

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Lucas Rojo Walberto

**POTENCIAL TERAPEUTICO DOS DERIVADOS DA PLANTA
CANNABIS NOS PRINCIPAIS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS**

Duque de Caxias
2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Lucas Rojo Walberto

**POTENCIAL TERAPEUTICO DOS DERIVADOS DA
PLANTA CANNABIS NOS PRINCIPAIS
TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS**

Monografia apresentada a disciplina Trabalho de
Conclusão de Curso II como um dos requisitos
para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Professor Dr. Adriano de Azevedo Maury

Duque de Caxias
2022

Ficha Catalográfica
(enviado pela Biblioteca)

Se não conseguir incluir aqui, pode enviar em separado por e-mail.

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Lucas Rojo Walberto

**POTENCIAL TERAPEUTICO DOS DERIVADOS DA PLANTA
CANNABIS NOS PRINCIPAIS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS**

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2022

Duque de Caxias

2022

Dedico este trabalho ao também incansável trabalho de meus pais para que cada dia eu chegue mais perto de realizar meu sonho. Dedico também ao meu fiel e eterno amigo de longa data, Gatz, que infelizmente nos deixou ao longo do processo de construção deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de começar agradecendo a Deus por todas as oportunidades e por cada passo dado ao meu lado até o momento em que estamos. Não poderia deixar de agradecer aos meus pais, pois sem eles nada disso seria minimamente possível. Agradeço aos meus amigos mais próximos, os quais sabem quem são e mesmo nos meus maus momentos estiveram ao meu lado com seu singelo apoio. Sou também grato a muitos e muitos dos professores que encontrei na trajetória, em especial após meu ano fora da faculdade, pois sem eles eu não seria capaz de me tornar o médico que almejo ser quando a minha hora chegar. Não poderia deixar de agradecer ao meu querido professor e orientador, Adriano Maury, que com toda sua maestria e paciência me acolheu e me ajuda a evoluir. Mais uma vez gostaria de agradecer ao meu fiel amigo e pet, Gatz, que me ensinou muito sobre amar e ser amado, hoje me ensina sobre perda e saudade porém sempre ao meu lado.

"Não há assunto tão velho que não possa ser dito algo
novo sobre ele"

Fiódor Dostoiévski

RESUMO

Introdução: A Cannabis é uma planta que possui potenciais terapêuticos datados desde os anos 2000 a.C. Contudo seu potencial terapêutico vem sido de fato reconhecido em especial nas ultimas décadas, datando dos anos 1960 até hoje, com avanços significativos nos anos 2000 até os dias de hoje. O uso da Cannabis e seu potencial no campo da Psiquiatria são a essa altura inegáveis com os derivados já estabelecidos, além dos derivados que são descobertos com mais pesquisas e estudos ao longo dos anos. **Objetivos:** Realizar uma revisão breve do contexto geral da Cannabis e dar enfoque ao uso de seus derivados, em especial o CBD como opção farmacológica e terapêutica aos principais transtornos psiquiátricos. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura com base na pesquisa de artigos em bibliotecas virtuais, selecionando os de maior relevancia, datando do inicio dos anos 2000 aos dias de hoje para não só esclarecer duvidas sobre o assunto mas demonstrar o longo processo que os estudos e pesquisas vem passando com o tempo. **Conclusão:** No presente contexto e com toda atual literatura disponível sobre o assunto, se faz evidente a relevância clínica dos derivados da planta Cannabis, mais especificamente o CBD, no tratamento dos principais transtornos psiquiátricos que somados estima-se que podem compreender até 90% dos pacientes. Os ensaios clínicos apresentam resultados positivos e de amplo espectro de ações farmacológicas, além de boa tolerabilidade e segurança.

Palavras chave: “Cannabis”, “psiquiatria”, “Canabidiol”, “transtornos ansiosos”, “transtornos depressivos”

ABSTRACT

Introduction: Cannabis is a plant with potential therapeutic use that dates since the years 2000 b.C.. It's therapeutic potential though has been the object of recognition specially in the last few decades, dating from the decade of 1960 to the day, with significative advance in the field over the year 2000 to the present day. The use of Cannabis and it's use in the field of Psychiatry are at this point undeniable with some of the derivates showing conclusive findings, and some still being discovered and studied across the years. **Objectives:** Do a brief general view of Cannabis and it's historical context focusing on it's derivates, specially CBD as a pharmacological and therapeutical option on the main psychiatric disorders. **Materials and Methods:** A bibliographic revision was done based on the search of articles in online libraries, selecting those of higher relevancy, dating from the beginning of the years 2000's to the present day not only to clarify questions as to show how long and complex the process is. **Conclusion:** In the present context and with the available literature on the subject, the clinical relevancy of the derivates of the plant Cannabis are evident, more specifically CBD, on the treatment of the main psychiatric disorders, that combined can be a total of 90% of the psychiatric patients. The clinical studies have shown great results and a vast specter of pharmacological actions, as much as great tolerability and safety.

