de *Cannabis*, ainda pouco se sabe sobre distribuição maternal-fetal de canabinoides exógenos. Entretanto, as menores concentrações de THC e seus metabólitos encontrados no feto, quando em comparação aos níveis maternos, sugerem que a exposição pode ser até certo ponto controlada a partir de transporte ativo na própria placenta. Outro achado interessante em estudos humanos que suporta essa teoria, é que os níveis de THC podem ser diferentes entre gêmeos dizigóticos, ou seja, que não compartilham a mesma placenta, sugerindo que a exposição fetal é controlada por fatores fetais e placentários individuais de cada feto (GRANT et al., 2018).

A exposição intrauterina a canabinoides exógenos como o THC pode afetar também o crescimento intrauterino do feto, através de mecanismos envolvendo os níveis de insulina fetal. A partir da 9ª semana de gestação, o pâncreas fetal passa a produzir insulina, que controla o metabolismo do feto (GOLBERT; CAMPOS, 2008). Estudos demonstram que endocanabinoides são capazes de se ligar a receptores canabinoides das células beta pancreáticas, reduzindo a concentração intracelular de cálcio e consequentemente diminuindo a secreção de insulina. O crescimento fetal é regulado principalmente por fatores de crescimento semelhantes à insulina, tanto do tipo 1 quanto do tipo 2 (IGF-1 e IGF-2), cuja secreção é regulada pela própria insulina. Sendo assim, a exposição intrauterina à fitocanabinoides pode impactar no crescimento fetal, uma vez que estes canabinoides podem afetar a liberação de insulina pelo pâncreas do feto (MARROUN et al., 2009).

Conforme mencionado anteriormente, os receptores canabinoides, principalmente do tipo CB2, estão presentes também no sistema imune, que na mulher grávida passa por diversas alterações de forma a tolerar o feto que é considerado semi-alogênico, devido à presença de material genético paterno (WATANABE et al., 2014). Estudos em animais demonstraram que a exposição aguda à THC durante a gestação leva a atrofia do timo e alterações nas subpopulações de linfócitos T, afetando assim o sistema imunológico da prole. Além disso, os canabinoides demonstram significativa atividade anti-inflamatória, principalmente através da supressão de citocinas pró-inflamatórias, tanto via ativação de receptores CB1 e CB2, quanto também pela ativação de receptores vaniloides como o

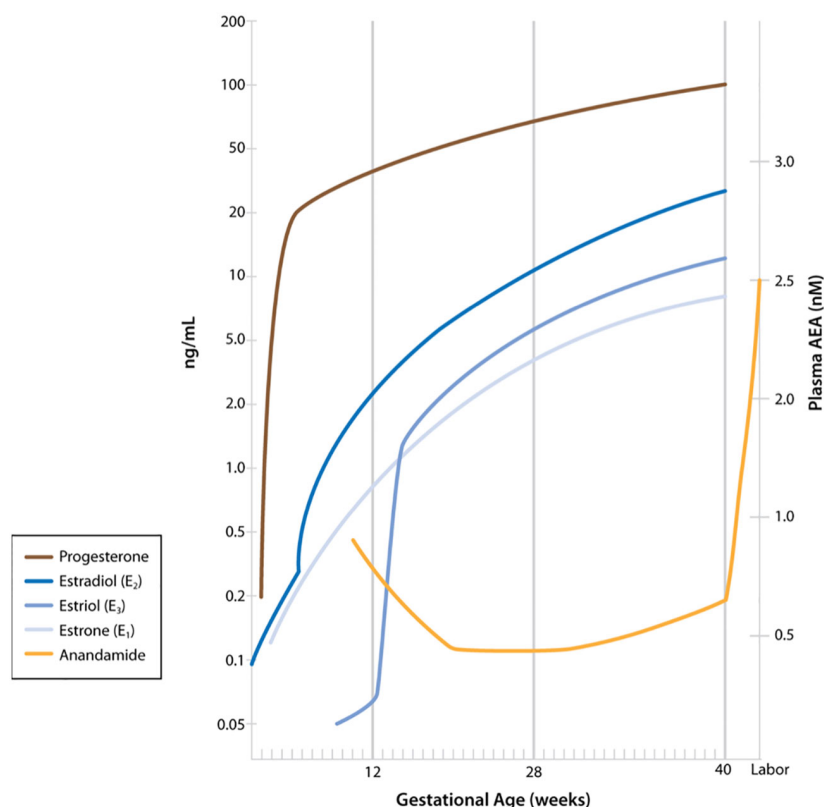
Trpv1 pelo CBD. Em humanos, os estudos relacionando o uso materno de *Cannabis* e os efeitos no sistema imunológico são escassos, mas sabe-se que a regulação dos mecanismos pró e anti-inflamatórios é essencial para a manutenção da gravidez. Enquanto o sistema endocanabinoide parece ser um componente importante para esta regulação, a exposição à canabinoides exógenos pode afetar esse equilíbrio e consequentemente impactar não só no desenvolvimento do sistema imune fetal, mas também o sucesso geral da gravidez (DONG et al., 2018).

Relacionado ao sistema vascular, sabe-se que as células NK uterinas (uNK) desempenham um papel importante nos processos vasculares durante as fases iniciais da gestação. Estas células secretam substâncias como o fator de crescimento endotelial (VEGF), o fator de crescimento placentário (PIGF) e as angiotensinas 1 e 2, importantes reguladores da angiogênese, um processo crucial no crescimento e desenvolvimento tanto do feto como da placenta. Por sua vez, um estudo recente demonstrou que as células uNK estão sujeitas à sinalização endocanabinoide, tendo sido evidenciado a presença de receptores CB1 e CB2 nestas células, assim como as enzimas NAPE-PLD e FAAH. Portanto, perturbações na sinalização canabinoide através por exemplo da exposição à canabinoides exógenos, podem levar a alterações na secreção de citocinas e fatores de crescimento angiogênicos por estas células, interferindo no processo de angiogênese durante o desenvolvimento fetal (GURM; HIROTA; RAHA, 2021).

4.2.4. Parto

Conforme a gestação vai atingindo seus estágios finais, ocorrem mudanças significativas na sinalização canabinoide. Estudos em animais e humanos demonstram que os níveis de AEA são menores durante o primeiro e segundo trimestre de gestação, aumentando no início do terceiro trimestre até o parto. Consequentemente, concentrações mais altas de AEA podem ser relacionadas a um maior risco de parto prematuro, podendo ser este um parâmetro importante para identificar de antemão um possível parto pré-termo (TAYLOR et al., 2010). Os níveis de AEA parecem se relacionar com as variações dos níveis de estrogênio e progesterona durante a gravidez, sendo que maiores concentrações de AEA são associadas às fases dominadas pelo estrogênio, e menores concentrações são encontradas durante as fases dominadas por progesterona, conforme ilustrado no na figura 5.

Figura 5: Oscilações nos níveis dos hormônios sexuais e endocanabinoides ao longo da gestação.



Fonte: KOZAKIEWICZ; GROTEGUT; HOWLETT (2021)

Fisiologicamente, o aumento nos níveis de AEA com a chegada do parto parece ocorrer como uma resposta das células endoteliais ao aumento de estradiol, mostrando como os endocanabinoides são altamente regulados pela variação hormonal durante a gravidez. Além disso, estudos demonstraram um aumento na relação NAPE-PLD/FAAH na placenta durante o trabalho de parto, enzimas responsáveis respectivamente pela produção e degradação de AEA, suportando então a ideia de que o aumento da concentração de AEA é significativa para a indução do parto. Sendo assim, a perturbação da sinalização canabinoide pelo consumo de *Cannabis* durante a gravidez pode também influenciar o *timing* do início do trabalho de parto (KOZAKIEWICZ; GROTEGUT; HOWLETT, 2021).

4.3. Consequências da exposição à *Cannabis* na progênie

A exposição à canabinoides exógenos durante a gravidez leva à perturbação da homeostase do sistema endocanabinoide, que conforme demonstrado anteriormente, desempenha um papel significativo na consolidação e manutenção da gravidez. Embora os mecanismos exatos através dos quais os canabinoides provenientes da *Cannabis*

afetam a gestação e a progênie são pouco elucidados, evidências clínicas demonstram que a exposição materna a estes canabinoides podem ter consequências importantes nos descendentes, tanto no momento do nascimento quanto a médio e longo prazo, na infância, adolescência e início da vida adulta. Tais consequências serão apresentadas e discutidas a seguir.

4.3.1. Efeitos em curto prazo (período neonatal)

Existem diversos aspectos observados no recém-nascido no momento do nascimento que servem como indicadores de um bom desenvolvimento intrauterino e que podem ser úteis para estabelecer um prognóstico da saúde geral da criança nessa fase inicial da vida. O nascimento prematuro, ou seja, antes da 37^a semana de gestação, é um desses aspectos, junto com medidas antropométricas do recém-nascido, como peso (geral e em relação à idade gestacional) e perímetro cefálico. Estas características estão intimamente relacionadas ao bom desenvolvimento intrauterino, que por sua vez pode ser afetado por diversos fatores como nutrição materna e exposição à substâncias potencialmente prejudiciais ao feto, como os canabinoides exógenos.

