

A maconha aumenta vulnerabilidade a opioides em animais de laboratório

Marijuana increase the vulnerability to opioids consumption in laboratory animals

Cristiane Ribeiro de Carvalho* e **Reinaldo Naoto Takahashi**

Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Farmacologia, Laboratório de Psicofarmacologia

*Contato: decarvalhocr@gmail.com

Resumo. A maconha é a droga ilícita mais consumida no mundo. Estudos epidemiológicos sugerem que o uso precoce da *Cannabis* facilita a progressão para o uso de outras drogas psicoativas. Embora bastante controversa esta hipótese de “porta de entrada” assume que a dependência de drogas ilícitas é precedida pelo uso de *Cannabis*. Os modelos animais de dependência podem ser bastante úteis para investigar se a exposição prévia de uma droga per se poderia aumentar a vulnerabilidade ao uso abusivo de outra classe de droga. Nesta revisão, pesquisamos a literatura avaliando os efeitos da exposição prévia aos agonistas canabinoides em modelos animais sobre os comportamentos relacionados ao consumo de outras drogas - como psicoestimulantes e opioides.

Palavras-chave. *Maconha; Cannabis; Dependência; Drogas de abuso; Hipótese da porta de entrada; Opióide.*

Abstract. Marijuana is the most consumed illicit drug in the world. Epidemiological studies suggest that precocious use of *Cannabis* facilitates the progression to the use of other psychoactive drugs. Indeed, though very controversial, *Cannabis* is suggested as a gateway for drug addiction. Animal models are very useful to investigate the relationship between previous drug experience and vulnerability to the consumption of other drugs. In this article, we review the literature evaluating the effects of previous exposure to cannabinoid agonists in animal models on the subsequent behavioral impact related to the consumption of other drugs - such as psychostimulants and opioids.

Keywords. *Marijuana; Cannabis; Addiction; Drug abuse; Gateway hypothesis; Opioid.*

Introdução

A maconha é a terceira droga mais consumida no mundo, atrás do álcool e do tabaco. Estima-se que aproximadamente 3,9% da população mundial com idade entre 15 e 64 anos consomem *Cannabis* pelo menos uma vez ano (UNODC, 2013). Apesar da dependência de *Cannabis* ser considerada um transtorno psiquiátrico moderado, um em cada nove usuários de maconha atende os critérios de dependência (Lynskey et al., 2003). Além disso, o número de indivíduos que procuram tratamento para deixar de fumar maconha tem aumentado, sobretudo, na Europa e nos Estados Unidos da América (Murray et al., 2007).

Nem todos os indivíduos que experimentam drogas de abuso se tornam dependentes. De um modo geral, os diferentes padrões de consumo e dependência de drogas são estabelecidos pela Sociedade Americana de Psiquiatria através do Manual Estatístico para Transtornos Psiquiátricos (do inglês DSM-V). De acordo com o DSM, a dependência de drogas pode ser definida como um distúrbio psiquiátrico crônico, caracterizado pelo desejo compulsivo ou “fissura” pela droga

e perda de controle sobre o uso da droga. O uso repetido da droga também pode levar ao surgimento da tolerância (necessidade de doses maiores da droga para manter um efeito estável) e da síndrome de abstinência (sinais e sintomas que aparecem quando o uso da droga é interrompido) (American Psychiatric Association, 2013). Essas alterações adaptativas induzem frequentes recaídas, mesmo após longos períodos de abandono do uso, o que dificulta o tratamento da dependência. As drogas de abuso podem agir como reforço positivo (produzindo euforia e bem estar) ou negativo (aliviando sintomas da abstinência) e assim reforçam, ou seja, motivam o consumo repetido da droga. Os efeitos reforçadores positivos promovidos pelas drogas de abuso são importantes principalmente na iniciação do uso, mas diminuem com o uso repetido.

Apesar dos efeitos psicotrópicos e do risco de desenvolvimento da dependência pelo uso abusivo da *Cannabis*, existe um debate contínuo sobre a possibilidade de legalizar o uso da *Cannabis* para fins medicinais e descriminalizar o seu uso recreativo. Um dos argumentos utilizados contra a

Recebido: 01out13
Aceito: 26set14
Publicado: 13nov14

Revisado por
Anderson Brito
da Silva e Sergio
Arthuro Rolim

legalização e descriminalização é que o consumo de *Cannabis* pode aumentar a probabilidade de experimentar outras drogas de abuso e, eventualmente, fazer com que os usuários se tornem dependentes de outras drogas ilícitas, como psicoestimulantes e a heroína.

Esta hipótese, geralmente referida como “porta de entrada” para o uso de outras drogas ilícitas altamente reforçadoras, tem sido debatida (Kandel, 1975; Kandel e Yamaguchi, 1999). Contudo, vale mencionar que o álcool é a primeira droga experimentada pelos jovens brasileiros. Além disso, o álcool é considerado a droga mais consumida e com o maior número de dependentes (alcoolistas) no país (Madruga et al., 2012). Assim, o consumo de álcool certamente representa uma preocupação no tocante à dependência e certamente o seve como porta de entrada para o consumo de drogas ilícitas, incluindo a maconha.

De fato, alguns estudos epidemiológicos mostram que a dependência de drogas é geralmente precedida pelo uso de *Cannabis*, e também que o uso precoce e regular da *Cannabis* aumenta o risco de iniciação ao uso de outras drogas (Agrawal et al., 2004; Fergusson e Horwood, 2000; Lynskey et al., 2003). Por exemplo, Lynskey e colaboradores (2003) relatam uma correlação positiva entre o uso de *Cannabis* e escalada para o uso de outras drogas como psicoestimulantes e opioides. Além disso, estes estudos têm sugerido que o uso regular de *Cannabis* na adolescência possui papel relevante no subsequente consumo abusivo de outras drogas ilícitas (Yamaguchi e Kandel, 1984; Fergusson e Horwood, 2000; Lynskey et al., 2003; Agrawal et al., 2004). Essas evidências corroborariam a hipótese da maconha como porta de entrada para o uso de “drogas pesadas”.

Esta questão é bastante polêmica, e ao longo das últimas décadas, tem-se debatido se existe ou não uma relação causal entre uso de *Cannabis* e a progressão para o consumo de outras drogas ilícitas. Sabe-se que alguns fatores estão associados com uma maior vulnerabilidade ao abuso de drogas, entre eles a predisposição genética, a disponibilidade de drogas, influências sociais (pressão do grupo), além de comportamento de risco e busca por novidade (traços comportamentais bastante observados em indivíduos jovens). É possível que exista uma relação não causal, uma vez que as características anteriormente citadas poderiam estar associadas às alterações neurobiológicas subjacentes ao uso prévio da *Cannabis*, as quais tornariam os indivíduos mais propensos aos efeitos reforçadores de outras drogas de abuso.