Key-Words: "Cannabis", "Psychiatry", "Canabidiol", "Anxiety Disorder", "Depressive Disorder"

LISTA DE ABREVIATURAS

Δ^9 -THC - Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

CB1 - Receptor de Canabidiol Tipo 1

CB2 - Receptor de Canabidiol Tipo 2

CBD - Canabidiol

DSM-V - Manual de Diagnostico e Estatística de Transtornos Mentais 5

EC - Endocanabinóide

GHQ - General Health Questionnaire

HAD - Hospital Anxiety and Depression Scale

ISRS - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale

RC - Receptor Canabinóide

Receptores D2 - Receptores Dopaminérgicos do tipo 2

SPECT - Tomografia por Emissão de Fóton Único

TRPV1 - Receptor Vaniloide do Tipo 1

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
REFERENCIAL TEÓRICO	14
OBJETIVOS	22
GERAL	22
ESPECÍFICOS	22
MATERIAIS E MÉTODOS	23
RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS	30

Cannabineae.



Cannabis sativa L.

W. Müller

INTRODUÇÃO

A Cannabis é uma planta vastamente conhecida e presente na história de grande parte do mundo. A literatura descreve os primeiros vestígios do uso da planta em questão no período entre 2700 a 2500 a.C., tais vestígios encontrados em sua maioria em território Chinês (ZUARDI, A. W., 2006). No Brasil, a Cannabis tem sua história acoplada ao descobrimento do país. Trazida em meio aos escravos e vulgarmente conhecida no passado como “Fumo-de-Angola” (CARILINI, E. A, 2007). Se disseminando rapidamente em meio aos escravos e indígenas, que passaram a cultivá-la e usá-la como medicina e em rituais espirituais. Natural do sudeste asiático, ao longo dos séculos ela se espalhou amplamente pelo mundo.

A planta sempre foi popular por conta de seus compostos ativos e psicoativos. A primeira descrição a nível medicinal na era moderna foi feita em 1.464 pelo médico Ibn Al-Badri, da Universidade de Calcutá, na Índia, na qual ele descreve a utilização da Cannabis no tratamento de epilepsia refratária. Seu uso medicinal é notável na civilização ao longo dos séculos posteriores, tendo sido usada em xaropes por seu potencial broncodilatador, ou através de óleos e pomadas para dor e queixas dermatológicas por exemplo devido ao seu potencial antiinflamatório. A introdução da Cannabis medicinal na civilização Ocidental ocorreu em meados do século XIX, atingindo seu clímax nas décadas finais do mesmo. Com o início do século XX, o seu uso medicinal sofreu uma drástica diminuição devido a tensões políticas e econômicas que envolviam a temática, que tiveram como consequência a proibição da planta, após a II e III Conferência Internacional do Ópio, em 1924 e 1930 respectivamente (CARILINI, E. A, 2007). Passando assim por um período latente de estudos e muita repressão que duraria até a década de 1960, quando as estruturas químicas dos principais componentes da Cannabis foram identificadas pelo grupo do Professor Raphael Mechoulam, de nacionalidade Israelense, nascido na Bulgária, possivelmente o estudante de maior renome do assunto até hoje.

Primeiramente o Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) foi o componente que chamou mais atenção no início das pesquisas por se tratar do ativo psicotrópico da planta. Posteriormente outros compostos como o Canabidiol (CBD) e o Rimonabanto foram também isolados. Foi descoberto que esses compostos se ligariam a receptores CB1 e CB2 no sistema nervoso. Em sequência tivemos o isolamento dos ligantes endógenos 2-arachidonoylglycerol e anandamida. Algumas décadas depois, em 1990, a descoberta de um sistema endocanabinoide levou ao reconhecimento de sua influência e capacidade de modular diversos processos fisiológicos e,

possivelmente, patofisiológicos em um largo espectro de condições, sendo as condições psiquiátricas em especial os transtornos depressivos, ansiosos e a esquizofrenia, o objetivo desta pesquisa em questão. Tal descoberta renovou os ares dos estudos sobre o assunto, levando a novas descobertas e a possibilidade de aplicações terapêuticas da Cannabis e seus derivados através de comprovação científica. Com o Interesse crescente no assunto, os efeitos terapêuticos vem sido relatados ao longo das ultimas décadas, sendo o $\Delta 9$ -THC ligado a condições como náuseas, vomitos, dor crônica, asma, glaucoma ja de maneira cientificamente estabelecida. Enquanto outros compostos como o CBD ja possuem uma gama de ações terapêuticas provadas ligadas a epilepsia, insônia, ansiedade, depressão, transtorno de estresse pós traumático, transtorno bipolar, além de suas características antiinflamatórias e neuroprotetoras (CRIPPA, J. A. S.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E. C., 2010). Contudo, a literatura também descreve efeitos adversos como crises psicóticas especialmente em populações mais jovens e em indivíduos com predisposição a transtornos neuropsiquiátricos. No Brasil, o plantio para uso medicinal e científico ja é previsto desde 2006, por meio da lei 11.343, a chamada Lei de Drogas. A terapia com derivados da Cannabis já é uma opção, apesar da falta de regulamentação e organização, especialmente desde a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 327, de 9 de dezembro de 2019, que dispõe sobre os procedimentos para Autorização Sanitária para fabricação e importação, bem como estabelece requisitos para comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências (RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019). Assim, na presente atualização, este trabalho visa elucidar a composição química, efeitos e efeitos adversos e de modo particular, revisar os principais avanços no potencial uso terapêutico de alguns dos compostos canabinoides nos principais transtornos psiquiátricos, tendo como foco os transtornos ansiosos, os transtornos depressivos e a esquizofrenia.

REFERENCIAL TEÓRICO

Dado o contexto em que vivemos nos dias de hoje e a relevância não só do tema Saúde Mental, mas também do uso de drogas, tal pesquisa visa elucidar conceitos básicos sobre a droga em questão para que se torne possível cada vez mais o avanço de estudos, as possibilidades terapêuticas e o acesso dos pacientes a um medicamento que pode mudar a história clínica do mesmo de maneira notável.