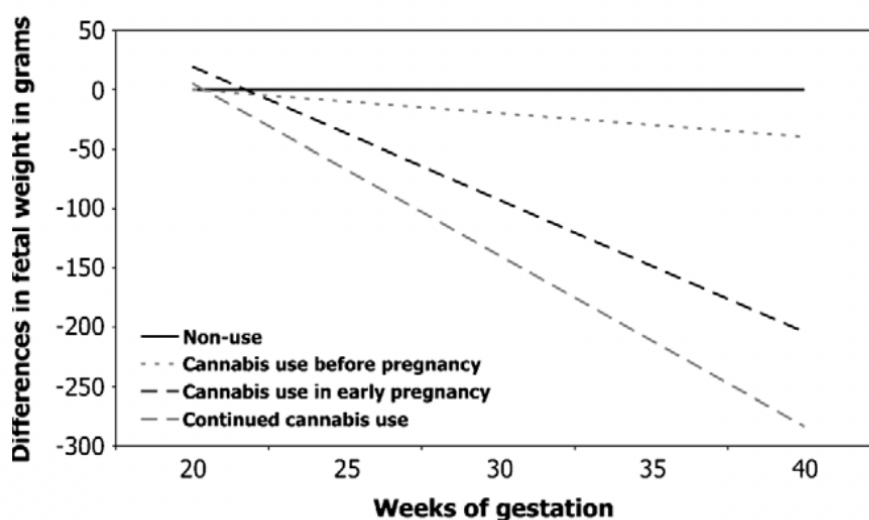
Comparado aos estudos que buscam associar o uso de álcool e tabaco durante a gravidez com desfechos neonatais, as pesquisas envolvendo as consequências do uso da *Cannabis* durante a gravidez são escassas. Além disso, a presença de fatores confundidores é um ponto importante a ser considerado, uma vez que uma parcela significativa da população gestante que faz uso de *Cannabis* durante a gravidez, faz uso também de outras drogas, como o tabaco (cigarro). Em um estudo observacional realizado por Elyse Olshen Kharbanda e colaboradores em 2020, que utilizou de testes toxicológicos para detectar THC na urina, uma maior porcentagem de mulheres que testaram positivo para THC tiveram partos prematuros, em comparação àquelas que testaram negativo. Porém, após o ajuste dos resultados para fatores confundidores, como etnia, idade materna e uso concomitante de cigarro durante a gravidez, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Neste estudo, 42% das mulheres que apresentaram teste toxicológico positivo para THC, também reportaram ter fumado cigarro durante a gravidez, enquanto que no grupo negativo para THC, essa prevalência foi de apenas 7%, mostrando como o ajuste dos resultados considerando o uso de outras substâncias durante a gestação é de extrema importância ao estudar o consumo de *Cannabis* por essa população (KHARBANDA et al., 2020). Após o ajuste dos resultados, foi possível encontrar uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos positivos e

negativos para THC apenas para um dos parâmetros avaliados pelo estudo. Os resultados ajustados mostraram um maior número de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) no grupo de gestantes que testaram positivo para THC, em comparação àquelas que testaram negativo. Uma análise secundária mostrou ainda que entre as gestantes positivas para THC que fizeram uso concomitante de cigarro durante a gravidez, o número de recém-nascidos PIG é ainda maior (KHARBANDA et al., 2020).

Muitos dos resultados obtidos até hoje em relação às consequências do uso da *Cannabis* da gravidez são contraditórios entre si, sendo evidenciados em alguns estudos e refutados em outros. Atualmente pode-se citar três estudos prospectivos longitudinais de grande relevância no assunto, sendo eles: *The Ottawa Prenatal Prospective Study* (OPPS), iniciado em 1978; o *Maternal Health Practice and Child Development Study* (MHPCD), iniciado em 1982; e o *Generation R study*, mais recente, iniciado em 2001. Em um *overview* dos três estudos publicado por A.C. Huizink em 2014, o autor evidencia os resultados observados tanto no período neonatal quanto na primeira infância da progênie exposta à *Cannabis* durante a gravidez. Em termos de parâmetros de crescimento, foram observados principalmente o peso ao nascer, índice ponderal (IP) de Rohrer - índice que relaciona o peso e o comprimento/altura - e a circunferência cefálica (HUIZINK, 2014).

Os resultados obtidos a partir do *Generation R study* mostraram que o crescimento fetal se mostrou reduzido no grupo de gestantes usuárias de *Cannabis*. O grupo que fez uso somente no primeiro trimestre da gestação mostrou uma redução média de 156g no peso ao nascer, quando comparado ao grupo das não usuárias. Em comparação com o grupo que fez uso durante toda a gestação, essa redução chegou a uma média de 277g, indicando um efeito significativo e contínuo no crescimento intrauterino (MARROUN et al., 2009). As diferenças no peso ao nascer de diferentes grupos de mães usuárias de *Cannabis* avaliadas pelo estudo *Generation R* estão descritas na Figura 6:

Figura 6: Curva de crescimento estimada e diferença no peso fetal entre gestantes não usuárias e usuárias em diferentes momentos da gestação.



Fonte: MARROUN et al. (2009)

A circunferência cefálica também mostrou redução no grupo das gestantes usuárias de *Cannabis*, em comparação às não usuárias. Em conjunto, estes resultados sugerem uma restrição do crescimento intrauterino resultante da exposição à *Cannabis*, possivelmente relacionada à mudanças no sistema vascular do feto. Em uma sub-amostra deste mesmo estudo, avaliou-se de forma mais aprofundada os efeitos vasculares da exposição à *Cannabis*, através de exames de *Doppler* pulsado na 28^a e 32^a semana de gestação. Os resultados mostraram um aumento nos índices de pulsatilidade fetal e resistência da artéria uterina nos fetos expostos, indicando que a ativação exacerbada do sistema endocanabinoide durante a gestação pode afetar o sistema vascular do feto, possivelmente através dos mecanismos descritos anteriormente (HUIZINK, 2014).

Dentre os parâmetros observados pelo MHPCD, apenas o comprimento ao nascer mostrou-se significativamente menor entre os grupos das gestantes que utilizaram *Cannabis* apenas durante o primeiro trimestre de gravidez, em comparação ao grupo de não usuárias, com uma diferença de aproximadamente 0,5 cm. Foram feitas subdivisões entre os grupos de usuárias de *Cannabis*, de acordo com o uso (leve, moderado ou intenso) e de acordo com o trimestre em que foi feito o uso de *Cannabis*. É interessante notar que, embora no geral não tenha sido identificado uma redução no peso ao nascer entre os grupos de usuárias, foi observado na verdade um aumento no peso ao nascer no grupo de gestantes que fizeram uso durante o terceiro trimestre. Vale ressaltar que este resultado não foi replicado em outros estudos, apresentando pouca relevância estatística,

mas não deixa de ser um achado interessante (HUIZINK, 2014). Por outro lado, os resultados obtidos do estudo OPPS não evidenciaram diferenças no peso ao nascer, circunferência cefálica ou índice ponderal entre os grupos de usuárias e não usuárias.

Alguns parâmetros comportamentais também foram avaliados nos recém-nascidos incluídos nos estudos do OPPS e MHPCD, avaliados através de uma escala denominada *Neonatal Behavioral Assessment Scale* (NBAS). Os resultados obtidos pelo estudo OPPS mostraram um aumento nos reflexos de alarme (*startle*) e em tremores, além de uma adaptação à luz reduzida, na primeira semana de vida dos recém-nascidos expostos à *Cannabis*. Utilizando do mesmo método de avaliação, o estudo MHPCD entretanto, não evidenciou nenhuma associação entre o uso de *Cannabis* na gravidez e alterações no comportamento neonatal. Uma pequena amostra (n=11) de recém-nascidos expostos tiveram seus padrões de sono avaliados pelo estudo MHPCD através de exames de eletroencefalograma em sono, que mostrou pequenas alterações quando comparados ao grupo de não expostos. Vale ressaltar que estas observações são provenientes de amostragens pequenas e que devem ser avaliadas em grupos maiores para fornecer conclusões significativas (HUIZINK, 2014).

A data de início dos estudos é uma informação importante quando consideramos o aumento na concentração de THC na *Cannabis* disponível nas últimas décadas. Nos Estados Unidos, por exemplo, um estudo demonstrou um aumento de 3,4% na concentração de THC em *Cannabis* confiscadas em 1993 para 8,8% em 2008. (MEHMEDIC et al., 2010). Isso pode indicar uma maior exposição a esse composto na população do estudo mais recente (Generation R), mesmo que o número cigarros de *Cannabis* (*joints*) fumados reportados seja o mesmo. Conforme pontuado anteriormente, a legalização do uso medicinal e recreativo em diversos países nos últimos anos também tem impactado no aumento do teor de THC na *Cannabis* disponibilizada, com o cultivo cada vez mais comum de cepas (*strains*) modificadas especificamente para conter altos níveis de THC. Além disso, alguns estudos indicam um aumento na quantidade de *Cannabis* consumida após a legalização, que em conjunto com uma diminuição na percepção do risco associado ao uso de *Cannabis*, contribuem para uma maior exposição ao THC e outros fitocanabinoides pela população geral, e consequentemente, pelas gestantes (BUDNEY; BORODOVSKY, 2017).

Um estudo observacional publicado em 2019 por Heather L. Straub et. al. buscou avaliar os desfechos neonatais associados ao uso de *Cannabis* durante três períodos diferentes: antes, durante e após a legalização do uso recreativo da *Cannabis* no estado

americano de Washington. As gestantes foram divididas em três coortes: T1, contendo mulheres que deram à luz 20 meses antes da legalização do uso recreativo; T2, com mulheres que deram à luz nos 20 meses entre a legalização e a disponibilidade real da *Cannabis* recreativa e T3, com mulheres que deram a luz nos 20 meses seguintes à disponibilização de fato. Os resultados mostraram um aumento de recém-nascidos com baixo peso ao nascer entre T1 (6,12%) e T3 (9,72%), mesmo após os ajustes para fatores confundidores. Comparando o grupo de não usuárias com as usuárias das três coortes, a probabilidade de recém-nascidos com baixo peso ao nascer aumentou em 42% com o uso materno de *Cannabis* durante a gravidez (STRAUB et al., 2019).

