

AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA

**Lara Bione Diniz
Milcka Medeiros Barbosa
Simony Almeida de Oliveira
Thayanne Velez Belmont Brito**

**O TRATAMENTO COMPLEMENTAR DOS TRANSTORNOS MENTAIS
COM O USO DOCNB: REVISÃO INTEGRATIVA**

Complementary treatment of mental disorders with the use of cnb: integrative
review

CABEDELO- PB

2022

**Lara Bione Diniz
Milcka Medeiros Barbosa
Simony Almeida de Oliveira
Thayanne Velez Belmont Brito**

**O TRATAMENTO COMPLEMENTAR DOS TRANSTORNOS MENTAIS
COM O USO DO CNB: REVISÃO INTEGRATIVA**

Complementary treatment of mental disorders with the use of cnb: integrative
review

Trabalho Científico do Curso apresentado à Afya
Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, como
requisito parcial à graduação no curso de Medicina

**CABEDELO- PB
2022**

O TRATAMENTO COMPLEMENTAR DOS TRANSTORNOS MENTAIS COM O USO DO CNB: REVISÃO INTEGRATIVA

Complementary treatment of mental disorders with the use of cnb: integrative review

Lara Bione Diniz, Milcka Medeiros Barbosa, Simony Almeida de Oliveira,
Thayanne Velez Belmont Brito

RESUMO

Objetivo: O presente trabalho tem como principal objetivo abordar sobre a importância do uso medicinal do CBD no tratamento de transtornos psiquiátricos como transtornos do pânico, transtornos obsessivo compulsivo, ansiedade generalizada, ansiedade social, estresse pós-traumático, esquizofrenia, depressão e bipolaridade, avaliando estudos pré-clínicos apresentados em revisões bibliográficas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliométrica da literatura, descritiva, exploratória e de caráter qualitativo a fim de descrever os indicadores bibliométricos das produções científicas disponíveis em periódicos online que abordem sobre a temática. **Resultados: Conclusão.** O canabidiol (CBD), constituinte da *Cannabis sativa*, droga utilizada por diversos povos ao longo das décadas tem despertado crescente conflito de interesse sobre o seu uso para tratamento em distúrbios neuropsiquiátricos.

Palavras-chave: Canabidiol; Cannabis; Antipsicóticos; Transtornos mentais; Uso medicinal.

ABSTRACT

Objective: The main objective of this presente work is to address the importance of the medicinal use of CBD as treatment of psychiatric disorders such as panic disorders, obsessive compulsive disorders, generalized anxiety, social anxiety, post-traumatic stress, schizophrenia, depression and bipolarity, evaluating preclinical studies presented in literature reviews. **Methods:** The presente work is a bibliometric review of the literature, descriptive, exploratory and a qualitative nature in order to describe the bibliometric indicators of the scientific productions available in online journals that address the theme of the use of cannabidiol as na adjuvante therapy in patients with psychoses. **Results: Conclusion:** The cannabidiol (CBD) constituent of *Cannabis sativa*, a drug used by diferente peoples over the decades, has aroused a growing conflict of interest about its used for the treatment of neuropsychiatric disorders.

Keywords: Cannabidiol; Cannabis; Antipsychotics; Mental disorders; Medicinal use.

INTRODUÇÃO

A *Cannabis Sativa*, também conhecida por vários nomes populares (Maconha, erva, marijuana, cânhamo, haxixe, bagha, entre outros) é uma planta da família das Canabiáceas. Biologicamente, a Cannabis faz parte do gênero de plantas angiospermas que produzem flor, cultivada em várias regiões de todo o mundo. E atualmente a Cannabis faz referência também a drogas psicoativas e medicamentos derivados da planta. (PACIEVITCH, 2010)

Há milhares de anos diversos povos e culturas utilizam essa planta para fins medicinais. Os primeiros relatos documentados sobre o uso da maconha como forma medicinal aconteceram ainda em 2.300 a.C. Ao longo das décadas muitos foram os benefícios médicos relatados com o uso curativo desta, desde problemas intestinais até o alívio de sintomas psiquiátricos.