O tema escolhido é um tabu, visto com preconceito por uma parcela ainda muito expressiva da população da maior parte do mundo e especialmente no Brasil. A droga em questão, como já citado na introdução, tem um potencial terapêutico significativo em diversos campos da medicina, sendo a área da Psiquiatria uma das que mais se pode tirar proveito de tal terapia e uma área que vem crescendo exponencialmente a nível de pesquisas e estudos, e especialmente, em demanda, visto que uma parte significativa da população mundial sofre com algum tipo de distúrbio psiquiátrico que muitas vezes pode tornar a pessoa incapaz.

Em dados coletados para elaboração de um estudo multicêntrico, transversal datando de 2014 sobre distúrbios psiquiátricos comuns na atenção primária de 4 grandes capitais brasileiras, sendo elas Rio de Janeiro, São Paulo, Fortaleza e Porto Alegre, utilizando o General Health Questionnaire (GHQ-12) e Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) as taxas de transtornos mentais atingem 51,9% dos pacientes no Rio de Janeiro, 53,3% em São Paulo, 64,3% em Fortaleza e 57,7% em Porto Alegre. Sendo as taxas especialmente altas em mulheres, desempregados e em pessoas de baixa escolaridade e baixa renda (GONÇALVES, D. A., 2014). Os números são expressivos e demonstram a necessidade da reorganização da política pública de saúde mental, sendo importante considerar os transtornos psiquiátricos comuns uma prioridade tal como outras morbidades crônicas.

Além desses números, o momento atípico em que nos encontramos desde o início da pandemia da Covid-19, torna necessário uma atenção ainda maior para tais distúrbios psiquiátricos, que passaram por um aumento significativo em número de casos. Ao realizar pesquisa através da plataforma Scholar Google utilizando as palavras-chave “Psiquiatria Cannabis” buscando apenas artigos em português, foram encontrados 301 resultados, ao adicionarmos o termo “SUS” a pesquisa, obtemos apenas 100 resultados. Dessa forma, temos um campo que ainda carece muito de estudos e atenção apesar da crescente, especialmente na última década.

O seu uso na Psiquiatria vem crescendo ao longo dos últimos anos como supracitado. O canabidiol demonstrou potencial terapêutico como antipsicótico, ansiolítico, antidepressivo e

em diversas outras condições. Enquanto o Δ^9 -tetraidocanabinol e seus análogos demonstraram efeitos ansiolíticos, bem como adjuvantes no tratamento de esquizofrenia, apesar de ainda carecermos de mais estudos. O rimonabanto demonstrou eficácia no tratamento de sintomas subjetivos e fisiológicos da intoxicação pela cannabis além de ser adjuvante no tratamento de uma queixa constante de pacientes psiquiátricos e outra questão de saúde pública, o tabagismo. Contudo os potenciais efeitos colaterais de induzir depressão e ansiedade chegando a indução de casos de suicídio, limitaram o uso clínico deste derivado e foram até então encerrados os estudos do mesmo. (CRIPPA, ZUARDI, & HALLAK, 2010) É importante ressaltar que o trabalho em questão não se aplica a forma fumada da cannabis devido ao fato de estabelecer uma dose específica em tal quadro não ser possível em razão da diferente composição nas amostras além da maior relação com o uso recreativo da droga.

Para nos melhor localizarmos, é de suma importância que abordemos o básico do Sistema Endocanabinoide. Nas ultimas tres décadas os receptores de canabinoides (RC) e os receptores endocanabinoides (EC) - moléculas endógenas capazes de ativar os receptores canabinoides - foram descobertos em diferentes tecidos, incluindo o sistema nervoso periférico, sistema nervoso central e sistema imunológico. Os ECs estão implicados em uma gama de funções fisiológicas, incluindo cognição, controle motor, comportamento alimentar e a dor. Existem dois tipos de RCs. O receptor CB1 acoplado a proteína G, é expresso em abundância no cérebro e tem maior afinidade pelo Δ^9 -THC. O receptor CB2, também acoplado a proteína G, é expresso de forma mais significativa no sistema imunológico. Essas descobertas levaram a identificação de ligantes endógenos. Os lipídios anandamida, e o 2-araquidonoilglicerol demonstraram afinidade pelos receptores CB1 e CB2 no cérebro e no intestino, sendo considerados os principais ECs. Outras enzimas envolvidas também já foram identificadas na biosíntese e inativação dos ECs. O conceito amplo atual é o de endocanabidoidoma, ou seja, uma vasta rede de mediadores, vias e processos metabólicos que se sobrepõem. Esse sistema complexo apresenta um desafio para o desenvolvimento de medicamentos seletivos baseados nos ECs, oferecendo assim novas oportunidades para a exploração de fitocanabinoides como o CBD. (COSTA, 2020)