Uma das maneiras de se avaliar a hipótese da “porta de entrada” é através do uso de modelos animais, nos quais os roedores são submetidos a uma série de paradigmas que mimetizam características do uso e da dependência das drogas, independentemente de aspectos culturais, sociais e psicológicos que determinam o abuso de drogas em humanos (Karniol et al., 1975). Modelos animais são importantes ferramentas para compreender o processo de dependência e na pesquisa de estratégias de prevenção e tratamento. Eles variam em relação a sua relevância translacional, desde procedimentos como a autoadministração operante, a preferência condicionada ao lugar (PCL) onde é feita a associação entre a droga (estímulo incondicionado) e as dicas do ambiente (estímulo condicionado), ou a sensibilização da atividade

locomotora (Sanchis-Segura e Spanagel, 2006). Nenhum modelo experimental é capaz de mimetizar todos os aspectos da dependência e também não existem evidências que em condições naturais os animais desenvolvam dependência, a qual é considerada uma doença psiquiátrica complexa e multifatorial (Sanchis-Segura e Spanagel, 2006). Apesar disso, os modelos de autoadministração operante ou preferência condicionada ao lugar podem ser bastante úteis para investigar se a exposição prévia de uma droga per se poderia aumentar o risco de uso de utilizar de maneira abusiva outra classe de droga de abuso (Kandel, 2003). Entretanto, poucos estudos pré-clínicos têm investigado a hipótese da “porta de entrada”, especialmente com o 9-tetrahidrocannabinol (THC), principal substância psicotrópica presente na *Cannabis*, e com outras substâncias sintéticas. A maioria dos estudos tem focado na exposição prévia de uma classe de droga e os efeitos subsequentes do uso da mesma droga de abuso.

Sistema canabinoide e o papel modulatório sobre o sistema de recompensa

O sistema endocanabinoide não é apenas sítio de ação primário para as propriedades motivacionais e reforçadoras do THC, principal constituinte psicoativo presente em plantas do gênero *Cannabis*. O sistema endocanabinoide também exerce um efeito modulatório nas vias neuronais de recompensa e, portanto, modula os efeitos reforçadores de diferentes classes de drogas de abuso, tais como álcool (Mechoulam e Parker, 2003), cocaína (Arnold, 2005), metanfetamina (Parrott, 2006), nicotina (Viveros et al., 2006; Forget et al., 2006) e opioides (Navarro et al., 2001; Fattore et al., 2004; 2005; 2007; Spano et al., 2004), agindo através de mecanismos celulares comuns e/ou facilitando o efeito destas drogas sobre a neurotransmissão dopaminérgica na via mesolímbica (Maldonado et al., 2006; Trigo et al., 2010).

O sistema endocanabinoide consiste basicamente de receptores CB1 e CB2, ligantes endógenos, além de enzimas de síntese e degradação (Munro et al., 1993). Os receptores canabinoides pertencem à superfamília dos receptores de membrana acoplados à proteína G e a ativação desses receptores, promove a supressão da excitabilidade neuronal e inibição da liberação de vários neurotransmissores, incluindo monoaminas, aminoácidos excitatórios e inibitórios, além de neuropeptídeos (Howlett et al., 2002). Os principais ligantes endógenos dos receptores canabinoides são a anandamida e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), os quais derivam de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, particularmente do ácido araquidônico. Os endocanabinoides agem como mensageiros retrógrados produzidos sob demanda nos neurônios pós-sinápticos, onde se difundem livremente para a fenda sináptica e estimulam os receptores canabinoides nos terminais pré-sinápticos neuronais (Wilson e Nicoll 2002).

Os receptores CB1 são amplamente expressos no sistema nervoso central (SNC) (Di Marzo, 2009) em diversas estruturas como: núcleo accumbens, córtex, amígdala e hipocampo (Berke e Hyman 2000; Robbins et al., 2008). Os receptores CB2 estão expressos periféricamente nas células do sistema imunológico, mas também estão presentes no SNC em menor quantidade (Onaivi et al., 2006). O sistema endocanabinoide, especialmente através dos receptores CB1,

exerce um importante papel na regulação de diversos processos fisiológicos, incluindo aprendizagem, memória e motivação (Maldonado et al., 2006). Os receptores CB1 não são diretamente expressos em neurônios dopaminérgicos da via mesocorticolímbica (Herkenham et al., 1990), mas os canabinoides aumentam a frequência de disparos de neurônios dopaminérgicos na área tegmentar ventral (ATV) (French et al., 1997) e aumentam a liberação de dopamina do núcleo accumbens (Tanda et al., 1997) e no córtex pré-frontal (Chen et al., 1990). Pesquisas sugerem que esse aumento da liberação de dopamina no sistema de recompensa é, ao menos em parte, mediado pela liberação de peptídeos opioides na ATV - haja vista que baixas doses de THC aumentam a liberação de β -endorfinas nessa estrutura (Solinas et al., 2004) e que a infusão do antagonista opioide naloxona inibe esse efeito (Chen et al., 1990; Tanda et al., 1997). Além disso, observa-se um aumento nos níveis de outros opioides endógenos como as encefalinas no núcleo accumbens após a administração aguda de canabinoides em roedores (Valverde et al., 2001).

Efeitos dos canabinoides em alguns modelos animais de dependência

Fumar maconha induz sensações de bem estar e euforia em humanos (Chait e Zacny, 1992) e estes efeitos parecem ser mediados pelos receptores canabinoides do tipo CB1, uma vez que são bloqueados pela administração prévia do antagonista dos receptores CB1 SR141716A (Huestis et al., 2001). Curiosamente, o perfil de autoadministração operante dos canabinoides (THC ou agonistas sintéticos) é bem diferente do perfil de drogas "clássicas" como cocaína, anfetaminas e opioides. Por exemplo, o comportamento de autoadministração endovenosa operante apresenta um padrão de curva dose-resposta em formato de "sino", onde baixas doses não produzem repostas, doses moderadas induzem reforço positivo e doses mais elevadas parecem ser aversivas (Martellotta et al., 1998; Fattore et al., 2001; Tanda et al., 2000; Justinova et al., 2003). Observa-se um padrão de resposta semelhante na tarefa de preferência condicionada ao lugar (Lepore et al., 1995; Valjent e Maldonado 2000; Pandolfo et al., 2009).