Em revisão sistemática e metanálise publicada em 2016, Shayna N. Conner et. al reuniu 31 estudos que avaliaram os desfechos neonatais relacionados ao uso de *Cannabis* durante a gravidez. Os resultados não estratificados e ajustados para fatores confundidores inicialmente mostraram que o uso de *Cannabis* durante a gravidez foi associado a um risco aumentado para baixo peso ao nascer e parto prematuro. Entretanto, os dados ajustados para fatores confundidores como uso de tabaco, não mostraram um aumento significativo no risco para nenhum destes dois desfechos. Embora não tenha sido possível estabelecer uma relação direta e exclusiva entre o uso de *Cannabis* na gestação e efeitos prejudiciais no recém-nascido, os resultados sugerem que quanto maior o consumo de *Cannabis*, maior são os riscos para o recém-nascido (CONNER et al., 2016).

4.3.2. Efeitos em médio prazo (primeira e segunda infância)

O consumo da *Cannabis* durante a gravidez pode ter impactos duradouros na progênie, com seus efeitos se prolongando ao longo da infância e até mesmo adolescência e vida adulta. Entretanto, se os estudos abordando os desfechos neonatais decorrentes deste consumo já são escassos e contraditórios, o cenário tende a piorar com o crescimento e desenvolvimento da prole. Os fatores confundidores associados ao uso de múltiplas substâncias durante a gravidez se somam com os fatores sócio-econômicos, que também influenciam aspectos comportamentais e psicológicos que se desenvolvem durante a primeira e segunda infância. Para fins didáticos, serão abordados neste item os desfechos identificados durante a primeira infância (do nascimento aos 3 anos de idade) e segunda infância (dos 3 aos 6 anos), segundo a divisão proposta por Papalia, Olds e Feldman (PAPALIA et al., 2006).

A revisão de Huizink, A. C. por englobar os três estudos longitudinais de longa duração comentados anteriormente (OPPS, MHPCD e Generation R), reúne também os resultados observados em etapas mais avançadas da infância, focando principalmente em aspectos comportamentais e cognitivos demonstrados pelas crianças acompanhadas. O estudo OPPS utilizou a Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley para avaliar o desenvolvimento mental, motor e linguístico das crianças expostas à *Cannabis* durante o período intrauterino, nas idades de 12 e 24 meses, porém nesta idade não foram identificadas associações significativas entre a exposição e menor pontuação na escala. Em estudo de seguimento nas idades de 36 e 48 meses, foram avaliados outros aspectos do desenvolvimento utilizando escalas e testes específicos, dessa vez dividindo as crianças expostas em um grupo exposto a quantidades moderadas e um grupo de crianças expostas a quantidades maiores de *Cannabis* durante a gestação. Curiosamente, na idade de 36 meses, as crianças expostas a quantidades moderadas de *Cannabis* apresentaram capacidades motoras mais avançadas do que as crianças não expostas ou àquelas expostas a um uso mais severo. Já na idade de 48 meses, as crianças expostas a quantidades maiores de *Cannabis* obtiveram pontuação significativamente menor em testes de capacidade verbal e memória funcional do que àquelas expostas a um uso moderado (HUIZINK, 2014).

O estudo MHPCD avaliou o desenvolvimento mental e motor das crianças expostas à *Cannabis* nas idades de 9 e 19 meses, usando a mesma escala de Bayley e evidenciou pontuações menores de desenvolvimento mental aos 9 meses em crianças expostas a quantidades significativas (mais de um *joint*/dia) durante o terceiro trimestre. Nos testes realizados aos 19 meses, não foi evidenciada nenhuma relação entre a exposição à *Cannabis* e o desenvolvimento motor e mental. Já em acompanhamento aos 3 anos de idade, as crianças expostas apresentaram pontuações menores em teste de memória de curto prazo e raciocínio verbal, quando comparadas às crianças não expostas. Uma subdivisão interessante foi feita entre as crianças dessa faixa etária, de acordo com a etnia. As crianças expostas de etnia afro-americana obtiveram pontuações significativamente menores do que aquelas incluídas no grupo euro-americano. Ademais, esse efeito negativo na memória de curto prazo e raciocínio verbal se mostrou amenizado entre as crianças de origem euro-americana que aos 3 anos frequentavam creche ou pré-escola, demonstrando como fatores socioeconômicos podem afetar o desenvolvimento infantil. Ao interpretar estes resultados é importante pontuar também que estas avaliações foram realizadas em amostragens pequenas, com menos de 20 crianças (HUIZINK,

2014). Já no estudo Generation R, foram avaliados desfechos comportamentais e de cognição não-verbal em crianças expostas nas idades de 18 e 36 meses, porém não foi evidenciado nenhum impacto nestes aspectos do desenvolvimento decorrentes da exposição pré-natal à *Cannabis*. Entretanto, aos 18 meses, observou-se um maior nível de inatenção e maior agressividade em meninas expostas, em comparação às não expostas. Porém, essa diferença deixou de ser significativa no acompanhamento das mesmas crianças aos 36 meses (HUIZINK, 2014).

Em acompanhamento posterior com as crianças incluídas no estudo OPPS, em idade escolar (5-6 anos), a princípio não evidenciou consequências da exposição intrauterina à *Cannabis* em habilidades cognitivas, ou pontuações de QI. Entretanto, notou-se um aumento nos níveis de hiperatividade e impulsividade. Em teste de atenção sustentada, que visa medir a capacidade da criança de sustentar seu foco em uma única atividade, as crianças expostas apresentaram maior número de lapsos de atenção, em especial àquelas expostas a um consumo intenso durante a gravidez (GRANT et al., 2018). Nesta mesma faixa etária, Marroun et al. utilizaram ressonância magnética para investigar possíveis mudanças no cérebro de crianças expostas à *Cannabis*, em comparação a crianças não expostas. Os resultados não mostraram diferenças em relação ao volume encefálico, mas detectaram diferenças significativas em relação à espessura do córtex, em particular na região frontal. Embora os mecanismos envolvidos nesta diferenciação não sejam completamente esclarecidos, os achados sugerem que a exposição à *Cannabis* durante a gestação pode ter efeitos na maturação do córtex frontal nesta faixa etária (GRANT et al., 2018).

4.3.3. Efeitos em longo prazo (terceira infância, adolescência e início da fase adulta)

O acompanhamento a longo prazo de crianças participantes de estudos observacionais suas dificuldades, desde a adesão contínua ao estudo até a crescente influência de fatores externos com a progressão do desenvolvimento cognitivo, emocional e psicológico. Especificamente no âmbito do estudo dos efeitos da exposição pré-natal à *Cannabis*, onde até mesmo os estudos a curto prazo são escassos comparados àqueles relacionados ao consumo de outras drogas, tem-se pouquíssimos estudos de longa duração. Nesse contexto, os dados provenientes dos estudos OPPS e MHPCD na fase final da infância, adolescência e início da vida adulta dos descendentes, apesar de terem

se sido publicados há mais de uma ou duas décadas, ainda são amplamente citados em revisões mais atuais.

Na faixa etária entre 6 e 9 anos, 56 crianças participantes do estudo OPPS, sendo metade delas do grupo exposto à *Cannabis* e metade não-expostas, para controle, foram avaliadas através de diversos testes relativos ao desenvolvimento neurocomportamental. Os resultados mostraram uma certa continuidade entre os efeitos observados no acompanhamento feito aos 24 e 48 meses, tendo sido evidenciadas menores pontuações em testes linguísticos e de memória nas crianças descendentes de usuárias de *Cannabis*, do que nas do grupo controle. Entretanto, essas diferenças não se mostraram estatisticamente significativas após os respectivos ajustes para fatores confundidores (OCONNELL; FRIED, 1991). Por outro lado, foi observada uma diferença significativa em relação a aspectos comportamentais das crianças expostas à *Cannabis* pré-natalmente (DAY; LEECH; GOLDSCHMIDT, 2011). Através de questionários aplicados aos pais das crianças participantes, aquelas nascidas de mães usuárias foram avaliadas como tendo demonstrado maiores problemas comportamentais do que as crianças controle. Ainda que essa avaliação comportamental tenha apresentado uma diferença mais significativa do que os testes de linguagem e de memória, essa diferença ainda não foi capaz de se manter estatisticamente significativa após os ajustes por variáveis confundidoras. Os autores ressaltam que fatores pós-natais como o ambiente familiar, podem ter grande influência nos desfechos encontrados, principalmente quando se leva em consideração que estatisticamente, as mães usuárias se auto atribuíram pontuações mais altas numa escala denominada "Agressão no lar" (*Agression in the Home*), do que as mães não usuárias. Essa escala descreve comportamentos agressivos e rejeitadores em relação à criança dentro do lar e que podem influenciar direta ou indiretamente o desenvolvimento de comportamentos agressivos na própria criança (OCONNELL; FRIED, 1991). É interessante salientar que estes resultados foram publicados há mais de três décadas e que ainda assim, já é destacado pelos autores o aumento da potência da *Cannabis* (principalmente em termos de teor de THC) ao longo dos anos, sendo esse um fator importante a ser levado em conta quando observamos estes resultados sob a ótica atual de exposição a cepas de *Cannabis* cada vez mais potentes.