Na Índia, há descrições de seu uso há mais de 1.000 anos a.C., com sua propriedade hipnótica e tranquilizante para tratamento de mania e histeria. Nos assírios, muitos foram os relatos de melhorias dos sintomas de depressão após a inalação da Cannabis.

Quando tratamos de Brasil, há relatos que associam a *Cannabis sativa* à chegada das caravelas portuguesas em 1.500. Por conseguinte, é sabido que a maconha fora trazida por escravos africanos e que com o passar dos anos, o seu uso disseminou-se entre negros e índios até chegar em outros brasileiros que passaram a cultivar a planta. Posteriormente, já no início do século XX, extratos de *cannabis* passaram a ser comercializados com fins terapêuticos para tratamento de transtornos mentais, principalmente por seu poder sedativo e hipnótico, muito utilizado em pacientes com histórico de transtornos psiquiátricos.

Apesar dos fortes relatos positivos no uso medicinal, a maconha é também a droga ilícita mais consumida no mundo e com o aumento das informações sobre o seu uso terapêutico a procura por seus consumidores aumentou paulatinamente em todo o mundo o que despertou a discussão sobre o uso medicinal dessas substâncias entre leigos e profissionais da área de saúde.

Mais conhecida como maconha, a *Cannabis sativa* apresenta em sua composição química inúmeros compostos, mas dentre estes, seu principal componente ativo é reconhecido como canabinoide 9-tetra-hidrocanabinol (THC).

Com a constatação do delta 9-tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC), ainda durante a década de 60, e com a posterior clonagem do receptor canabinoide CB1 junto da descoberta do sistema endocanabinoide, durante a década de 90, um volume exponencial de pesquisas com enfoque no papel desse sistema em transtornos psiquiátricos emergiu, já que avaliações pré-clínicas sugeriam que esses canabinoides poderiam atenuar na neuro degeneração, reduzindo a excito toxicidade e danos oxidativos nesses receptores de CB1 e CB2.

Foi descoberto que o CBD, apresenta poder de modulação no sistema endocanabinoide, aumentando assim os níveis de anandamina, reduzindo sintomas psicóticos.

Esse sistema endocanabinoide representa um sistema endógeno distribuído no organismo dos mamíferos que possui atividade de intervenção em múltiplas vias metabólicas que regularam a fisiologia celular (metabolismo propriamente dito, função motora, apetite, controle vascular, reações a estresse, tubo digestivo, reação imune e inflamatória, função endócrina, humor e na dor).

A partir de então, as intervenções terapêuticas com a Cannabis, THC ou canabinoides sintéticos (que devem incluir canabinol, ou outros agentes como o canabidiol), por via oral ou por inalação, tem sido consideradas opções para o tratamento de muitas doenças.

METODOLOGIA

A pesquisa subjacente a este trabalho constitui uma revisão **narrativa** da literatura feita mediante a busca especializada de estudos publicados em periódicos indexados, cuja fonte de dados foram publicações acerca do uso do canabidiol em pacientes com os principais transtornos psiquiátricos. Estudos dessa natureza permitem analisar a produção científica sobre determinado tema e intervenções, propiciando a construção de indicadores e parâmetros confiáveis para avaliar e reformular práticas e saberes sobre a temática. Preambularmente, foram definidos o objetivo e a questão científica norteadora da proposta de revisão, qual seja: como o uso do canabidiol pode auxiliar no tratamento de pacientes com transtornos psiquiátricos? O público de interesse foram os estudantes de medicina, tendo como foco o aprendizado acadêmico acerca da temática.

A estratégia de busca se desenvolveu nas bases de dados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na base de dados United States National Library of Medicine (PubMed). Cabe frisar que estratégias diversificadas na execução da revisão garantem que a sondagem em busca de evidências científicas seja mais eficiente, isto é, maximize a identificação de textos úteis à abordagem dos temas investigados. Os descritores em ciências da saúde empregados para a busca de dados foram: canabidiol; maconha medicinal; antipsicóticos; transtornos mentais. O cruzamento desses termos garantiu a identificação e inclusão de todos os artigos que enfocam o tema investigado. Ponderou-se que a inclusão de outros termos poderia limitar excessivamente a busca ou aumentar o risco de viés e perda.