Ao contrário da maioria das drogas de abuso utilizadas pelo ser humano, em condições normais, é bastante difícil avaliar as propriedades reforçadoras dos agonistas canabinoides em animais, particularmente nos modelos de autoadministração voluntária ou operante (Corcoran e Amit, 1974; Harris et al., 1975; Leite e Carlini, 1974; Mansbach et al., 1994; Van Ree et al., 1978; Takahashi e Singer 1979).

Influência da exposição aos canabinoides em períodos críticos do desenvolvimento

Durante os períodos de formação, desenvolvimento e maturação cerebral, como nos períodos pré-natal, perinatal e na adolescência, o cérebro está mais susceptível a fatores externos (drogas de abuso) e internos (como estresse e hormônios, por exemplo). O THC é uma droga bastante lipofílica que atravessa a placenta (Behnke e Eyler, 1993) e também é transferida para o leite materno podendo afetar o bebê durante a gestação e lactação (Jakubovic e McGeer, 1977). Estima-se que 7-17% das mulheres fumam maconha durante a gravidez (SAMHSA, 2007).

No âmbito experimental, a exposição pré-natal à canabinoides altera a expressão de RNAs mensageiros que orientam a síntese de proteínas precursoras de peptídeos opioides endógenos, como pró-encefalina (PENK), pró-opiomelanocortina (POMC) e pró-dinorfina (PDYN) (Pérez-Rosato et al., 2000), os quais levam à transcrição de peptídeos opioides como β -endorfina, encefalinas, e dinorfina, e não opioides como o hormônio adrenocorticotrófico. De maneira similar, a exposição da mãe à agonistas canabinoides no período de amamentação pode alterar a expressão de receptores opioides e dopaminérgicos da prole (Vela et al., 1998; Rodriguez de Fonseca et al., 1991; DiNieri et al., 2011), além de aumentar a sensibilidade dos receptores dopaminérgicos D2 aos agonistas dopaminérgicos (Moreno et al., 2003).

A adolescência também é considerada um período crítico para o desenvolvimento e amadurecimento do SNC (Rice e Barone, 2000). Assim, a exposição à *Cannabis* durante a adolescência poderia aumentar o risco de desenvolvimento dependência de drogas (Agrawal et al., 2004).

Interação de agonistas canabinoides com psicoestimulantes

Estudos pré-clínicos demonstram que a exposição prévia aos agonistas de receptores de canabinoides CB1 produz mudanças duradouras, que resultam no aumento da ativação locomotora induzida pelos próprios agonistas canabinoides (sensibilização) (Cadoni et al., 2001; Rubino et al., 2003), ou por outras droga de abuso (sensibilização cruzada) (Cadoni et al., 2001; 2008; Lamarque et al., 2001; Norwood et al., 2003). A literatura apresenta resultados bastante diversos acerca das interações cruzadas entre os agonistas canabinoides e psicoestimulantes, como anfetaminas e cocaína (Tabela 1). Todavia, a maioria dos estudos utiliza ratos adultos, o que não reflete o cenário em humanos, em que a maioria dos indivíduos começa a fumar maconha na adolescência de acordo com o levantamento nacional de álcool e drogas (LENAD II, 2013).

A exposição crônica ao THC parece sensibilizar as repostas locomotoras induzidas pela anfetamina em roedores (Gorriti et al., 1999; Lamarque et al., 2001), enquanto a exposição ao agonista canabinoide WIN 55,212-2 não promove sensibilização locomotora cruzada à anfetamina (Muschamp e Siviç, 2002). Por outro lado, outros trabalhos não demonstraram o desenvolvimento da sensibilização cruzada entre os agonistas canabinoides CP 55, 940 ou HU-210 e a cocaína (Arnold et al., 1998; Ferrari et al., 1999). Padrão similar foi observado em ratos tratados com o agonista canabinoide WIN 55,212-2 durante a adolescência. Estes ratos não desenvolveram sensibilização cruzada ao comportamento locomotor nem estereotipia induzidas pela administração de anfetamina, assim como não houve alteração nos níveis de dopamina no núcleo accumbens (Ellgren et al., 2004). A sensibilização comportamental e neuroquímica é um fenômeno que pode persistir meses após a exposição repetida da droga e tem sido proposta como um importante fator na dependência (Vezina, 2004). Entretanto, esses estudos de sensibilização comportamental não fornecem informações diretas em relação ao impacto da pré-exposição aos canabinoides e a subsequente responsividade aos efeitos reforçadores de ou-

tras drogas de abuso.

Em relação aos estudos utilizando modelos animais que melhor representam as características cardinais da dependência, foi demonstrado um aumento na autoadministração endovenosa de anfetamina nos animais pré-expostos à anfetamina, mas não naqueles animais expostos ao THC, no mesmo esquema de pré-tratamento que induziu a sensibilização cruzada (Cortrigh et al.,

2011). Curiosamente, um estudo anterior - utilizando um esquema diferenciado de autoadministração cruzada de THC e de anfetamina - demonstrou que o THC não predispõe os animais a um consumo maior de anfetamina (Takahashi e Singer, 1981). De maneira geral, esses estudos com psicoestimulantes não corroboram a hipótese da *Cannabis* como porta de entrada ao uso de psicoestimulantes.

Tabela 1: Efeitos da exposição aos agonistas canabinoides sobre os subseqüentes efeitos reforçadores de psicoestimulantes e opioides em alguns modelos animais de dependência.