Ainda em relação à coorte do estudo OPPS, estas crianças foram avaliadas em termos de desenvolvimento cognitivo e habilidades visuo-perceptivas novamente, dessa vez na faixa etária de 9 a 12 anos. Consistentemente com resultados obtidos em acompanhamento anteriores, não foi observada uma associação entre a exposição pré-

natal de *Cannabis* na gravidez com as pontuações globais de inteligência (QI). Porém, os resultados obtidos em outros subtestes realizados sugerem que a exposição afeta aspectos mais específicos de inteligência, ao invés de aspectos globais medidos a partir do teste de QI. As crianças expostas à *Cannabis* tiveram pontuações menores em subtestes que requerem habilidades como organização perceptual, visualização espacial, conceitualização abstrata e a capacidade de diferenciar detalhes essenciais de não essenciais. Estas habilidades envolvem uma série de processos cognitivos complexos, relacionados às funções executivas, que parecem ser prejudicadas a partir da exposição pré-natal à *Cannabis* (FRIED; WATKINSON; GRAY, 1998). Em outro estudo publicado pelos mesmos pesquisadores do estudo OPPS, foram avaliadas especificamente estas habilidades viso-perceptuais nas crianças expostas, utilizando o Índice de Organização Perceptual (*The Perceptual Organization Index*). Os resultados evidenciaram que as crianças expostas obtiveram escores menores nesse índice, mostrando mais uma vez um impacto negativo da exposição intrauterina à *Cannabis* nas habilidades cognitivas envolvidas em funções executivas. Sabe-se que a região cerebral mais intimamente ligada a estas habilidades é a região frontal do córtex e que indivíduos com algum tipo de dano nesta região apresentam dificuldades em testes envolvendo planejamento visuo-perceptual e integração, o que por sua vez é consistente com os resultados encontrados nas crianças expostas à *Cannabis* durante a gravidez. Essa correlação suporta a hipótese de que essa exposição pode afetar o desenvolvimento do córtex frontal e conseqüentemente levar às observações clínicas mencionadas acima (FRIED; WATKINSON, 2000).

As crianças participantes da coorte do estudo MHPCD, por sua vez, foram avaliadas na idade de 10 anos para uma série de desfechos possivelmente associados à exposição pré-natal à *Cannabis*. No primeiro destes estudos a ser publicado, as crianças foram submetidas a uma bateria de exames neuropsicológicos, focados em resolução de problemas, aprendizado, memória, flexibilidade mental, rapidez psicomotora, atenção e impulsividade. Os resultados evidenciaram que a exposição à *Cannabis* durante o primeiro trimestre foi associada com um desempenho pior em atividades envolvendo memória, enquanto a exposição no segundo trimestre indicou um aumento na impulsividade das crianças (RICHARDSON et al., 2002). O sucesso acadêmico dessa coorte de crianças também foi avaliado aos 10 anos de idade, através da aplicação de testes padronizados, em conjunto com a avaliação dos professores e o grau de insucesso acadêmico - que relaciona a disparidade entre a habilidade intelectual em si e o sucesso

acadêmico. Crianças que foram expostas a um consumo intenso (1 ou mais *joints*/dia) durante o primeiro trimestre de gravidez obtiveram pontuações menores nos testes de leitura e escrita, além de terem recebido avaliações mais baixas dos professores, quando comparado à performance de crianças não expostas. Já a exposição durante o segundo trimestre de gravidez, mostrou déficits na compreensão de leitura e foi significativamente associada com o insucesso acadêmico. Conforme mencionado pelos próprios autores, é importante levar em consideração que as gestantes incluídas na amostra do estudo MHPCD são no geral de maior risco do que àquelas incluídas no estudo OPPS. Em populações de menor risco, fatores pós-natais ambientais como maior renda familiar, podem influenciar nos desfechos avaliados, minimizando as possíveis consequências da exposição intrauterina (GOLDSCHMIDT et al., 2004). Em outro estudo realizado com a mesma coorte de crianças, foi evidenciado um maior auto-relato de sintomas depressivos por crianças expostas, em comparação àquelas não expostas. Apesar das limitações deste estudo, relacionadas principalmente ao fato de ter sido avaliado sintomas depressivos isolados e não um diagnóstico de depressão de fato - através dos critérios do DSM-IV - estes resultados se relacionam com a hipótese que a disrupção do sistema endocanabinoide decorrente da exposição à canabinoides exógenos é capaz de induzir alterações no eixo hipotálamo-hipófise e nos sistemas dopaminérgicos e glutamatérgicos, intimamente associados à distúrbios psiquiátricos e comportamentais (GRAY et al., 2005).

Chegando na adolescência, estudos realizados com essa mesma coorte do estudo MHPCD, na idade de 14 anos, mostraram que a exposição pré-natal à *Cannabis* pode estar associada ao início precoce do consumo de *Cannabis* por estes adolescentes. Day et. al. demonstraram que adolescentes expostos à *Cannabis* no período intrauterino iniciaram o uso de *Cannabis* mais cedo do que os não expostos, além de consumirem mais frequentemente. Estes resultados se mostraram significativos mesmo após os devidos ajustes para fatores familiares e ambientais. (DAY; GOLDSCHMIDT; THOMAS, 2006). Em acompanhamento realizado com a mesma coorte de participantes aos 22 anos, a exposição pré-natal à *Cannabis* permaneceu sendo um fator significativo na predição de uso de *Cannabis* pela progênie, mesmo após os ajustes para fatores confundidores (SONON et al., 2015). Mais recentemente Day et. al. (2011) avaliaram a hipótese também de que a exposição pré-natal à *Cannabis* pode estar associada a comportamentos delinquentes por parte dos adolescentes expostos. Na mesma faixa etária (14 anos), características psicológicas, neurocognitivas, sociais, além de fatores ambientais e demográficos foram avaliados por protocolos padronizados, além da

utilização de escalas específicas relacionadas ao comportamento delinquente, com o objetivo de relacionar estas informações à exposição pré-natal à *Cannabis*. Os resultados evidenciaram que adolescentes expostos a um consumo intenso (1 ou mais *joints*/dia) durante a gravidez demonstraram chances quase 2 vezes (1,76x) maiores de apresentarem comportamentos delinquentes, do que aqueles não expostos ou expostos a quantidades menores. Esse achado pode estar relacionado aos desfechos neurocognitivos negativos evidenciados nos estudos anteriores durante a infância destes indivíduos, como impulsividade e maior prevalência de sintomas depressivos (DAY; LEECH; GOLDSCHMIDT, 2011).

Nos adolescentes incluídos no estudo OPPS, as funções cognitivas foram novamente avaliadas na faixa etária dos 13 aos 16 anos, e os resultados se mostraram consistentes com aqueles evidenciados nos acompanhamentos anteriores. Apesar da exposição pré-natal à *Cannabis* não parecer estar associada com impactos negativos na inteligência geral da prole, os resultados sugerem que alguns aspectos cognitivos específicos relacionados às funções executivas podem estar prejudicados (FRIED; WATKINSON; GRAY, 2003). Estes mesmos indivíduos foram submetidos a exames de ressonância magnética funcional durante o início da fase adulta (entre 18 e 22 anos), com o objetivo de tentar correlacionar os achados anteriores relativos ao impacto nas funções executivas e a atividade cerebral. Os participantes tiveram que realizar um total de quatro atividades, cada uma delas proposta para avaliar um tipo de função executiva, cada uma delas requerendo um percurso neural diferente. Embora tanto o grupo de expostos quanto o de não-expostos foram capazes de completar todas as tarefas, o grupo de adultos expostos pré-natalmente à *Cannabis* mostrou uma atividade cerebral significativamente maior do que os não expostos. Esses resultados sustentam a teoria de que essa exposição afeta o desempenho nas funções executivas à nível neural, sugerindo a necessidade de uma resposta cerebral compensatória exacerbada para a realização das tarefas, com ativação de outras áreas corticais e/ou uma ativação mais expressiva das áreas tipicamente ativadas (SMITH et al., 2016).

4.4. Resumo dos efeitos discutidos

A exposição pré-natal à *Cannabis*, conforme discutido acima, pode acarretar diferentes consequências na progênie, dependendo da fase da vida. Na tabela 1 estão evidenciados os principais efeitos dessa exposição, de acordo com os estudos apresentados e as faixas etárias:

Tabela 1: Resumo das consequências do uso de Cannabis na gravidez nas diferentes fases da vida da progênie.