Para selecionar a amostra, foram instituídos os seguintes critérios de inclusão: artigos que abordassem a temática do uso do canabidiol nos principais transtornos psiquiátricos, na língua portuguesa, disponibilizados na íntegra na base de dados selecionados para a pesquisa no período de 1984 a 2021. O universo do estudo foi constituído por 193 artigos, contudo apenas 29 fizeram parte da amostra, uma vez que atenderam aos critérios previamente elaborados. Artigos com fuga do tema foram excluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Canabidiol

Desde o início da década de 70 é descrito que outros canabinoides interferem com os efeitos do Δ^9 -THC, particularmente o CBD, presente em grande quantidade na Cannabis Sativa e destituído de efeitos típicos da planta¹. Em voluntários saudáveis, o CBD (1mg/kg) administrado por via oral, simultaneamente com uma dose elevada de Δ^9 -THC (0,5mg/kg), atenuou

significativamente a ansiedade e os sintomas psicóticos induzidos pelo $\Delta 9$ -THC². Sabe-se que nesta dose e com a administração simultânea o CBD não altera, por interação farmacocinética, os níveis plasmáticos de $\Delta 9$ -THC; assim, estes resultados sugeriram um efeito ansiolítico e/ou antipsicótico próprio do CBD.

Estudo em animais do efeito ansiolítico do $\Delta 9$ -THC

Os dois estudos iniciais que investigaram um possível efeito ansiolítico do CBD em ratos chegaram a resultados contraditórios. Silveira Filho e Tufik, utilizando o teste de conflito e o da ingestão de alimentos suprimida pela neofobia, não encontraram efeito ansiolítico do CBD com doses acima de 100mg/kg³. Por outro lado, Zuardi e Karniol mostraram que o CBD (10mg/kg) diminuiu e o $\Delta 9$ -THC (2mg/kg) aumentou a resposta emocional condicionada⁴. Posteriormente, diversos outros estudos vieram reforçar a hipótese de um efeito ansiolítico do CBD em vários modelos animais:

- i) testes de conflito (comportamento de beber suprimido por choque elétrico concomitante) em ratos privados de água⁵⁻⁶;
- ii) respostas comportamentais e cardiovasculares no paradigma de medo condicionado (choque nas patas) em ratos⁷;
- iii) teste do estresse por imobilização aguda⁸;
- iv) extinção de memória de medo condicionado⁹;
- v) labirinto em cruz elevada em camundongos¹⁷ e ratos⁹⁻¹⁰.

Estes últimos estudos⁹⁻¹⁰ mostraram uma curva de efeito do CBD em “U” invertido, com aumento na exploração nos braços abertos do labirinto, um efeito típico de drogas ansiolíticas, com doses baixas e volta ao padrão do controle com doses maiores. Esse resultado ajudou a entender a ausência de resposta do CBD no estudo de Silveira Filho e Tufik, que utilizou doses acima de 100mg/kg. O CBD (20mg/kg) também demonstrou ser capaz de reverter a redução de interação social em ratos produzida por baixas doses do $\Delta 9$ -THC¹¹. Recentemente, foi demonstrado em camundongos que o uso crônico do CBD também produz ação ansiolítica¹². Os efeitos ansiolíticos do CBD não parecem ser mediados pelos receptores benzodiazepínicos¹³; por outro lado, este canabinoide interage com os receptores 5HT1A e esta interação parece estar envolvida em sua ação ansiolítica^{8,14}. Assim, o conjunto desses dados em animais sugere que doses baixas do CBD apresentam efeito ansiolítico.