Tipo de tratamento com o agonista canabinoide	Animal/ idade no início dos testes	Modelo animal	Resultados obtidos	Referência
Autoadministração endovenosa intercalada de THC e anfetamina	Ratos Wistar adultos	Autoadministração operante de anfetamina	Não altera o consumo de anfetamina	Takahashi e Singer, 1981
Pré-tratamento com CP 55,940 (10 exposições); coadministração de CP 55,940 e cocaína	Ratos Lewis adultos	Sensibilização locomotora induzida pela anfetamina	Não aumenta a sensibilização locomotora; não promove sensibilização cruzada	Arnold et al., 1998
Tratamento agudo ou repetido com o HU-210 (7 injeções diárias)	Ratos Wistar adultos	Atividade locomotora e estereotipia induzida pelo agonista dopaminérgico D1/D2 CQP 201-403; sensibilização locomotora induzida pela cocaína	↑ locomoção e ↓ estereotipia induzidas pelo agonista dopaminérgico (agudo); ↓ locomoção e ↑ estereotipia (repetido); não altera a sensibilização locomotora induzida pela cocaína (repetido);	Ferrari et al., 1999
Pré-tratamento com THC (14 injeções diárias)	Ratos Wistar adultos	Atividade locomotora e estereotipia induzidas pela anfetamina	↑ locomoção induzida pela anfetamina; não altera a estereotipia;	Gorriti et al., 1999
Pré-tratamento com THC (20 injeções no total)	Ratos adultos	Sensibilização locomotora induzida pela anfetamina	↑ resposta locomotora induzida pela anfetamina (sensibilização cruzada)	Lamarque et al., 2001
Pré-tratamento com WIN 55,212-2 administração aguda e repetida (10 dias)	Ratos Lewis adultos	Atividade locomotora induzida pela anfetamina	↑ locomoção (aguda); não altera a atividade locomotora, mas aumenta a exploração (repetida);	Muschamp e Sivity, 2002
Pré-tratamento com THC ou WIN 55,212-2 na adolescência (28°-32° dia pós-natal)	Ratos Sprague-Dawley adolescentes	Atividade locomotora e estereotipia induzida pela anfetamina.	Nenhum dos tratamentos altera a locomoção nem a estereotipia	Ellgren et al., 2004
Pré-tratamento com THC (total de 5 injeções a cada 3 dias)	Ratos Sprague-Dawley adultos	Autoadministração operante de anfetamina ou apomorfina; locomoção induzida por psicoestimulante	Não altera o consumo; não altera a locomoção	Cortrigh et al., 2011
Exposição perinatal (gestação e lactação) ao THC	Ratos Wistar adultos	PCL induzida pela morfina; atividade locomotora; autoadministração operante de morfina	↑ preferência condicionada; ↑ locomoção induzida por novidade; ↑ resposta hormonal ao estresse	Rubio et al., 1998; Vela et al., 1998; Gonzáles et al., 2003
Pré-tratamento ou coadministração de CP 55,940 (14 dias)	Ratos Lewis adultos	Sensibilização locomotora induzida pela morfina; autoadministração endovenosa operante de morfina	↑ resposta locomotora induzida pela morfina (sensibilização cruzada); ↑ consumo de morfina	Norwood et al., 2003
Pré-exposição ao THC (2 vezes ao dia por 3 dias)	Ratos Sprague-Dawley adultos	Autoadministração endovenosa operante de heroína	Não altera o consumo total de heroína; ↑ número de injeções de heroína por sessão ↓ intervalo entre as injeções	Solinas et al., 2004
Pré-exposição ao THC na adolescência (28°-49° dia pós-natal)	Ratos Long Evans adultos	Reinstalação e extinção do comportamento operante de autoadministração de heroína	↑ comportamento de "busca pela heroína" na extinção e na reinstalação induzida pelo estresse; ↑ expressão de RNAm para PENK no NAc e amígdala	Spano et al., 2007
Pré-exposição ao THC na adolescência (28°-49° dia pós-natal)	Ratos Long Evans adultos	Autoadministração endovenosa operante de heroína	↑ consumo de heroína; ↑ expressão de RNAm; ↑ densidade e a função dos receptores μ -opioides em estruturas límbicas	Ellgreen et al., 2007
Pré-exposição ao THC na adolescência (28°-49° dia pós-natal)	Ratos Long Evans adultos	Autoadministração endovenosa operante de heroína	Super expressão do gene PENK nos animais controle ↑ consumo de heroína; silenciamento do gene PENK nos animais pré-expostos ↓ consumo de heroína	Tomasiewicz et al., 2012

Interação de agonistas canabinoides com opioides

Diversas evidências sugerem uma forte ligação entre os sistemas canabinoide e opioide. Por exemplo, os receptores canabinoides e opioides são frequentemente co-localizados em muitas estruturas cerebrais, incluindo ATV e estriado, as quais modulam comportamentos motores e de recompensa (Pickel et al., 2004; Rodriguez et al., 2001). Além disso, observa-se a formação de heterodímeros entre os receptores CB1 e opioides (μ e δ) sugere uma cooperação entre os dois sistemas (Marckie, 2005; Rios et al., 2006). Os receptores opioides são amplamente distribuídos no cérebro, especialmente em estruturas envolvidas na regulação da motivação e do estresse, tais como núcleo accumbens, córtex pré-frontal e região central da amígdala. Existem três subtipos de receptores opioides: μ , κ e δ , todos eles acoplados à proteína G e que inibem a adenilato ciclase, assim como os receptores canabinoides. De um modo geral, a ativação dos receptores μ e δ provocam efeitos euforizantes, ao passo que a ativação do receptor κ produz disforia (Mucha e Herz, 1985).

Estudos com camundongos geneticamente modificados mostram que os receptores canabinoides são necessários para os comportamentos relacionados à recompensa de opioide e vice-versa, ou seja, camundongos nocautes para os receptores canabinoides CB1 não autoadministram heroína nem desenvolvem preferência pelo compartimento condicionado à morfina. Assim como, o bloqueio agudo dos receptores CB1, pelo antagonista rimonabanto, atenua os comportamentos de PCL e a autoadministração endovenosa operante de opioides (Caille e Parsons, 2003; De Vries et al., 2003; Navarro et al., 2001; 2004), preferencialmente nos animais “dependentes” e em modelos de condicionamento operante (De Vries et al., 2003; Solinas et al., 2003). Reciprocamente, os camundongos nocautes para os receptores μ -opioide não desenvolvem PCL quando condicionados com agonistas canabinoides como THC ou CP 55,940 (Ledent et al., 1999; Martin et al., 2000; Cossu et al., 2001; Ghozland et al., 2002). Além disso, o bloqueio agudo dos receptores opioides, promovido pelo antagonista naltrexona, atenua a expressão da PCL associada ao CP 55,940 e a autoadministração endovenosa do THC (Braida et al., 2001; Justinova et al., 2004) em roedores e macacos.

Contudo, os efeitos dos antagonistas opioides nos estudos em humanos são um pouco diferentes do que se observa nos estudos pré-clínicos. O tratamento com antagonistas opioides, com a naltrexona não reduz os efeitos subjetivos, reforçadores ou fisiológicos do THC em usuários de maconha (Wachtel e de Wit, 2000; Haney et al., 2003). Por exemplo, a administração de naltrexona em doses (50 mg, via oral) comumente utilizadas na clínica no tratamento da dependência ao álcool ou opioides (Potenza et al., 2011), aumenta os efeitos intoxicantes do THC (30 mg) em usuários de maconha (Haney et al., 2003). Por outro lado, o pré-tratamento com uma dose muito baixa de naltrexona (0,12 mg) aumenta os efeitos intoxicantes do THC (10 mg) em indivíduos não usuários de maconha de maconha, mas bloqueia os efeitos intoxicantes do THC nos usuários de *Cannabis* (Haney, 2007). Isso sugere que o uso repetido de *Cannabis* altera a reposta aos antagonistas opioides em humanos. Embora incipiente

esses estudos clínicos indicam que o antagonismo dos receptores opioides pode representar uma alternativa potencial para o tratamento da dependência de *Cannabis*.