Estudo/Coorte	Feto	Recém-nascido	Criança	Adolescente/Jovem adulto
Ottawa Prenatal Prospective Study (OPPS)	-	↑ <i>startles</i>	3 anos: ↑ capacidade motora (exposição moderada)	13-16 anos: ↓ desempenho cognitivo específico (funções executivas)
	-	↑ tremores	4 anos: ↓ capacidade verbal e memória funcional (exposição intensa)	18-22 anos: ↑ ativação cerebral exarcebada/atípica para realização de tarefas cognitivas (funções executivas)
	-	↓ adaptação à luz	5-6 anos: ↑ impulsividade ↑ hiperatividade	
	-		9-12 anos: ↓ desempenho cognitivo específico (funções executivas)	
Maternal Health Practices and Child Development Study (MHPCD)	-	↓ comprimento ao nascer (após uso apenas no 1º trimestre)	9 meses: ↓ desenvolvimento mental	14 anos: ↑ início precoce no consumo de Cannabis ↑ comportamento delincente
	-	↑ peso ao nascer (após uso apenas no 3º trimestre)	3 anos: ↓ memória de curto prazo ↓ raciocínio verbal	22 anos: ↑ consumo de Cannabis
	-	Subpopulação: Diferenças sutis nos padrões de EEG durante o sono	10 anos: ↓ memorização (exposição no 1º trimestre) ↑ impulsividade (exposição no 2º trimestre) ↓ desempenho em leitura e escrita (exposição intensa no 1º trimestre) ↑ sintomas depressivos	
Generation R Study	-	↓ crescimento fetal ↑ índice de pulsatilidade fetal ↑ resistência da artéria uterina	18 meses: ↓ atenção ↑ agressividade (apenas em meninas)	-
	-	↓ peso ao nascer ↓ circunferência cefálica		
Kharbanda et. al. Birth and early developmental screening outcomes associated with cannabis exposure during pregnancy. (2020)	-	↑ recém-nascidos pequenos para idade gestacional (PIG)	-	-
Straub et. al. Maternal Marijuana Exposure and Birth Weight: An Observational Study Surrounding Recreational Marijuana Legalization. (2021)	-	↓ peso ao nascer (pós-legalização > pré-legalização)	-	-
El Marroun et. al. Prenatal Cannabis and Tobacco Exposure in Relation to Brain Morphology: A Prospective Neuroimaging Study in Young Children. (2015)	-	-	6 anos: ↑ espessura do córtex	-

Fonte: Adaptado de MCLEMORE; RICHARDSON (2016)

5. Conclusão

A revisão da literatura publicada acerca das consequências decorrentes da exposição pré-natal à *Cannabis* mostrou que a perturbação do sistema endocanabinoide por canabinoides exógenos pode causar efeitos negativos durante todas as etapas do desenvolvimento da prole, do útero à vida adulta. O sistema endocanabinoide está envolvido em uma série de processos biológicos complexos, entre eles a implementação e manutenção da gravidez e o desenvolvimento embrionário e fetal (MARTÍNEZ-PEÑA et al., 2021). Apesar de muito do que se sabe atualmente da relação do sistema endocanabinoide com a gravidez ser proveniente de estudos em animais e *in vitro*, as evidências clínicas dos estudos observacionais em humanos sustentam os resultados obtidos em estudos pré-clínicos.

Com base nos estudos descritos na literatura, o consumo de *Cannabis* durante a gravidez pode levar a uma restrição do crescimento fetal, levando a maior risco de recém-nascidos pequenos para idade gestacional e com menor peso ao nascer (METZ; BORGELT, 2018). Ainda no recém-nascido, foram observadas consequências neurológicas, como adaptação à luz prejudicada e aumento nos reflexos de alarme (*startles*) e tremores (THOMPSON; DEJONG; LO, 2019). Durante a primeira infância, foram observados efeitos neurocognitivos negativos, como diminuição da capacidade/raciocínio verbal, diminuição da atenção, aumento de agressividade e prejuízo no desenvolvimento mental e relacionado à memória de curto prazo (METZ; BORGELT, 2018). Nas fases mais tardias da infância, as crianças expostas demonstraram além de capacidade verbal e memorização diminuída, um aumento na impulsividade, hiperatividade e sintomas depressivos (SCHEYER et al., 2019). A partir dos 9 anos, observou-se também um desempenho cognitivo diminuído, principalmente em relação às funções executivas, efeito que continuou sendo evidenciado durante a adolescência e vida adulta da prole (HURD et al., 2019). Na adolescência constatou-se também comportamentos delinquentes mais proeminentes nos decentes expostos pré-natalmente, assim como maior risco de início precoce no consumo da *Cannabis* por estes adolescentes (SCHEYER et al., 2019; DAY; LEECH; GOLDSCHMIDT, 2011). Na vida adulta, além do desempenho cognitivo associado às funções executivas permanecer prejudicado, observou-se também um maior consumo de *Cannabis* pelos descendentes expostos.

É importante destacar que as informações disponíveis até o momento são majoritariamente provenientes de estudos observacionais, que por sua vez possuem limitações, como o auto-relato como principal forma de avaliar o consumo de *Cannabis* e o uso frequente de outras drogas durante a gestação, atuando como fatores confundidores em relação aos resultados obtidos. Aspectos éticos impedem a realização de estudos clínicos controlados com gestantes envolvendo o consumo de *Cannabis*, o que dificulta o estabelecimento de uma relação dose-efeito precisa, uma vez que através do auto-relato não é possível mensurar a quantidade de canabinoides (principalmente THC e CBD) ingeridos.

De maneira geral, o consumo de *Cannabis* durante a gravidez deve ser evitado ou diminuído, considerando uma perspectiva de redução de danos em gestantes de alto risco para uso de drogas. O estigma acerca do uso de *Cannabis* é um fator importante a ser considerado, principalmente no Brasil, onde mesmo o uso medicinal caminha de forma lenta e conservadora. A vergonha e o medo de consequências legais podem levar as gestantes a não compartilharem com a equipe de saúde a verdade sobre o consumo de *Cannabis* e outras drogas. Por outro lado, a falta de informação e preparo por parte dos profissionais da saúde em acolher e orientar estas mulheres alimenta este ciclo de estigma e desinformação, deixando como maiores prejudicados as gestantes e seus filhos. O farmacêutico, como profissional da saúde capacitado em termos de conhecimento farmacológico e biológico e que tem cada vez mais ganhado o seu espaço na assistência à saúde, pode e deve buscar aprofundar seus conhecimentos sobre os efeitos e consequências do consumo da *Cannabis*, principalmente dentre as populações vulneráveis e de maior risco, como as gestantes.

6. Bibliografia

ABUHASIRA, Ran; SHBIRO, Liat; LANDSCHAFT, Yuval. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. **European Journal Of Internal Medicine**, Bersebá, v. 49, p. 2-6, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.001>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620518300013?casa_token=BuTSOMmzPCsAAAAA:wAqCu2OcPmwKopibkcmi_umDX1c1kDcSprMEY0BYSlY93EeV2R7jWRMD44GPgmV8YDS84vo0dKB. Acesso em: 22 fev. 2022.

ATAKAN, Zerrin. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. **Therapeutic Advances In Psychopharmacology**, Londres, v. 6, n. 2, p. 241-254, 2012. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2045125312457586>. Acesso em: 26 fev. 2022.

BARA, Anissa; FERLAND, Jacqueline-Marie N.; ROMPALA, Gregory; SZUTORISZ, Henrietta; HURD, Yasmin L.. Cannabis and synaptic reprogramming of the developing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, Mount Sinai, v. 22, n. 7, p. 423-438, 21 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41583-021-00465-5>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8445589/pdf/nihms-1739610.pdf>. Acesso em: 13 mar. 2022.

BARBOSA, Tálita Dantas; MIRANDA, Michael Papicho; NUNES, Gabriel Fonseca e; SCHUTTE, Thiago Sampaio; SANTOS, Karen; MONTEIRO, Denise Leite Maia. Manifestações do uso de maconha e opiáceos durante a gravidez. **Femina**, Teresópolis, v. 39, n. 8, p. 403-407, ago. 2011. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n8/a2696.pdf>. Acesso em: 06 fev. 2022.

BARRALES-CUREÑO, Hebert Jair; LÓPEZ-VALDEZ, Luis Germán; REYES, César; CETINA-ALCALÁ, Victor Manuel; VASQUEZ-GARCÍA, Irma; DIAZ-LIRA, Oscar Francisco; HERRERA-CABRERA, Braulio Edgar. Chemical Characteristics, Therapeutic Uses, and Legal Aspects of the Cannabinoids of Cannabis sativa: a review. **Brazilian Archives Of Biology And Technology**, [S.L.], v. 63, p. 1-14, 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4324-2020190222>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/babt/a/vshCZMZdHpQRhMYwQ8WwVWq/?lang=en>. Acesso em: 28 fev. 2022.

BAUTISTA, Johanna L.; YU, Shu; TIAN, Li. Flavonoids in Cannabis sativa: biosynthesis, bioactivities, and biotechnology. *Acs Omega*, [S.L.], v. 6, n. 8, p. 5119-5123, 18 fev. 2021. **American Chemical Society (ACS)**. <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.1c00318>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsomega.1c00318>. Acesso em: 04 mar. 2022.

BAYRAMPOUR, Hamideh; ZHRADNIK, Mike; LISONKOVA, Sarka; JANSSEN, Patti. Women's perspectives about cannabis use during pregnancy and the postpartum period: an integrative review. **Preventive Medicine**, [S.L.], v. 119, p. 17-23, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.12.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743518303773?via%3Dihub>. Acesso em: 22 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. **Anvisa autoriza primeiro produto à base de Cannabis**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-autoriza-primeiro-produto-a-base-de-cannabis>. Acesso em: 20 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. **Autorizado novo produto medicinal à base de Cannabis**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/autorizado-novo-produto-medicinal-a-base-de-cannabis>. Acesso em: 20 fev. 2022.

BRENTS, Lisa K.. Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. **Yale Journal Of Biology And Medicine**, [S.L.], v. 89, n. 2, p. 175-191, jun. 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918871/pdf/yjbm_89_2_175.pdf. Acesso em: 07 mar. 2022.

BUDNEY, Alan J.; BORODOVSKY, Jacob T.. The potential impact of cannabis legalization on the development of cannabis use disorders. **Preventive Medicine**, [S.L.], v. 104, p. 31-36, nov. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.06.034>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091743517302384>. Acesso em: 09 mar. 2022.