Os Endocanabinoides são sintetizados a partir de precursores membranas e apenas sob estímulo, não se encontrando armazenados em vesículas como a maioria dos neurotransmissores. A síntese da anandamida é depois mediada por uma fosfolipase específica (araquidonoil-fosfatidiletanolamina-fosfolipase D, ou NAPE-PLD) enquanto o 2-araquidonoilglicerol é sintetizado através de uma outra lipase, a lipase diacilglicerol (DAGL). Uma vez sintetizados, os endocanabinoides são rapidamente degradados, a anandamida é

degradada por uma hidrólise das amidas dos ácidos lipídicos (“fatty acid amido ” ou FAAH) enquanto o 2-araquidonoilglicerol é degradado por uma lipase de gliceróis (monoacilglicerol lipase; MAGL). Quando ativados, os receptores canabinoides interferem com varias vias de sinalização para exercerem seus efeitos em tecidos e órgãos. Nos neuronios, a estimulação pré sinaptica do CB1 inibe a liberação de neurotransmissores. Já a ativação dos receptores CB2, majoritariamente expressos no sistema imunológico como já citado, evidencias apontam para um efeito imunossupressor. Existem muitos outros processos fisiopatológicos onde a sinalização canabinoide esta envolvida.(FONSECA et al, 2020)

Diversos estudos apontam os ECs como moléculas **pleiotrópicas** (denominação usada para definir o estado de um gene, quando esse possui mais de uma atuação sobre o fenótipo, ou seja, é um mecanismo genético controlador de várias características a partir da expressão de um único gene) envolvidas na sinalização e reestabelecimento da homeostase após um distúrbio patológico. Isso significa uma janela de oportunidades de diversas terapias, incluindo o campo da psiquiatria, além da neurologia e mais recentemente o campo da endocrinologia com a possibilidade do tratamento de distúrbios metabólicos. Os níveis de evidencia na dor e espasticidade na Esclerose Múltipla é conclusivo assim como na epilepsia. Para dor crônica, esquizofrenia e depressão, os níveis de evidencia são elevados, enquanto para ansiedade e transtorno de estresse pós traumático ainda são limitados.(COSTA, 2020)

Os derivados encontrados na Cannabis tem pontos em comum e outros que os diferenciam de maneira significativa. O CBD possui uma estrutura química similar ao Δ^9 -THC, ambos se diferem apenas em sua conformação espacial, o que ajuda a justificar suas diferenças fisiofarmacológicas.(GARCÍA-GUTIÉRREZ, et al, 2020))

O CBD e o THC são moléculas lipofílicas, praticamente insolúveis em agua. Por esta razão, os estudos com CBD purificado utilizam uma solução diluída em óleo de gergelim. Enquanto os Nebiximols, na apresentação em spray por exemplo, utilizam como excipiente o etanol. Devido a essa alta lipofilicidade e o elevado metabolismo hepático de primeira passagem, os estudos de farmacocinética indicam uma baixa biodisponibilidade (9-19%) de tais moléculas. Por outro lado, estudos indicam que existe um aumento substancial da biodisponibilidade oral do CBD e do Δ^9 -THC quando ingeridos com alimentos.(COSTA, 2020)

Embora o mecanismo de ação do CBD não esteja elucidado por completo, a probabilidade é de que o CBD não atue em receptores específicos tal como o Δ^9 -THC. O CBD é um facilitador da sinalização dos endocanabinoides através da inibição da receptação ou da hidrólise enzimática da anandamida, em oposição ao Δ^9 -THC, que apesar da baixa afinidade, se liga diretamente aos receptores CB1 e CB2. O CBD também parece apresentar propriedades

agonistas nos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{1A}, ativando um canal iônico denominado receptor vaniloide do tipo 1 (TRPV1) e aumentando a sinalização mediada pela adenosina através da inibição de sua receptação. O TRPV1 é expresso nos terminais nervosos pós sinápticos no sistema nervoso central e é ativado pela anandamida. Porém essa rede ainda necessita muito estudo.(PEDRAZZI et al, 2014)

De acordo com o DSM-V, os distúrbios ansiosos são classificados em: Transtorno de Ansiedade Generalizada, Transtorno do Pânico, fobias específicas ou Transtorno de Ansiedade Social. Todas tem sintomas comuns entre si, que incluem pânico, medo, distúrbios do sono, dispnéia, taquicardia, xerostomia, náusea entre muitos outros. Já os Transtornos Depressivos se apresentam de maneira mais complexa, e apesar também das muitas classificações, os pacientes encontram-se com sintomatologia também similar, essa incluindo tristeza, ansiedade, culpa, irritabilidade, lapsos de memória, pensamentos suicidas, desmotivação, distúrbios do sono e apetite, letargia, negligência consigo mesmo e com sua vida social. A severidade do transtorno é medido clinicamente por meio de escalas acessórias tais como a Escala de Depressão de Hamilton. Os graus de severidade variam de paciente para paciente e ambos os transtornos supracitados estimam somar até 90% dos pacientes psiquiátricos. (GARCÍA-GUTIÉRREZ, et al, 2020))

De um ponto de vista farmacológico, ansiolíticos e antidepressivos são as drogas mais amplamente usadas atualmente para tratar tais transtornos. O uso de benzodiazepínicos por exemplo se faz presente muito comumente no início do tratamento de ambos transtornos. O uso de ISRS são o tratamento mais comum para tratar transtornos ansiosos. Contudo, mesmo com os tratamentos farmacológicos disponíveis, a eficácia é limitada por diversos fatores, incluindo a má adesão terapêutica devido aos efeitos colaterais que podem incluir por exemplo o ganho de peso, náuseas e perda de libido, o que afetam a relação custo-benefício do tratamento além da adesão terapêutica. Portanto faz-se necessário encontrar alternativas para tratar tais transtornos, sendo o CBD uma alternativa muito promissora por suas propriedades ansiolíticas e antidepressivas.(GARCÍA-GUTIÉRREZ, et al, 2020))