Em relação à hipótese da porta de entrada, existe uma série de estudos mostrando que a pré-exposição aos agonistas canabinoides aumenta a subsequentes propriedades reforçadoras dos opioides. Por exemplo, a exposição por 14 dias ao THC ou ao agonista canabinoide sintético CP 55,940 na idade adulta, aumenta os efeitos reforçadores e o consumo da morfina em roedores (Norwood et al., 2003). Outro trabalho utilizando um protocolo experimental de condicionamento operante mais rebuscado, mostrou que a exposição curta (3 dias) ao THC, não altera o consumo total de heroína dos ratos, mas aumenta o subseqüente comportamento de “busca pela droga”, considerado um comportamento preditivo de recaída (Solinas et al., 2004). Em relação aos aspectos neurobiológicos, a administração repetida do agonista CB1 (CP 55,940) em ratos adultos promove um aumento transitório na expressão dos receptores μ -opioide em estruturas como caudado putamen, núcleo accumbens, substância negra e ATV, comparado ao grupo em que foi administrado apenas o veículo (Corchero et al., 2004). Adicionalmente, observou-se um aumento na expressão de RNA mensageiro para pró-enkefalinas no caudado-putamen, núcleo accumbens e hipotálamo de ratos cronicamente expostos ao mesmo agonista canabinoide (Manzanares et al., 1998).

Conforme mencionado anteriormente, a exposição repetida aos agonistas canabinoide no período perinatal induz alterações comportamentais e neurobiológicas relacionadas ao sistema opioide. A exposição perinatal de ratos ao THC altera o comportamento motor, aumenta a busca por novidade e facilita o desenvolvimento da preferência condicionada ao lugar induzida pela morfina quando eles atingem a idade adulta (Rubio et al., 1998). A exposição perinatal ao THC facilita a aprendizagem de autoadministração operante de morfina, modelo animal em que o animal aprende a pressionar a alavanca (num determinado número de vezes) para receber a droga através de um cateter conectado a uma bomba de infusão endovenosa (Vela et al., 1998; Gonzáles et al., 2003). Resultados semelhantes também são observados quando a exposição dos ratos ao THC ocorre no período pré-natal (Spano et al., 2007) ou durante a adolescência (Ellgreen et al., 2007). O aumento no consumo de heroína parece estar associado a mudanças discretas em populações neuronais do sistema límbico, particularmente do sistema opioide, que medeiam comportamentos de recompensa (Spano et al., 2007; Ellgreen et al., 2007). Além disso, os animais pré-expostos ao THC na adolescência apresentam uma maior taxa de aprendizado de autoadministração operante e consomem maiores quantidades de heroína na etapa de manutenção (Ellgreen et al., 2007). Segundo os autores, esse comportamento pode ser interpretado como uma “perda do controle sobre o uso da droga” de modo semelhante ao que acontece com indivíduos dependentes. O trabalho também demonstrou que houve um aumento na expressão de RNA mensageiro que orienta a síntese da proteína PENK, precursora de enkefalinas, na porção cortical do núcleo accumbens e amígdala dos animais adultos pré-expostos ao THC antes do procedimento de autoadministração e após os 45 dias de

experimentação. Isso sugere que a exposição prévia ao THC modifica os níveis de encefalinas no sistema de recompensa e em regiões que modulam o estresse.

Um interessante estudo mostrou que a supressão da transcrição do gene que codifica a PENK em neurônios pálido-estriatais atenua a autoadministração de heroína em animais pré-expostos ao THC durante a adolescência, ao passo que a super-expressão do gene PENK aumenta a autoadministração de heroína em animais não expostos ao THC (Tomasiewicz et al., 2012). Reciprocamente, o silenciamento do gene que codifica a expressão da PENK, reduz o consumo de heroína dos animais pré-expostos ao THC na adolescência. Estes resultados indicam a existência de uma ligação direta entre a expressão exacerbada do gene PENK na região cortical do núcleo acumbens e a uma maior suscetibilidade ao consumo de autoadministrarem heroína em ratos adultos que foram previamente expostos ao THC durante a adolescência.

Um panorama geral desses estudos indica que a exposição à maconha durante o neurodesenvolvimento do adolescente pode agir como um fator de risco epigenético, tornando-o mais susceptível ao abuso de drogas, especialmente aos opioides.

Conclusão

Ressaltando que a presente revisão se limitou à interação dos agonistas canabinoides com os psicoestimulantes e opioides, a literatura pesquisada confirma hipótese da *Cannabis* como “porta de entrada” para o uso de opioides. Apesar de alguns estudos terem demonstrado o desenvolvimento da sensibilização cruzada entre canabinoides e os psicoestimulantes (anfetamina e cocaína), esses estudos são contraditórios e confirmam a hipótese da maconha como “porta de entrada” para os psicoestimulantes.

A maioria dos estudos indica que a pré-exposição dos canabinoides no período pré-natal, na adolescência e na idade adulta pode interferir nas propriedades motivacionais e reforçadoras dos opioides. Além disso, os estudos sugerem que a maior predisposição ao consumo de opioides após a exposição aos agonistas canabinoides em períodos críticos da maturação do SNC pode estar relacionada com alterações persistentes na neurodulação promovida por opioides endógenos na via de recompensa. Essa interação bidirecional entre os sistemas endocanabinoide e opioide, em modelos animais de dependência tem sido observada em muitos estudos pré-clínicos (revisões: Fattore et al., 2004; Robledo et al., 2008; Spano et al., 2010) e clínicos (Haney, 2007). No entanto, ao contrário do que ocorre no âmbito experimental, as variáveis genéticas, ambientais e sociais não podem ser controladas em humanos, o que implica na impossibilidade de se estabelecer uma relação causal entre a exposição prévia de *Cannabis* e o posterior desenvolvimento da dependência.

Neste sentido, certamente, são necessários outros estudos pré-clínicos na tentativa de preencher algumas lacunas e explicar algumas discrepâncias encontradas na literatura. Claramente a questão da dependência das drogas não pode ser atribuída somente aos impactos da exposição prévia a uma determinada substância. É notório que a dependência é uma doença multifatorial complexa e que certamente resulta

de uma interação entre a droga, o indivíduo e o seu meio. Entretanto, o conhecimento aprofundado das possíveis consequências da exposição prévia à *Cannabis* pode melhorar nossa compreensão acerca da “hipótese da porta de entrada” e fornecer subsídios para estratégias de prevenção e tratamento da dependência.