BUKIYA, Anna N.. Physiology of the Endocannabinoid System During Development. **Advances In Experimental Medicine And Biology**, [S.L.], p. 13-37, 23 jul. 2019. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_2. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-21737-2_2. Acesso em: 10 mar. 2022.

CANADÁ. Government Of Canada. Health Canada. **Product information. SATIVEX**. Disponível em: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=75157>. Acesso em: 15 fev. 2022.

CLARKE, Robert C.; MERLIN, Mark D.. Ethnobotanical Origins, Early Cultivation and Evolution through Human Selection. In: CLARKE, Robert C.; MERLIN, Mark D.. **Cannabis: evolution and ethnobotany**. Los Angeles: University Of California Press, 2013. Cap. 3. p. 30-32.

CLARKE, Robert C.; MERLIN, Mark D.. Ethnobotanical Origins, Early Cultivation and Evolution through Human Selection. In: CLARKE, Robert C.; MERLIN, Mark D.. **Cannabis: evolution and ethnobotany**. Los Angeles: University Of California Press, 2013. Cap. 3. p. 33.

CONNER, Shayna N.; BEDELL, Victoria; LIPSEY, Kim; MACONES, George A.; CAHILL, Alison G.; TUULI, Methodius G.. Maternal Marijuana Use and Adverse Neonatal Outcomes. **Obstetrics & Gynecology**, [S.L.], v. 128, n. 4, p. 713-723, out. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000001649>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27607879/>. Acesso em: 14 ago. 2021.

CORREA, Fernando; WOLFSON, Manuel L; VALCHI, Paula; AISEMBERG, Julieta; FRANCHI, Ana María. Endocannabinoid system and pregnancy. **Reproduction**, Buenos Aires, v. 152, n. 6, p. 191-200, dez. 2016. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/rep-16-0167>. Disponível em: <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/152/6/R191.xml>. Acesso em: 06 mar. 2022.

CORSI, Daniel J.; MURPHY, Malia S.Q.; COOK, Jocelynn. The Effects of Cannabis on Female Reproductive Health Across the Life Course. **Cannabis And Cannabinoid Research**, [S.L.], v. 6, n. 4, p. 275-287, 1 ago. 2021. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/can.2020.0065>. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/can.2020.0065>. Acesso em: 05 fev. 2022.

DAY, Nancy L.; GOLDSCHMIDT, Lidush; THOMAS, Carrie A.. Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14. **Addiction**, [S.L.], v. 101, n. 9, p. 1313-1322, set. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01523.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1360-0443.2006.01523.x>. Acesso em: 20 mar. 2022.

DAY, Nancy L.; LEECH, Sharon L.; GOLDSCHMIDT, Lidush. The effects of prenatal marijuana exposure on delinquent behaviors are mediated by measures of neurocognitive functioning. **Neurotoxicology And Teratology**, Pittsburgho, v. 33, n. 1, p. 129-136, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2010.07.006>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3052937/>. Acesso em: 18 mar. 2022.

DONG, Catherine; CHEN, Jingwen; HARRINGTON, Amy; VINOD, K. Yaragudri; HEGDE, Muralidhar L.; HEGDE, Venkatesh L.. Cannabinoid exposure during pregnancy and its impact on immune function. **Cellular And Molecular Life Sciences**, [S.L.], v. 76, n. 4, p. 729-743, 29 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-018-2955-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00018-018-2955-0.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2022.

EUA. National Conference of State Legislatures. **State Medical Cannabis Laws**. 2022. Disponível em: <https://www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx>. Acesso em: 20 fev. 2022.

FRIED, Peter A.; WATKINSON, Barbara; GRAY, Robert. Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. **Neurotoxicology And Teratology**, Ottawa, v. 25, n. 4, p. 427-436, jul. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0892-0362\(03\)00029-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0892-0362(03)00029-1). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0892036203000291?via%3Dihub>. Acesso em: 20 mar. 2022.

FRIED, Peter A.; WATKINSON, Barbara; GRAY, Robert. Differential Effects on Cognitive Functioning in 9- to 12-Year Olds Prenatally Exposed to Cigarettes and Marihuana. **Neurotoxicology And Teratology**, Ottawa, v. 20, n. 3, p. 293-306, maio 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0892-0362\(97\)00091-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0892-0362(97)00091-3). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0892036297000913>. Acesso em: 18 mar. 2022.

FRIED, Peter A.; WATKINSON, Barbara. Visuooperceptual functioning differs in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. **Neurotoxicology And Teratology**, Ottawa, v. 22, n. 1, p. 11-20, jan. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0892-0362\(99\)00046-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0892-0362(99)00046-x). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10642110/>. Acesso em: 19 mar. 2022.

FRIEDRICH, Joseph; KHATIB, Dara; PARSA, Keon; SANTOPIETRO, Ariana; GALLICANO, G. Ian. The grass isn't always greener: the effects of cannabis on embryological development. **Bmc Pharmacology And Toxicology**, Washington, v. 17, n. 1, p. 1-13, 29 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40360-016-0085-6>. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5041313/pdf/40360_2016_Article_85.pdf. Acesso em: 08 mar. 2022.

GENEBRA. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **The health and social effects of nonmedical cannabis use**. 2016. Disponível em: https://www.who.int/substance_abuse/publications/msbcannabis.pdf. Acesso em: 03 fev. 2022.

GIELEN, Ellen; VREY, Rogier de. **Cannabis Law and Legislation in the Netherlands**. Disponível em: <https://cms.law/en/int/expert-guides/cms-expert-guide-to-a-legal-roadmap-to-cannabis/netherlands>. Acesso em: 25 fev. 2022.

GOLBERT, Airton; CAMPOS, Maria Amélia A.. Diabetes melito tipo 1 e gestação. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 52, n. 2, p. 307-314, mar. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302008000200018>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/5FL97dvZBj7csJmp5BdTbxh/?lang=pt>. Acesso em: 11 mar. 2022.

GOLDSCHMIDT, Lidush; RICHARDSON, Gale A; CORNELIUS, Marie D; DAY, Nancy L. Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. **Neurotoxicology And Teratology**, Ottawa, v. 26, n. 4, p. 521-532, jul. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2004.04.003>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15203174/>. Acesso em: 19 mar. 2022.

GRANT, Kimberly S.; PETROFF, Rebekah; ISOHERRANEN, Nina; STELLA, Nephi; BURBACHER, Thomas M.. Cannabis use during pregnancy: pharmacokinetics and effects on child development. **Pharmacology & Therapeutics**, Seattle, v. 182, p. 133-151, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.014>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6211194/pdf/nihms-991259.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2021.

GRAY, Kimberly A.; DAY, Nancy L.; LEECH, Sharon; RICHARDSON, Gale A.. Prenatal marijuana exposure: effect on child depressive symptoms at ten years of age. **Neurotoxicology And Teratology**, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 439-448, maio 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2005.03.010>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15869861/>. Acesso em: 19 mar. 2022.

GURM, Harmeet; HIROTA, Jeremy A.; RAHA, Sandeep. Cannabinoid Signalling in Immune–Reproductive Crosstalk during Human Pregnancy. **Biomedicines**, Hamilton, v. 9, n. 3, p. 267, 7 mar. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9030267>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/3/267/html#B47-biomedicines-09-00267>. Acesso em: 20 mar. 2022.

HANSEN, Claire; ALAS, Horus; DAVIS JUNIOR, Elliott. **Where Is Marijuana Legal? A Guide to Marijuana Legalization**. 2022. Disponível em: <https://www.usnews.com/news/best-states/articles/where-is-marijuana-legal-a-guide-to-marijuana-legalization>. Acesso em: 20 fev. 2022.

HANUŠ, Lumír Ondřej; MEYER, Stefan Martin; MUÑOZ, Eduardo; TAGLIALATELA-SCAFATI, Orazio; APPENDINO, Giovanni. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. **Natural Product Reports**, [S.L.], v. 33, n. 12, p. 1357-1392, 2016. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c6np00074f>. Disponível em:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2016/np/c6np00074f>. Acesso em: 04 mar. 2022.

HELLIWELL, Rachel J. A.; CHAMLEY, Lawrence W.; BLAKE-PALMER, Katherine; MITCHELL, Murray D.; WU, Janice; KEARN, Christopher S.; GLASS, Michelle. Characterization of the Endocannabinoid System in Early Human Pregnancy. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 89, n. 10, p. 5168-5174, 1 out. 2004. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0388>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/89/10/5168/2844590?login=false>. Acesso em: 11 mar. 2022.

HUIZINK, A.C.. Prenatal cannabis exposure and infant outcomes: overview of studies. **Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 52, p. 45-52, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.014>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584613002030?via%3Dihub>. Acesso em: 26 fev. 2022.

HURD, Yasmin L.; MANZONI, Olivier J.; PLETNIKOV, Mikhail V.; LEE, Francis S.; BHATTACHARYYA, Sagnik; MELIS, Miriam. Cannabis and the Developing Brain: insights into its long-lasting effects. **The Journal Of Neuroscience**, [S.L.], v. 39, n. 42, p. 8250-8258, 16 out. 2019. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.1165-19.2019>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6794936/pdf/zns8250.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2022.

KHARBANDA, Elyse Olshen; VAZQUEZ-BENITEZ, Gabriela; KUNIN-BATSON, Alicia; NORDIN, James D.; OLSEN, Avalow; ROMITTI, Paul A.. Birth and early developmental screening outcomes associated with cannabis exposure during pregnancy. **Journal Of Perinatology**, [S.L.], v. 40, n. 3, p. 473-480, 7 jan. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-019-0576-6>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7047636/pdf/nihms-1546984.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2022.