Estudo em humanos do efeito ansiolítico do $\Delta 9$ -THC

A administração aguda de CBD (via oral, inalatória ou endovenosa) ou crônica por via oral em voluntários saudáveis e em diversas outras condições não produziu qualquer efeito adverso significativo^{4,15,16}. Com essas análises, o CBD mostrou-se como uma droga segura para ser administrada em seres humanos quando usada numa alta faixa de dosagem. Foram realizados estudos em pacientes saudáveis onde foi administrado o uso do CBD como propriedade ansiolítica em simulações de fala em público. O SFP tem se mostrado eficaz em induzir ansiedade, que é sensível a compostos ansiogênicos e ansiolíticos¹⁷. Os efeitos do CBD (300mg) sobre a síndrome do falar em público foram comparados com os placebos e pelos ansiolíticos Diazepam (10mg) e a ipsapirona (5mg), em duplo cego. Os resultados mostraram que tanto o CBD como os dois ansiolíticos atenuaram a ansiedade induzida pela SFP¹⁸.

Notoriamente esses testes realizados para síndrome do falar em público também se aplicam para casos de transtorno de ansiedade social (TAS), com base nisso um outro estudo sobre o uso do CBD nos TAS foram investigados (n=24), comparando um grupo de pessoas saudáveis no teste de SBP, onde meia dúzia desses pacientes com TAS receberam uma dose de 600mg de CBD e outras meia dúzia receberam um placebo, além de mais meia dúzia de pessoas saudáveis que não receberam nada. Nos pacientes com TAS com o uso do CBD foram registrados menores níveis de ansiedade antecipatória, além de menos sintomas somáticos, gerando assim uma avaliação positiva. Os pacientes com TAS que não receberam CBD não tiveram respostas satisfatórias.

Em estudo anterior, avaliamos os efeitos do CBD sobre fluxo sanguíneo cerebral regional em voluntários saudáveis por meio da tomografia por emissão de fóton único (SPECT)¹⁹. De modo geral, os estudos avaliaram que o uso do CBD possui atividades satisfatórias em casos como os descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Possíveis indicações do canabidiol em psiquiatria

Indicação	Grau de evidência
Psicose	
Esquizofrenia	+++
Associada ao Parkinson	++
Induzida pela cannabis	++
Associada à epilepsia	?
Alto risco para psicose/prodrômicos	?
Ansiedade	
Saudáveis	++
Induzida pela cannabis	++
Transtorno de ansiedade social	++
Transtorno de estresse pós-traumático	?
Transtorno do pânico	?
Transtorno do humor	
Transtorno afetivo (mania)	-
Depressão	+
Síndrome de abstinência	
Cannabis	++
Heroína	+
Tabaco	?
Outras drogas	?
Distúrbios do sono	
Insônia	++

+++ forte evidência (ensaios clínicos controlados em humanos)

++ moderada evidência (estudos controlados agudos e/ou ensaios clínicos não controlados em humanos)

+ alguma evidência (estudos em animais)

- ausência de evidência (estudo em humanos e/ou animais)

? racional terapêutico

Várias são as aplicabilidades do uso do CBD e seus graus de evidência são satisfatórios na maioria de suas indicações. No entanto, essas evidências meramente experimentais estão de acordo com as características farmacodinâmicas do CBD.

Fora relatado que a boa aplicabilidade do canabidiol está associada à sua sinalização indireta com os receptores de CB1 e CB2 e a recaptação da AEA. Silveira Filho e Tufik, apresentaram que em altas doses o CBD não possui atividade ansiolítica, mas quando em interação com os receptores de 5HT1A, em baixas doses, este traz efeitos ansiolíticos nos estudos com camundongos. Nos estudos em humanos, autores revelam que a aplicação do CBD em suas diversas formas, tanto na administração aguda quanto na crônica em pacientes saudáveis com diversas condições não trazem risco, demonstrando ser uma medicação segura para ser utilizada em humanos quando em altas doses.

CONCLUSÃO

A presente revisão reuniu dados que demonstraram que o uso do canabidiol pode futuramente ser uma oportunidade terapêutica para o tratamento de pacientes com transtornos psiquiátricos. Os dados obtidos tanto em humanos quanto em animais constataram o efeito promissor do CBD em várias doenças psiquiátricas. Revelou-se também que o uso do CBD traz efeitos categóricos por apresentar boa tolerabilidade, ensaios clínicos positivos além de uma gama de ações farmacológicas, trazendo assim um efeito seguro para uso clínico.