Referências

- Agrawal A, Neale MC, Prescott CA, Kendler KS. 2004. A twin study of early cannabis use and subsequent use and abuse/dependence of other illicit drugs. *Psychological Medicine* 34: 1227-1237.
- American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V Washington DC.
- Arnold, JC. 2005. The role of endocannabinoid transmission in cocaine addiction. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 81: 396-406.
- Arnold JC, Topple AN, Hunt GE, McGregor IS. 1998. Effects of pre-exposure and co-administration of the cannabinoid receptor agonist CP 55,940 on behavioral sensitization to cocaine. *European Journal of Pharmacology* 354: 9-16.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. 2002. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal* 325: 1212-1213.
- Behnke M, Eyler FD. 1993. The consequences of prenatal substance use for the developing fetus, newborn and young child. *The International Journal of the Addictions* 28: 1341-1391.
- Berke JD, Hyman SE. 2000. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron* 25: 515-532.
- Braida D, Pozzi M, Cavallini R, Sala M. 2001. Conditioned place preference induced by the cannabinoid agonist CP 55,940: interaction with the opioid system. *Neuroscience* 104: 923-926.
- Cadoni C, Pisanu A, Solinas M, Acquas E, Di Chiara G. 2001. Behavioral sensitization after repeated exposure to Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cross sensitization with morphine. *Psychopharmacology* 158:259-266.
- Cadoni C, Valentini V, Di Chiara G. 2008. Behavioral sensitization to Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cross-sensitization with morphine: differential changes in accumbal shell and core dopamine transmission. *Journal of Neurochemistry* 106:1586-1593.
- Caille S, Parsons LH. 2003. SR141716A reduces the reinforcing properties of heroin but not heroin-induced increases in nucleus accumbens dopamine in rats. *The European Journal of Neuroscience* 18: 3145-3149.
- Chait LD, Zacny JP. 1992. Reinforcing and subjective effects of oral delta-9-THC and smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 107: 255-262.
- Chen J, Paredes W, Li J, Smith D, Lowinson J, Gardner EL. 1990. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol enhances presynaptic dopamine efflux in medial prefrontal cortex. *European Journal of Pharmacology* 190: 259-262.
- Corchero J, Oliva JM, García-Lecumberri C, Martín S, Ambrosio E, Manzanares JJ. 2004. Repeated administration with delta9-tetrahydrocannabinol regulates mu-opioid receptor density in the rat brain. *Journal of Psychopharmacology* 18: 54-58.
- Corcoran ME, Amit Z. 1974. Reluctance of rats to drink hashish suspensions: free choice and forced consumption, and the effects of hypothalamic stimulation. *Psychopharmacologia* 35: 129-147.

- Cortright JJ, Lorrain DS, Beeler JA, Tang WJ, Vezina P. 2011. Previous exposure to Δ^9 -tetrahydrocannabinol enhances locomotor responding to but not self-administration of amphetamine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 337 (3):724-733.
- Cossu G, Ledent C, Fattore L, Imperato A, Bohme GA, Parmentier M et al. 2001. Cannabinoid CB1 receptor knockout mice fail to self-administer morphine but not other drugs of abuse. *Behavioural Brain Research* 118: 61-65.
- De Vries TJ, Homberg JR, Binnikade R, Raaso H, Schoffelmeier AN. 2003. Cannabinoid modulation of the reinforcing and motivational properties of heroin and heroin-associated cues in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 168-164.
- Di Marzo V. 2009. The endocannabinoid system: Its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacological Research* 60: 77-84.
- DiNieri JA, Wang X, Szutorisz H, Spano SM, Kaur J, Casaccia P, Dow-Edwards D, Hurd YL. 2011. Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring. *Biological Psychiatry* 15; 70(8):763-639.
- Ellgren M, Hurd YL, Franck J. 2004. Amphetamine effects on dopamine levels and behavior following cannabinoid exposure during adolescence. *European Journal of Pharmacology* 497:205-213.
- Ellgren M, Spano SM, Hurd YL. 2007. Adolescent cannabis exposure alters opiate intake and opioid limbic neuronal populations in adult rats. *Neuropsychopharmacology* 32:607-615.
- Fattore L, Cossu G, Martellotta CM, Fratta W. 2001. Intravenous self-administration of the cannabinoid CB1 receptor agonist WIN 55,212-2 in rats. *Psychopharmacology* 156: 410-416.
- Fattore L, Cossu G, Spano MS, Deiana S, Fadda P, Scherma M, Fratta W. 2004. Cannabinoids and reward: interactions with the opioid system. *Critical Reviews in Neurobiology* 16: 147-158.
- Fattore L, Spano S, Cossu G, Deiana S, Fadda P, Fratta W. 2005. Cannabinoid CB (1) antagonist SR141716A attenuates reinstatement of heroin self-administration in heroin-abstinent rats. *Neuropharmacology* 48(8):1097-1104.
- Fattore L, Viganò D, Fadda P, Rubino T, Fratta W, Parolaro D. 2007. Bidirectional regulation of mu-opioid and CB1-cannabinoid receptor in rats self-administering heroin or WIN 55,212-2. *European Journal of Neuroscience* 25: 2191-2200.
- Fergusson DM, Horwood LJ. 2000. Does cannabis use encourage other forms of illicit drug use? *Addiction* 95: 505-520.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. 2003. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine* 33: 15-21.
- Ferrari F, Ottati A, Giuliani D. 1999. Influence of the cannabinoid agonist HU-210 on cocaine- and CQP201-403-induced behavioural effects in rat. *Life Science* 65 (8): 823-831.
- Forget B, Barthélémy S, Saurini F, Hamon M, Thiébot MH. 2006. Differential involvement of the endocannabinoid system in short- and long-term expression of incentive learning supported by nicotine in rats. *Psychopharmacology* 189: 59-69.
- French ED. 1997. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors. *Neuroscience Letters* 226: 159-162.
- Ghozland S, Matthes HW, Simonin F, Filliol D, Kieffer BL, Maldonado R. 2002. Motivational effects of cannabinoids are mediated by mu-opioid and kappa-opioid receptors. *Journal of Neuroscience* 22: 1146-1154.
- González S, Schmid PC, Fernández-Ruiz J, Krebsbach R, Schmid HH, Ramos JA. 2003. Region-dependent changes in endocannabinoid transmission in the brain of morphine-dependent rats. *Addiction Biology* 8: 159-166.
- Gorriti MA, Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, and Palomo T. 1999. Chronic (Δ)-9-tetrahydrocannabinol treatment induces sensitization to the psychomotor effects of amphetamine in rats. *European Journal of Pharmacology* 365:133-142.
- Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I et al. 2004. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research* 66: 125-135.
- Haney M, Bisaga A, Foltin RW. 2003. Interaction between naltrexone and oral THC in heavy marijuana smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 166:77-85.
- Haney M. 2007. Opioid antagonism of cannabinoid effects: differences between marijuana smokers and nonmarijuana smokers. *Neuropsychopharmacology* 32: 1391-1403.
- Harris RT, Waters W, McLendon G. 1974. Evaluation of reinforcement capability of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Psychopharmacologia* 37: 23-29.
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, et al. 1990. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 87:1932-1936.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, et al. 2002. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews* 54: 161-202.
- Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, et al. 2001. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716A. *Archives of General Psychiatry* 58: 322-328.
- Jakubovic A, McGeer PL. 1977. Biochemical changes in rat testicular cells in vitro produced by cannabinoids and alcohol: metabolism and incorporation of labeled glucose, amino acids, and nucleic acid precursors. *Toxicology and Applied Pharmacology* 41(3):473-486.
- Justinova Z, Tanda G, Munzar P, Goldberg SR. 2003. The opioid antagonist naltrexone reduces the reinforcing effects of delta (9)-tetrahydrocannabinol (THC) in squirrel monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 173:186-194.
- Justinova Z, Tanda G, Munzar P, Goldberg SR. 2004. The opioid antagonist naltrexone reduces the reinforcing effects of delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) in squirrel monkeys. *Psychopharmacology* 173: 186-194.
- Kandel D. 1975. Stages in adolescent involvement in drug use. *Science* 190: 912-914.
- Kandel DB. 2003. Does marijuana use cause the use of other drugs? *Journal of the American Medical Association* 289: 482-483.
- Karniol IG, Shirakawa I, Takahashi RN, Knobel E, Musty RE. 1975. Effects of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in man. *Pharmacology* 13: 502-512.
- Lamarque S, Taghzouti K, Simon H. 2001. Chronic treatment with delta (9) tetrahydrocannabinol enhances the locomotor response to amphetamine and heroin. Implications for vulnerability to drug addiction. *Neuropharmacology* 41: 118-129.
- Lamarque S, Taghzouti K, Simon H. 2001. Chronic treatment with $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol enhances the locomotor response to amphetamine and heroin. Implications for vulnerability to drug addiction. *Neuropharmacology*