KILMER, Beau; REUTER, Peter; GIOMMONI, Luca. What Can Be Learned from Cross-National Comparisons of Data on Illegal Drugs? In: TONRY, Michael. **Crime and Justice, Volume 44**: a review of research. Chicago: University Of Chicago Press Journals, 2015. p. 244.

KOZAKIEWICZ, Melissa L.; GROTEGUT, Chad A.; HOWLETT, Allyn C.. Endocannabinoid System in Pregnancy Maintenance and Labor: a mini-review.

Frontiers In Endocrinology, [S.L.], v. 12, p. 1-7, 16 jun. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.699951>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.699951/full>. Acesso em: 10 mar. 2022.

LAFAYE, Genevieve; KARILA, Laurent; BLECHA, Lisa; BENYAMINA, Amine. Cannabis, cannabinoids, and health. **Dialogues In Clinical Neuroscience**, Villejuif, v. 19, n. 3, p. 309-316, set. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.31887/dcns.2017.19.3/glafaye>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741114/pdf/DialoguesClinNeurosci-19-309.pdf>. Acesso em: 26 fev. 2022.

LINGE, Raquel; JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, Laura; CAMPA, Leticia; PILAR-CUÉLLAR, Fuencisla; VIDAL, Rebeca; PAZOS, Angel; ADELL, Albert; DÍAZ, Álvaro. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-ht1a receptors. **Neuropharmacology**, [S.L.], v. 103, p. 16-26, abr. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.12.017>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390815302136?via%3Dihub>. Acesso em: 04 mar. 2022.

LONG, Tengwen; WAGNER, Mayke; DEMSKE, Dieter; LEIPE, Christian; TARASOV, Pavel E.. Cannabis in Eurasia: origin of human use and bronze age trans-continental connections. **Vegetation History And Archaeobotany**, Berlim, v. 26, n. 2, p. 245-258, 27 jun. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00334-016-0579-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00334-016-0579-6.pdf>. Acesso em: 13 fev. 2022.

LU, Hui-Chen; MACKIE, Ken. Review of the Endocannabinoid System. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, [S.L.], v. 6, n. 6, p. 607-615, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2451902220302068?via%3Dihub>. Acesso em: 03 mar. 2022.

MARROUN, Hanan El; BROWN, Qiana L.; LUND, Ingunn Olea; COLEMAN-COWGER, Victoria H.; LOREE, Amy M.; CHAWLA, Devika; WASHIO, Yukiko. An epidemiological, developmental and clinical overview of cannabis use during pregnancy. **Preventive Medicine**, [S.L.], v. 116, p. 1-5, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.08.036>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743518302676>. Acesso em: 04 mar. 2022.

MARROUN, Hanan El; TIEMEIER, Henning; STEEGERS, Eric A.P.; JADDOE, Vincent W.V.; HOFMAN, Albert; VERHULST, Frank C.; BRINK, Wim van Den; HUIZINK, Anja C.. Intrauterine Cannabis Exposure Affects Fetal Growth Trajectories: the generation r study. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, [S.L.], v. 48, n. 12, p. 1173-1181, dez. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1097/chi.0b013e3181bfa8ee>. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890-8567\(09\)66073-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890-8567(09)66073-1). Acesso em: 15 mar. 2022.

MARTÍNEZ-PEÑA, Annia A.; PERONO, Genevieve A.; GRITIS, Sarah Alexis; SHARMA, Reeti; SELVAKUMAR, Shamini; WALKER, O'llenecia S.; GURM, Harmeet; HOLLOWAY, Alison C.; RAHA, Sandeep. The Impact of Early Life Exposure to Cannabis: the role of the endocannabinoid system. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 16, p. 8576, 9 ago. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22168576>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8395329/pdf/ijms-22-08576.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2022.

MCLEMORE, Gabrielle L.; RICHARDSON, Kimberlei A.. Data from three prospective longitudinal human cohorts of prenatal marijuana exposure and offspring outcomes from the fetal period through young adulthood. **Data In Brief**, [S.L.], v. 9, p. 753-757, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dib.2016.10.005>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27833935/>. Acesso em: 27 mar. 2022.

MEHMEDIC, Zlatko; CHANDRA, Suman; SLADE, Desmond; DENHAM, Heather; FOSTER, Susan; PATEL, Amit S.; ROSS, Samir A.; KHAN, Ikhlas A.; ELSOHLI, Mahmoud A.. Potency Trends of Δ^9 -THC and Other Cannabinoids in Confiscated Cannabis Preparations from 1993 to 2008*. **Journal Of Forensic Sciences**, [S.L.], v. 55, n. 5, p. 1209-1217, set. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1556-4029.2010.01441.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1556-4029.2010.01441.x>. Acesso em: 20 mar. 2022.

METZ, Torri D.; BORGELT, Laura M.. Marijuana Use in Pregnancy and While Breastfeeding. **Obstetrics & Gynecology**, [S.L.], v. 132, n. 5, p. 1198-1210, nov. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000002878>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6370295/>. Acesso em: 03 ago. 2021

MILLS, Brooke; YEPES, Andres; NUGENT, Kenneth. Synthetic Cannabinoids. **The American Journal Of The Medical Sciences**, Lubbock, v. 350, n. 1, p. 59-62, jul.

2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1097/maj.0000000000000466>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26132518/>. Acesso em: 04 mar. 2022.

MORALES, Paula; HURST, Dow P.; REGGIO, Patricia H.. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: a complex picture. **Progress In The Chemistry Of Organic Natural Products**, Greensboro, p. 103-131, 2017. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5345356/>. Acesso em: 04 mar. 2022.

MORALES, Paula; REGGIO, Patricia H.. CBD: a new hope?. *Acs Medicinal Chemistry Letters*, [S.L.], v. 10, n. 5, p. 694-695, 29 abr. 2019. **American Chemical Society (ACS)**. <http://dx.doi.org/10.1021/acsmedchemlett.9b00127>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsmedchemlett.9b00127>. Acesso em: 02 mar. 2022.

MUSTO, David F.. The Marihuana Tax Act of 1937. *Archives Of General Psychiatry*, New Haven, v. 26, n. 2, p. 101, 1 fev. 1972. **American Medical Association (AMA)**. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1972.01750200005002>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/490581>. Acesso em: 16 fev. 2022.

NELSON, Kathryn M.; BISSON, Jonathan; SINGH, Gurpreet; GRAHAM, James G.; CHEN, Shao-Nong; FRIESEN, J. Brent; DAHLIN, Jayme L.; NIEMITZ, Matthias; WALTERS, Michael A.; PAULI, Guido F.. The Essential Medicinal Chemistry of Cannabidiol (CBD). **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 63, n. 21, p. 12137-12155, 17 ago. 2020. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00724>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jmedchem.0c00724>. Acesso em: 02 mar. 2022.

O'CONNELL, Colleen M.; FRIED, Peter A.. Prenatal exposure to cannabis: a preliminary report of postnatal consequences in school-age children. **Neurotoxicology And Teratology**, Ottawa, v. 13, n. 6, p. 631-639, nov. 1991. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0892-0362\(91\)90047-z](http://dx.doi.org/10.1016/0892-0362(91)90047-z). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/089203629190047Z>. Acesso em: 17 mar. 2022.

OH, Sehun; SALAS-WRIGHT, Christopher P.; VAUGHN, Michael G.; DINITTO, Diana M.. Marijuana use during pregnancy: a comparison of trends and correlates among married and unmarried pregnant women. **Drug And Alcohol Dependence**, [S.L.], v. 181, p. 229-233, dez. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/>

j.drugalcdep.2017.09.036. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871617305318>. Acesso em: 08 mar. 2022

PAPALIA, Diane E. et al. **O Estudo do Desenvolvimento Humano**. In: PAPALIA, Diane E.; OLDS, Sally Wendkos; FELDMAN, Ruth Duskin. *Desenvolvimento Humano*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. Cap. 1. p. 52-53.

PAPASEIT, Esther; PÉREZ-MAÑÁ, Clara; PÉREZ-ACEVEDO, Ana Pilar; HLADUN, Olga; TORRES-MORENO, M. Carmen; MUGA, Robert; TORRENS, Marta; FARRÉ, Magí. Cannabinoids: from pot to lab. **International Journal Of Medical Sciences**, Badalona, v. 15, n. 12, p. 1286-1295, 2018. Ivyspring International Publisher. <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.27087>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6158663/pdf/ijmsv15p1286.pdf>. Acesso em: 28 fev. 2022.

PISANTI, S.; BIFULCO, M.. Medical Cannabis: a plurimillennial history of an evergreen. **Journal Of Cellular Physiology**, Salerno, v. 234, n. 6, p. 8342-8351, 11 nov. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.27725>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jcp.27725>. Acesso em: 15 fev. 2022

PISANTI, Simona; BIFULCO, Maurizio. Modern History of Medical Cannabis: from widespread use to prohibitionism and back. **Trends In Pharmacological Sciences**, [S.L.], v. 38, n. 3, p. 195-198, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2016.12.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614716301845?via%3Dihub>. Acesso em: 13 fev. 2022.

REN, Meng; TANG, Zihua; WU, Xinhua; SPENGLER, Robert; JIANG, Hongen; YANG, Yimin; BOIVIN, Nicole. The origins of cannabis smoking: chemical residue evidence from the first millennium bce in the pamirs. *Science Advances*, [S.L.], v. 5, n. 6, p. 1-8, 7 jun. 2019. **American Association for the Advancement of Science (AAAS)**. <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.aaw1391>. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aaw1391>. Acesso em: 12 fev. 2022.