Os primeiros estudos clínicos avaliando as propriedades ansiolíticas do CBD foram conduzidos nos anos de 1974 e 1982, que sugeriram que o CBD aliviava a ansiedade induzida pelo THC em voluntários do sexo masculino. Além de efeitos de redução significativa de ansiedade serem relatados em diversos estudos subsequentes. Tais efeitos são associados a uma menor atividade no hipocampo. Diversos estudos foram conduzidos em animais e humanos, com alguns dos resultados a serem citados a seguir. Em animais, dois primeiros estudos produziram respostas contraditórias, que posteriormente foram esclarecidas por meio de mais

pesquisas, indicando que doses baixas de CBD produzem efeitos ansiolíticos enquanto a administração de doses altas produzem respostas ansiogênicas.(CRIPPA, ZUARDI, & HALLAK, 2010) O CBD também está relacionado à atenuação de resposta fisiológica e comportamental a situações de estresse, reduzindo o estresse ao mesmo tempo que produz respostas ansiogênicas a nível cardiovascular. A administração do CBD em animais também aboliu os comportamentos ansiogênicos, a hipertermia e a acatisia gerada pelo Δ -9THC. O potencial de diferentes faixas de administração do CBD (aguda x crônica) também foi explorado, em ratos submetidos a bulbectomia olfatória, um tipo de depressão em roedores, a administração aguda e a administração crônica, ambas produziram efeitos ansiolíticos e anti-depressivos.(GARCÍA-GUTIÉRREZ, et al, 2020))

Em humanos, A administração aguda de CBD seja por via oral, inalatória ou endovenosa ou crônica por via oral em voluntários saudáveis e em diversas outras condições, não produziu efeitos adversos significantes. Com o CBD assim se mostrando um composto seguro para a administração em seres humanos numa ampla faixa de dosagem.(CRIPPA, ZUARDI, & HALLAK, 2010)

O efeito ansiolítico do CBD foi inicialmente estudado em voluntários saudáveis através do teste de simulação do falar em público (SFP). O sujeito é observado ao ser exposto a uma câmera de vídeo para que fale por alguns minutos, o teste registra sua ansiedade subjetiva por meio de escalas de autoavaliação, bem como suas reações fisiológicas ansiogênicas (frequência cardíaca, pressão arterial). O SFP tem sido útil em demonstrar a sensibilidade do teste a compostos ansiogênicos e ansiolíticos. Foram testados CBD numa dose de 300mg, diazepam 10mg e isapirona 5mg, além de um grupo placebo num procedimento duplo cego. Os resultados demonstraram que tanto o CBD quanto os dois ansiolíticos reduziram a ansiedade induzida pela SFP.(CRIPPA, ZUARDI, & HALLAK, 2010)

Em um estudo anterior, os efeitos do CBD sobre o fluxo sanguíneo cerebral em pacientes voluntários saudáveis foram estudados através da tomografia por emissão de fóton único (SPECT). Neste estudo os pacientes receberam uma dose de 400mg de CBD além de um grupo placebo, em duas sessões com intervalo de uma semana entre elas, num procedimento cruzado, duplo cego. A cada sessão os pacientes eram sujeitos a uma inserção de um cateter onde recebiam o tecnécio para o estudo do SPECT. O procedimento por si só já foi considerado um fator ansiogênico, o que ajudou a evidenciar o efeito ansiolítico do CBD. Os resultados evidenciaram um aumento de atividade no giro parahipocampal esquerdo e uma diminuição de atividade no complexo amígdala-hipocampo esquerdo, estendendo-se até o hipotálamo e o giro

cingulado posterior esquerdo. Padrão de atividade compatível com atividade ansiolítica. (CRIPPA, ZUARDI, & HALLAK, 2010)

A eficácia do CBD nos distúrbios ansiosos já se encaminha para um nível de evidencia quase que conclusivo. Pacientes portadores de distúrbios ansiosos sob efeito de CBD, demonstram uma diminuição significativa na sensação de ansiedade além de alterações benéficas a nível de fluxo sanguíneo cerebral. Em um estudo retrospectivo de casos em série, os pacientes psiquiátricos cujas queixas principais envolveram ansiedade ou dificuldade de sono, o uso de CBD envolve uma diminuição drástica e rápida do fator ansioso de maneira sustentada, além de demonstrar um fator de melhora significativo na insônia durante os primeiros meses de uso, em especial no primeiro mes, com resultados mais pobres ao longo dos meses seguintes com flutuações nos resultados. Contudo, em pacientes com traços paranóicos, o CBD aumentou o fator ansioso e não teve resultados no fator persecutório de acordo com um estudo clínico em pacientes voluntários. Em adição a esses resultados, como apoio as propriedades ansiolíticas do CBD, estudos clínicos sugerem que Nabiximols, uma medicação contendo 2.7mg de THC e 2.5mg de CBD, utilizada para tratar espasticidade em esclerose múltipla, a mesma foi capaz de reduzir ansiedade e sinais de abstinência em pacientes com transtornos ansiosos e dependentes químicos, além da redução de sintomas dissociativos. (GARCÍA-GUTIÉRREZ, et al, 2020))