- 41:118–129.
- Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitot F, Aubert JF, et al. 1999. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 283: 401–404.
- Leite JR, Carlini EA. 1974. Failure to obtain cannabis directed behavior and abstinence syndrome in rats chronically treated with cannabis sativa extracts. *Psychopharmacologia* 36: 133–145.
- LENAD II. 2013. II Levantamento Nacional de Álcool e drogas: O uso de maconha no Brasil. Disponível em: <http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2013/04/Press_Maconha_Site1.pdf> Acesso em: 20 de abril de 2014.
- Lepore M, Vorel S, Lowinson J, Gardner E. 1995. Conditioned place preference induced by Δ 9-tetrahydrocannabinol: comparison with cocaine, morphine and food reward. *Life Sciences* 56: 2073–2080.
- Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK, Slutske WS, Madden PA. 2003. Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *Journal of the American Medical Association* 289: 427–433.
- Mackie K. 2005. Cannabinoid receptors homo- and heterodimerization. *Life Sciences* 77: 1667–1673.
- Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernandez-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. 1998. Chronic administration of cannabinoids regulates proenkephalin mRNA levels in selected regions of the rat brain. *Brain Research. Molecular Brain Research* 55: 126–132.
- Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. 2006. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends in Neuroscience* 29(4): 225–232.
- Madruga CS, Laranjeira R, Caetano R, Pinsky I, Zaleski M, Ferri CP. 2012. Use of licit and illicit substances among adolescents in Brazil—a national survey. *Addictive Behaviors* 37(10):1171–1175.
- Mansbach RS, Nicholson KL, Martin BR, Balster RL. 1994. Failure of Δ 9-tetrahydrocannabinol and CP 55, 940 to maintain intravenous self-administration under a fixed interval schedule in rhesus monkeys. *Behavioural Pharmacology* 5:210–225.
- Martellotta MC, Cossu G, Fattore L, Gessa GL, Fratta W. 1998. Self administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55, 212-2 in drug naive mice. *Neuroscience* 85: 327–330.
- Martin M, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. 2000. Cocaine, but not morphine, induces conditioned place preference and sensitization to locomotor responses in CB1 knockout mice. *The European Journal of Neuroscience* 12: 4038–4046.
- Mechoulam R, Parker L. 2003. Cannabis and alcohol—a close friendship. *Trends in Pharmacological Sciences* 24: 266–268.
- Moreno M, Trigo JM, Escuredo L, Rodriguez de Fonseca, Navarro M. 2003. Perinatal exposure delta (9)-tetrahydrocannabinol increases presynaptic dopamine D2 receptors sensitivity: A behavioral study in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 75: 565–575.
- Murcha RF, Herz A. 1985. Motivational properties of kappa and mu opioid receptors agonist studied with place and taste preference conditioning. *Psychopharmacology (Berl)* 86: 274–280.
- Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. 2007. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nature Reviews. Neuroscience* 8(11): 885–895.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. 1993. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365: 61–65.
- Muschamp JW, Siviy SM. 2002. Behavioral sensitization to amphetamine follows chronic administration of the CB1 agonist WIN 55,212-2 in Lewis rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 73:835–842.
- Navarro M, Carrera MR, Del Arco I, Trigo JM, Koob GF, Rodriguez de Fonseca F. 2004. Cannabinoid receptor antagonist reduces heroin self-administration only in dependent rats. *The European Journal of Pharmacology* 501: 235–237.
- Navarro M, Carrera MR, Fratta W, Valverde O, Cossu G, et al. 2001. Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration. *Journal of Neuroscience* 21: 5344–5350.
- Norwood CS, Cornish JL, Mallet PE, McGregor IS. 2003. Pre-exposure to the cannabinoid receptor agonist CP 55940 enhances morphine behavioral sensitization and alters morphine self-administration in Lewis rats. *The European Journal of Pharmacology* 465:105–114.
- Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Perchuk A. 2006. Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in brain. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1074:514–536.
- Pandolfo P, Vendruscolo LF, Sordi R, Takahashi RN. 2009. Cannabinoid induced conditioned place preference in the spontaneously hypertensive rat—an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacol (Berl)* 205(2):319–326.
- Parrott AC. 2006. MDMA in humans: factors which affect the neuropsychobiological profiles of recreational ecstasy users, the integrative role of bioenergetic stress. *Journal of Psychopharmacology* 20: 147–163.
- Pérez-Rosado A, Manzanares J, Fernández-Ruiz J, Ramos JA. 2000. Prenatal delta (9)-tetrahydrocannabinol exposure modifies proenkephalin gene expression in the fetal rat brain: sex dependent differences. *Brain Research, Developmental Brain Research* 120: 77–81.
- Pickel VM, Chan J, Kash TL, Rodríguez JJ, Mackie K. 2004. Compartment-specific localization of cannabinoid 1 (CB1) and mu opioid receptors in rat nucleus accumbens. *Neuroscience* 127: 101–112.
- Potenza MN, Sofuoglu M, Carroll KM, Rounsaville BJ. 2011. Neuroscience of behavioral and pharmacological treatments for addictions. *Neuron* 69(4):695–712.
- Rice D, Barone Jr S. 2000. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives* 108(3): 511–533.
- Rios C, Gomes I, Devi LA. 2006. Mu opioid and CB1 cannabinoid receptor interactions: reciprocal inhibition of receptor signaling and neuritogenesis. *British Journal of Pharmacology* 148: 387–95.
- Robledo P, Berrendero F, Ozaita A, Maldonado R. 2008. Advances in the field of cannabinoid-opioid cross-talk. *Addiction Biology* 13: 213–224.
- Robbins TW, Ersche KD, Everitt BJ. 2008. Drug addiction and the memory systems of the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1141: 1–21.
- Rodriguez de Fonseca F, Cebeira M, Fernandez-Ruiz JJ, Navarro M, Ramos JA. 1991. Effects of pre- and perinatal exposure to hashish extracts on the ontogeny of brain dopaminergic neurons. *Neuroscience* 43: 713–723.
- Rodriguez JJ, Mackie K, Pickel VM. 2001. Ultrastructural localization of the CB1 cannabinoid receptor in mu-opioid receptor patches of the rat caudate putamen nucleus. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society*