RICHARDSON, Gale A.; RYAN, Christopher; WILLFORD, Jennifer; DAYA, Nancy L; GOLDSCHMIDT, Lidush. Prenatal alcohol and marijuana exposure Effects on neuropsychological outcomes at 10 years. **Neurotoxicology And Teratology**, [S.L.], v. 24, n. 3, p. 309-320, jun. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0892-0362\(02\)00193-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0892-0362(02)00193-9). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0892036202001939>. Acesso em: 19 mar. 2022.

RUSSO, Ethan B.. History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science, and Sobriquet. **Chemistry & Biodiversity**, Vashon, v. 4, n. 8, p. 1614-1648, 21 ago.

2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.200790144>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cbdv.200790144>. Acesso em: 12 fev. 2022.

SAUREL-CUBIZOLLES, M-J; PRUNET, C; BLONDEL, B. Cannabis use during pregnancy in France in 2010. *Bjog: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, Paris, v. 121, n. 8, p. 971-977, 24 fev. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12626>. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.12626>. Acesso em: 07 mar. 2022

SCHEYER, Andrew F.; MELIS, Miriam; TREZZA, Viviana; MANZONI, Olivier J.J.. Consequences of Perinatal Cannabis Exposure. *Trends In Neurosciences*, [S.L.], v. 42, n. 12, p. 871-884, dez. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2019.08.010>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6981292/pdf/nihms-1544009.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2022.

SHARMA, Priyamvada; MURTHY, Pratima; BHARATH, M.M. Srinivas. Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: clinical implications. *Iranian Journal Of Psychiatry*, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 149-156, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570572/pdf/IJPS-7-149.pdf>. Acesso em: 28 fev. 2022.

SINGH, S; FILION, Kb; ABENHAIM, Ha; EISENBERG, Mj. Prevalence and outcomes of prenatal recreational cannabis use in high-income countries: a scoping review. *Bjog: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, [S.L.], v. 127, n. 1, p. 8-16, 24 out. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15946>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31529594/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

SKELTON, Kara R.; HECHT, Amelie A.; BENJAMIN-NEELON, Sara E.. Recreational Cannabis Legalization in the US and Maternal Use during the Preconception, Prenatal, and Postpartum Periods. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, Baltimore, v. 17, n. 3, p. 909, 1 fev. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17030909>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/3/909>. Acesso em: 09 mar. 2022.

SMITH, Andra M.; MIODUSZEWSKI, Ola; HATCHARD, Taylor; BYRON-ALHASSAN, Aziza; FALL, Carley; FRIED, Peter A.. Prenatal marijuana exposure impacts executive functioning into young adulthood: an fmri study. *Neurotoxicology And Teratology*, [S.L.], v. 58, p. 53-59, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2016.05.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0892036216300551?via%3Dihub>. Acesso em: 20 mar. 2022.

SONON, Kristen E.; RICHARDSON, Gale A.; CORNELIUS, Jack R.; KIM, Kevin H.; DAY, Nancy L.. Prenatal marijuana exposure predicts marijuana use in young adulthood. **Neurotoxicology And Teratology**, [S.L.], v. 47, p. 10-15, jan. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2014.11.003>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4381999/>. Acesso em: 20 mar. 2022.

STRAUB, Heather L.; MOU, Jin; DRENNAN, Kathryn J.; PFLUGEISEN, Bethann M.. Maternal Marijuana Exposure and Birth Weight: an observational study surrounding recreational marijuana legalization. **American Journal Of Perinatology**, [S.L.], v. 38, n. 01, p. 065-075, 20 ago. 2019. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1694793>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430821/>. Acesso em: 16 mar. 2022.

TANNEY, Cailun A. S.; BACKER, Rachel; GEITMANN, Anja; SMITH, Donald L.. Cannabis Glandular Trichomes: a cellular metabolite factory. **Frontiers In Plant Science**, [S.L.], v. 12, p. 1-8, 20 set. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpls.2021.721986>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8488169/pdf/fpls-12-721986.pdf>. Acesso em: 26 fev. 2022.

TAURA, Futoshi; SIRIKANTARAMAS, Supaart; SHOYAMA, Yoshinari; YOSHIKAI, Kazuyoshi; SHOYAMA, Yukihiro; MORIMOTO, Satoshi. Cannabidiolic-acid synthase, the chemotype-determining enzyme in the fiber-type Cannabis sativa. **Febs Letters**, [S.L.], v. 581, n. 16, p. 2929-2934, 25 maio 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2007.05.043>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579307005728>. Acesso em: 04 mar. 2022.

TAYLOR, A.H.; ANG, C.; BELL, S.C.; KONJE, J.C.. The role of the endocannabinoid system in gametogenesis, implantation and early pregnancy. **Human Reproduction Update**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 501-513, 21 jun. 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmm018>. Disponível em: <https://academic.oup.com/humupd/article/13/5/501/658971?login=false>. Acesso em: 11 mar. 2022.

TAYLOR, Anthony H.; AMOAKO, Akwasi A.; BAMBANG, Katerina; KARASU, Tulay; GEBEH, Alpha; LAM, Patricia M.W.; MARZCYLO, Timothy H.; KONJE, Justin C.. Endocannabinoids and pregnancy. **Clinica Chimica Acta**, [S.L.], v. 411, n. 13-14, p. 921-930, jul. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2010.03.012>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898110001993>. Acesso em: 11 mar. 2022.

THE BRITISH MUSEUM. **Papiro Ramesseum 3**. EA10756,1. Disponível em: https://www.britishmuseum.org/collection/object/Y_EA10756-1. Acesso em: 20 fev. 2022.

THOMPSON, Rebecca; DEJONG, Katherine; LO, Jamie. Marijuana Use in Pregnancy: a review. **Obstetrical & Gynecological Survey**, Portland, v. 74, n. 7, p. 415-428, jul. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ogx.0000000000000685>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090387/pdf/nihms-1568015.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2022.

TORTORIELLO, G.; MORRIS, C. V.; ALPAR, A.; FUZIK, J.; SHIRAN, S. L.; CALVIGIONI, D.; KEIMPEMA, E.; BOTTING, C. H.; REINECKE, K.; HERDEGEN, T.; COURTNEY, M.; HURD, Y. L.; HARKANY, T. Miswiring the brain: 9-tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an scg10/stathmin-2 degradation pathway. **The Embo Journal**, [S.L.], v. 33, n. 7, p. 668-685, 27 jan. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/emboj.201386035>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4000086/pdf/emboj0033-0668.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2022.

TOUW, Mia. The Religious and Medicinal Uses of Cannabis in China, India and Tibet. **Journal Of Psychoactive Drugs**, Cambridge, v. 13, n. 1, p. 23-34, jan. 1981. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/02791072.1981.10471447>. Disponível em: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.513.4020&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 10 fev. 2022.

TURNER, Carlton E.; ELSOHL, Mahmoud A.; BOEREN, Edward G.. Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A Review of the Natural Constituents. **Journal Of Natural Products**, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 169-234, mar. 1980. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/np50008a001>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/np50008a001>. Acesso em: 04 mar. 2022.

VIENA. United Nations. The United Nations Office On Drugs And Crime (UNODC). **World Drug Report - Drug Market Trends: Cannabis & Opioids**. 2021. Disponível em: https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_3.pdf. Acesso em: 03 fev. 2022.

WALKER, O'Ilene S.; HOLLOWAY, Alison C.; RAHA, Sandeep. The role of the endocannabinoid system in female reproductive tissues. **Journal Of Ovarian Research**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-10, 15 jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13048-018-0478-9>. Disponível em: <https://>

ovarianresearch.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13048-018-0478-9.pdf.

Acesso em: 04 fev. 2022.

WALKER, O'llenecia S.; HOLLOWAY, Alison C.; RAHA, Sandeep. The role of the endocannabinoid system in female reproductive tissues. **Journal Of Ovarian Research**, Hamilton, v. 12, n. 1, p. 1-10, 15 jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13048-018-0478-9>. Disponível em: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-018-0478-9>. Acesso em: 09 mar. 2022.

WATANABE, Maria Angelica Ehara; DUARTE-GARCIA, Ellen Cristine; CARVALHO, Giovana Gomes de; MATSUBARA, Natália Kimie; FERREIRA, Ana Camila Vaitkevicius; ZANLUQUI, Nágela Ghabdan; OLIVEIRA, Gabriela Gonçalves de. Gestação: um desafio imunológico. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 147, 21 set. 2014. Universidade Estadual de Londrina. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0367.2014v35n2p147>. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/doaj/16765435/2014/00000035/00000002/art00014>. Acesso em: 16 mar. 2022.

ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: signaling and function in the central nervous system. **International Journal Of Molecular Sciences**, Vancouver, v. 19, n. 3, p. 1-23, 13 mar. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19030833>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877694/pdf/ijms-19-00833.pdf>. Acesso em: 05 mar. 2022.

ZUARDI, Antonio Waldo. History of cannabis as a medicine: a review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Ribeirão Preto, v. 28, n. 2, p. 153-157, jun. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462006000200015>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/ZcwCkpVxkDVRdybmBGGd5NN/>. Acesso em: 15 fev. 2022.

São Paulo, 14 de maio de 2022



Carolina Dimitrov Ribeiro (aluna)



Prof. Dr. Maurício Yonamine (Orientador)