Além dos transtornos ansiosos e depressivos, temos os transtornos psicóticos, dos quais se destaca a esquizofrenia. A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico que engloba um espectro plural de apresentações. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo variáveis genéticas, modificações neuroquímicas e alterações no desenvolvimento do sistema nervoso central. É descrito que ela pode estar presente em até 1% da população mundial. A patologia é caracterizada por sintomas positivos, negativos e cognitivos como os 3 grandes grupos de sintomas. Os positivos seriam fenômenos mentais caracterizados principalmente por alucinações e ideias delirantes. Os negativos compreendem por exemplo a perda de motivação, comprometimento social e embotamento afetivo. Os cognitivos já englobam funções como atenção, memória e intelecto em geral. (PEDRAZZI et al, 2014)

O tratamento atual para tal condição são os antipsicóticos. Os antipsicóticos são classificados em típicos e atípicos, sendo que a distinção entre os dois nem sempre é clara, mas leva em consideração principalmente a afinidade desses compostos por receptores D2 e consequentemente o risco de indução de efeitos motores indesejáveis como a acatisia por exemplo. Os típicos possuem afinidade elevada pelos receptores D2 e com frequência produzem efeitos motores mais graves como por exemplo o Parkinsonismo farmacológico e a

discinesia tardia. Os atípicos tem menor afinidade por D2 e portanto menor chance de efeitos adversos. Os antipsicóticos atuam ainda em outros sistemas de neurotransmissores, e seu tratamento em especial em sintomas da esquizofrenia não é homogênea.(PEDRAZZI et al, 2014)

Além da relação dos canabinóides exógenos como o $\Delta 9$ -THC, e a psicose, uma série de estudos foi conduzida para explorar o papel dos endocanabinoides na neurobiologia da esquizofrenia. De maneira objetiva, a grande parte dos estudos revelou níveis aumentados de endocanabinóides no líquido cefalorraquidiano e no sangue dos portadores da patologia. Assim, foi descrito que em pacientes esquizofrenicos apresentavam maiores concentrações de anandamida no LCR que pacientes saudáveis. Sendo assim descrito que essas concentrações estavam relacionadas negativamente com os sintomas psicóticos, o que sugere que o aumento de anandamida envolva uma resposta de Feedback negativo afim de contrabalancear os sintomas psicóticos e a hiperativação dos receptores D2.(PEDRAZZI et al, 2014)

Como já citado, os tratamentos atuais para tal condição, tem se mostrado benéfica para os sintomas positivos seguindo o primeiro episódio de psicose em 50-70% dos pacientes. Eles apresentam eficácia moderada para sintomas negativos e não produzem efeito a nível do deficit cognitivo. Além dos efeitos adversos, citados principalmente os motores, o uso de drogas antipsicóticos também está ligado a hiperprolactinemia e injurias cardiovasculares tais como prolongamento do intervalo QT. As drogas mais novas tem um melhor risco-benefício, mas ainda demonstram limitações a nível de segurança e eficácia. Com isso se faz necessário dar continuidade a busca de tratamentos que possam ser mais promissores e seguros para o manejo farmacológico da esquizofrenia. Nesse contexto, o CBD vem sendo proposto com uma nova droga de muito potencial para tal condição. Os resultados de estudos são heterogêneos por hora, sugerindo que o CBD teria potencial como monoterapia assim como adjunto aos tratamentos já propostos. Atualmente, existem 3 estudos de maior importância em andamento, os quais comparam a eficácia do CBD em relação a grupo placebo e uso de olanzapina na psicose e esquizofrenia. Os resultados destes estudos devem ser elucidados ao longo dos próximos anos, fornecendo mais evidencias sobre o potencial do uso do CBD em transtornos psicóticos.(GARCÍA-GUTIÉRREZ, et al, 2020))

Grande parte do conhecimento sobre segurança e tolerabilidade do uso de canabinoides é provido pelo estudo em pacientes adultos em especial com esclerose múltipla e tremor apesar de seu uso vir crescendo na psiquiatria. Os efeitos adversos mais comuns são náusea, alterações do comportamento e do humor, fadiga, tonteira e intoxicação. Em uma análise compilada de 1619 pacientes com esclerose multipla, dor neuropatica e desordens do movimento, 112

pacientes (7%) suspenderam o uso devido a efeitos adversos, em comparação a 25 de 1118 (2%) dos pacientes do grupo placebo.(COSTA, 2020)

Em dois ensaios clínicos randomizados de menor porte, que utilizaram o CBD em 88 adultos (1000mg/dia) e em 36 adultos (600mg/dia) com diagnóstico prévio de esquizofrenia, não foi observada uma piora dos sintomas psiquiátricos. Esses achados também reforçam a evidência da ausência de efeitos psicoativos advindos do CBD quando usado de maneira isolada, mesmo nos pacientes com alta predisposição a sintomas deletérios de medicações. (COSTA, 2020)

OBJETIVOS

GERAL

Revisar conteúdo bibliográfico relacionado a aplicação dos derivados da Cannabis, em especial o CBD, como terapia nos principais transtornos psiquiátricos, sendo eles os transtornos ansiosos, transtornos depressivos e esquizofrenia.

ESPECIFICOS

1. Abordar o potencial terapêutico do uso de derivados da cannabis, em especial o Canabidiol, nos principais transtornos psiquiátricos;
2. Descrever as características dos derivados de maior importância clínica;
3. Alertar profissionais de saúde e futuros profissionais de saúde sobre o potencial terapêutico do uso dos derivados do medicamento em questão.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura de natureza descritiva e de abordagem qualitativa que tem como objetivo descrever e discutir o desenvolvimento de determinado assunto sob ponto de vista teórico, realizando a análise da literatura publicada em artigos publicados em plataforma virtual conceituada. (ROTHER, 2007) Com o intuito de abordar a literatura dos anos 2000 aos dias de hoje sobre Cannabis e suas propriedades terapêuticas nos principais transtornos psiquiátricos em prol do desenvolvimento do assunto ao longo do trabalho.