- for Neuroscience 21: 823-33.
- Rubino T, Viganò D, Massi P, Parolaro D. 2003. Cellular mechanisms of delta9-tetrahydrocannabinol behavioural sensitization. *The European Journal of Neuroscience*. 17:325-330.
- Rubio P, Rodríguez de Fonseca F, Martín-Calderón JL, Del Arco I, Bartolomé S, Villanúa MA, Navarro M. 1998. Maternal exposure to low doses of delta-9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine-induced place conditioning in adult male offspring. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 61: 229-238.
- SAMHSA. 2007. Results from the 2006 National Survey on Drug Use and Health: National Findings (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-32, DHHS Publication No. SMA 07-4293, Rockville, MD).
- Sanchis-Segura C, Spanagel R. 2006. Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. *Addiction Biology* 11(1):2-38.
- Solinas M, Panlilio LV, Antoniou K, Pappas LA, Goldberg SR. 2003. The cannabinoid CB1 antagonist N-piperidinyl-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide (SR-141716A) differentially alters the reinforcing effects of heroin under continuous reinforcement, fixed ratio, and progressive ratio schedules of drug self-administration in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 306: 93-102.
- Solinas M, Zangen A, Thiriet N, Goldberg SR. 2004. Betaendorphin elevations in the ventral tegmental area regulate the discriminative effects of delta-9-tetrahydrocannabinol. *The European Journal of Neuroscience* 19: 3183-3192.
- Spano MS, Fattore L, Cossu G, Deiana S, Fadda P, Fratta W. 2004. CB1 receptor agonist and heroin, but not cocaine, reinstate cannabinoid-seeking behaviour in the rat. *British Journal of Pharmacology* 143: 343-350.
- Spano MS, Fadda P, Fratta W, Fattore L. 2010. Cannabinoid-opioid interactions in drug discrimination and self-administration: effect of maternal, postnatal, adolescent and adult exposure to the drugs. *Current Drug Targets* 11: 450-461.
- Spano MS, Ellgren M, Wang X, Hurd YL. 2007. Prenatal cannabis exposure increases heroin seeking with allostatic changes in limbic enkephalin systems in adulthood. *Biological Psychiatry* 61: 554-563.
- Valjent E, Maldonado R. 2000. A behavioural model to reveal place preference to Δ^9 -tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacology* 147:436-438.
- Valverde O, Noble F, Beslot F, Daugé V, Fournié-Zaluski MC, Roques BP. 2001. Delta 9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins: reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect. *The European Journal of Neuroscience* 13: 1816-1824.
- Van Ree JM, De Wied D. 1978. Intravenous self-administration of drugs in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 204: 547-557.
- Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. 2004. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 161: 501-506.
- Vela G, Martín S, García-Gil L, Crespo JA, Ruiz-Gayo M, Fernández-Ruiz JJ. 1998. Maternal exposure to delta9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine self-administration behavior and changes regional binding to central mu opioid receptors in adult offspring female rats. *Brain Research* 807:101-109.
- Viveros MP, Marco EM, File SE. 2006. Nicotine and cannabinoids: parallels, contrasts and interactions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30: 1161-1181.
- Takahashi RN, Singer G. 1979. Self-administration of delta-9 tetrahydrocannabinol by rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 11: 737-740.
- Takahashi RN, Singer G. 1981. Cross self-administration of Δ^9 - tetrahydrocannabinol and D-amphetamine in rats. *Brasilian Journal Medicine and Biology Research* 14: 395-400.
- Tanda G, Munzar P, Goldberg SR. 2000: Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nature neuroscience* 3:1073-1074.
- Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. 1997. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ 1 opioid receptor mechanism. *Science* 276: 2048-2050.
- Tomasiewicz HC, Jacobs MM, Wilkinson MB, Wilson SP, Nestler EJ, Hurd YL. 2012. Proenkephalin mediates the enduring effects of adolescent cannabis exposure associated with adult opiate vulnerability. *Biological Psychiatry* 15: 72(10):803-810.
- Trigo JM, Martín-García E, Berrendero F, Robledo P, Maldonado R. 2010. The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. *Drug and alcohol dependence* 108 (3):183-194.
- UNODOC. 2013. Disponível em: <<http://www.unodc.org/lpobrazil/pt/drogas/relatorio-mundial-sobre-drogas>> Acesso em: 13 de julho de 2013.
- Yamaguchi K, Kandel DB. 1984. Patterns of drug use from adolescence to adulthood: III Predictors of progression. *American Journal of Public Health* 74: 673-681.
- Wachtel SR, de Wit H. 2000. Naltrexone does not block the subjective effects of oral 9-tetrahydrocannabinol in humans. *Drug and alcohol dependence* 59: 251-260.
- Wilson RI, Nicoll RA. 2002. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science* 296:678-682.