REFERÊNCIAS

1. Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol.* 1974;28(1):172-7
2. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by D9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1982;76(3):245-50.
3. Silveira Filho NG, Tufik S. Comparative effects between cannabidiol and diazepam on neophobia, food intake and conflict behavior. *Res Commun Psychol Psychiatry Behav.* 1981;6:25-6.
4. Zuardi AW, Karniol IG. Changes in the conditioned emotional response of rats induced by D9-THC, CBD and mixture of the two cannabinoids. *Arq Biol Tecnol.* 1983;26:391-7
5. Musty RE, Conti LH, Mechoulam R. Anxiolytic properties of cannabidiol. In: Harvey DJ, editor. *Marihuana „84. Proceedings of the Oxford Symposium on Cannabis.* Oxford: IRL Press Limited; 1984. p.713-9.
6. Moreira FA, Aguiar DC, Guimarães FS. Anxiolytic-like effect of cannabidiol in the rat Vogel conflict test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(8):1466-71.
7. Resstel LB, Joca SR, Moreira FA, Corrêa FM, Guimarães FS. Effects of cannabidiol and diazepam on behavioral and cardiovascular responses induced by contextual conditioned fear in rats. *Behav Brain Res.* 2006;172(2):294-8.
8. Resstel LB, Tavares RF, Lisboa SF, Joca SR, Corrêa FM, Guimarães FS. 5-HT1A receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *Br J Pharmacol.* 2009;156(1):181-8.
9. Bitencourt RM, Pamplona FA, Takahashi RN. Facilitation of contextual fear memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(12):849-59.

10. Onaivi ES, Green MR, Martin BR. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990;253(3):1002-9.
11. Campos AC, Guimarães FS. Evidence for a potential role for TRPV1 receptors in the dorsolateral periaqueductal gray in the attenuation of the anxiolytic effects of cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(8):1517-21.
12. Moreira FA, Campos AC, Guimarães FS. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;199(2): 223-30.
13. Guimarães FS, Chiaretti TM, Graeff FG, Zuardi AW. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;100(4):558-9.
14. Campos AC, Guimarães FS. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolyticlike effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;199(2):223-30.
15. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, Sanvito WL, Lander N, Mechoulam R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*. 1980;21(3):175-85.
16. Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Ster L, Sandyr R, Kennedy K, Schram K. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991;40(3):701-17.
17. Hallak JE, Crippa JA, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Kapczinski F. National Science and Technology Institute for Translational Medicine (INCT-TM): advancing the field of translational medicine and mental health. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32(1):85-90.
18. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacology*. 1993;7:82-8
19. Crippa JA, Zuardi AW, Garrido GE, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, Azevedo-Marques PM, Hallak JE, McGuire PK, Filho Busatto G. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(2):417-26.
20. GURURAJAN, Anand; MALONE, Daniel T. Does cannabidiol have a role in the treatment of schizophrenia? *Schizophr. Res.* v. 176, n.2-3, p.281-90. Oct. 2016.
21. Green B, Young R, Kavanagh D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry*. 2005;187:306-13.
22. Sewell RA, Ranganathan M, D'Souza DC. Cannabinoids and psychosis. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(2):152-62
23. Fabre LF, McLendon D. The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(8-9 Suppl):377S-382S.

24. Ilaria RL, Thornby JI, Fann WE. Nabilone, a cannabinol derivative, in the treatment of anxiety neurosis. *Curr Ther Res.* 1981;29:943-9.
25. Ilan AB, Gevins A, Coleman M, Elsohly MA, de Wit H. Neurophysiological and subjective profile of marihuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behav Pharmacol.* 2005;16(5-6):487-96.
26. Svendsen KB, Troels SJ, Fleming WB. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ.* 2004;329(7460):253-7.
27. Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, Fusar-Poli P. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24(7):515-23.
28. Sewell RA, Skosnik PD, Garcia-Sosa I, Ranganathan M, D'Souza DC. Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32(Suppl I):S15-30.
29. Schwarcz G, Karajgi B, McCarthy R. Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(3):255-8.