Foram selecionados artigos angariados através de pesquisa nas plataformas Google Academico, Scielo, PubMed e UpToDate a partir das palavras chave: “Cannabis”, “Cannabis Psiquiatria”, “Cannabis Medicinal”, “Cannabis SUS”, “Canabidiol”, “Canabidiol Psiquiatria”, “Cannabis Psychiatry”, “CBD Psychiatry”, “CBD Depression”, “CBD Anxiety” e consulta a livros academicos sobre o assunto incluindo Marijuana and the Canabinoids - Mahmoud A. ElSohly - Springer Science and Business Media 15 Nov 2007, “Cannabis, Forgetting and the Art of Desire - Michael Pollan 2002”. Além de conteúdo retirado do Diário Oficial da União. Os artigos e livros selecionados contemplam a língua portuguesa e inglesa. A escassez de trabalhos com o foco específico foi um fator limitante para a pesquisa. A pesquisa “CBD Depression” por exemplo teve um retorno de 1550 artigos, dentre os quais menos de 100 abordavam o tema de fato. Foram selecionados um total de 13 artigos para elaborar esta pesquisa baseados em sua relevância acadêmica.

Esta pesquisa de revisão de literatura tem o tempo previsto de três meses. Sendo o primeiro mês utilizado para levantamento do material teórico a ser abordado, no segundo mês, a revisão de literatura e por fim, no terceiro mês, a elaboração dos demais elementos que compõem o trabalho.

Optou-se por uma pesquisa qualitativa, na qual os autores trataram os dados obtidos por meio da pesquisa bibliografica, considerando os aspectos relevantes levantados pela análise dos respectivos trabalhos posteriores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho, foram utilizados 13 artigos de periódicos nacionais e internacionais reconhecidos e encontrados através de uma procura relatada em Materiais e Métodos. Dentre os artigos selecionados, 3 artigos falam da planta Cannabis em seu contexto histórico e político, enquanto 10 artigos falam sobre a possível aplicação dos derivados da planta no tratamento dos principais transtornos psiquiátricos, sendo esses os transtornos ansiosos, transtornos depressivos e a esquizofrenia como principal transtorno psicótico. Em sua maioria, as publicações de cunho clínico tendem a ter resultados semelhantes para tratamento dos transtornos em questão. Alguns dos autores citam os tratamentos, em especial para transtornos ansiosos como conclusivos, enquanto outros ainda indicam um nível de evidencia limitado. No Brasil em específico, o CBD, desde 2015 pode ser prescrito e utilizado, a princípio com a necessidade de laudo médico para importação aprovada pela ANVISA. Contudo, desde 22 de abril de 2020, o produto foi liberado para comercialização no Brasil e já é possível encontrar produtos com origem no próprio país. Os artigos escolhidos datam de 2000 a 2020, desta forma para não só abranger o conteúdo do tema mas também demonstrar o quão relevante tem sido os estudos sobre o tema nas últimas duas décadas, visto que esse ainda é tratado com preconceito por parte de pacientes e de parte da comunidade médica. Considerações sobre os artigos abordados serão feitas ao longo da discussão.

No cenário atual, estima-se que mais de 260 milhões de pessoas ao redor do mundo sofram com transtornos ansiosos e depressivos, afetando uma estimativa de até 25% da população Européia. Não só a incidência de tais transtornos é muito alta como também se encontram altos níveis de prevalência, levando a uma redução significativa da qualidade de vida, afetando não só a performance de trabalho/estudo como a relação familiar, vida social e atividades do dia a dia negativamente. Consequentemente, tais transtornos levam a grandes gastos a nível governamental para tentativa de melhora do quadro e qualidade de vida de cada paciente.(GARCÍA-GUTIÉRREZ, et al, 2020))

Nos dias de hoje, mesmo com as opções farmacológicas de tratamento, a eficácia é limitada, especialmente em prevenir recaídas e recorrências entre os pacientes afetados. Como exemplo temos em que 1 a cada 3 pacientes diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior, desenvolvem resistência ao tratamento com antidepressivos. Se fazendo assim necessário encontrarmos alternativas para o tratamento destes transtornos. (GARCÍA-GUTIÉRREZ, et al, 2020))

Os primeiros testes com CBD em modelos animais datam do final dos anos 1970, avaliando seu potencial antidepressivo e ansiolítico. Os primeiros resultados foram contraditórios, contudo, os estudos subsequentes mostraram uma relação dose-dependente na indução de efeitos ansiolíticos do CBD. Resultando efetivamente em doses intermediárias, ao invés de doses altas ou baixas. Resultados adicionais de outros estudos usando o teste de conflito de Vogel demonstraram que o CBD reduzia ansiedade e comportamentos compulsivos respectivamente. Resultados complementares indicaram que o padrão de administração do CBD tem relação com os resultados finais. O padrão de administração crônica do CBD como tratamento, induziu efeitos ansiolíticos enquanto o padrão agudo não. Porém, outros estudos reportam resultados completamente opostos. (GARCÍA-GUTIÉRREZ, et al, 2020))

A administração do CBD também produziu achados interessantes a nível de regiões do cérebro. Microinjeções no núcleo da estria terminal mostraram efeitos ansiolíticos e panicolíticos, respectivamente. Enquanto isso, microinjeções na região pré limbica medial do córtex pré frontal, bloquearam a ativação autonômica e a resposta ansiogênica produzida por estresse. Tais efeitos parecem estar relacionados com receptores 5-HT_{1A}. (GARCÍA-GUTIÉRREZ, et al, 2020))

Outros estudos vieram a reforçar a hipótese de um efeito ansiolítico do CBD em vários modelos animais: 1) testes de conflito (comportamento de beber suprimido por choque elétrico concomitante) em ratos privados de água; 2) respostas comportamentais e cardiovasculares no paradigma do medo condicionado (choque nas patas) em ratos; 3) teste do estresse por imobilização aguda; 4) Extinção de memória de medo condicionado; e 5) labirinto em cruz elevada em camundongos e ratos. Estes últimos estudos mostraram uma curva de efeito do CBD em U invertido, com aumento da exploração dos braços abertos do labirinto, um efeito típico e esperado de drogas ansiolíticas. Recentemente, foi demonstrado que em camundongos com o uso crônico de CBD a ação ansiolítica também é encontrada. Os efeitos ansiolíticos do CBD não parecem ser mediados por receptores benzodiazepínicos. Por outro lado, a hipótese é de que este canabinóide interage com os receptores 5HT_{1A} e esta interação seria a explicação para sua ação ansiolítica. Assim, o conjunto desses dados de estudos em animais, sugere que doses baixas do CBD apresentam efeito ansiolítico. (CRIPPA, ZUARDI, & HALLAK, 2010)

Em humanos, com base no fato de não existirem até então estudos que procurassem investigar os efeitos ansiolíticos do CBD na ansiedade patológica, esta questão foi investigada em pacientes com transtorno de ansiedade social (n=24), que foram comparados a um grupo de controles saudáveis submetidos ao teste SFP. Doze pacientes com transtorno de ansiedade social receberam uma dose de 600mg de CBD; outros 12, placebo, e o mesmo número de

controles saudáveis realizou o teste sem receber nenhuma medicação. O grupo de pacientes com o transtorno que recebeu CBD, quando comparado ao grupo placebo, apresentou menores níveis de ansiedade nas fases antecipatória e de performance do teste, além de menos sintomas somáticos e uma autoavaliação negativa menor. O grupo que recebeu o CBD, não diferiu de maneira significativa dos controles saudáveis nas medidas avaliadas, ao contrário do ocorrido com o placebo. Mais recentemente, foi conduzido o primeiro estudo que procurou investigar os correlatos neurais dos efeitos ansiolíticos do CBD em uma amostra clínica, usando a mesma dose, protocolo e desenho do estudo de SPECT citado posteriormente no Referencial Teórico. Foi verificado que em relação ao placebo, uma dose oral única de CBD, é capaz de reduzir as medidas subjetivas de ansiedade sem aumentar a sedação em pacientes ansiosos nunca tratados. Esse achado foi associado a uma redução de atividade no giro parahipocampal, hipocampo e giro temporal esquerdo e um aumento de atividade no cíngulo posterior.(CRIPPA, ZUARDI, & HALLAK, 2010)

O conjunto destes resultados demonstra que os efeitos modulatórios do CBD na ativação de áreas límbicas e paralímbicas, são similares aos efeitos de drogas ansiolíticas em pacientes com transtornos psiquiátricos e pacientes saudáveis. Sugerindo que o CBD pode ter um papel importante a nível de propriedades ansiolíticas nos transtornos ansiosos. (CRIPPA, ZUARDI, & HALLAK, 2010)

Quanto a evidências do papel do CBD nos transtornos depressivos, esses ainda são estudos escassos e limitados. De maneira interessante, evidenciou-se através de um estudo que o CBD oral diminui significativamente sintomas depressivos e psicóticos em pacientes usuários de Cannabis. Nessa mesma linha, os nabiximols, usados como agonistas de reposição na terapia durante a abstinência de Cannabis, diminuiu também de maneira significativa os sintomas depressivos. Mais recentemente, usuários de CBD (n=2409) reportaram um efeito de melhora do humor em diversas condições médicas em uma pesquisa online. O estudo não discriminou CBD puro e produtos com outros componentes na formulação. Tomados juntos, estes estudos nos entregam evidências preliminares apoiando a eficácia e segurança do CBD nos transtornos depressivos, apesar de se fazer necessário a presença de mais estudos e ensaios clínicos para que tenhamos definições conclusivas. (GARCÍA-GUTIÉRREZ, et al, 2020))

Já em relação aos estudos feitos abordando o efeito antipsicótico do CBD, como um primeiro passo na investigação, foi feita uma comparação com os efeitos do haloperidol, antipsicótico típico e provavelmente o mais conhecido, primeiramente em modelos animais, para investigação do efeito antipsicótico de novos compostos como habitual. Em ratos, foi observado que tanto o CBD quanto o haloperidol, de maneira dose-dependente, diminuiram

comportamentos estereotipados induzidos pela apomorfina, tais como cheirar e morder repetitivamente. O haloperidol apresentou efeito no teste da catalepsia (se testa o tempo de permanência com as patas dianteiras apoiadas numa barra elevada), o que não ocorreu com o CBD mesmo em doses muito elevadas (480mg/kg). A indução da catalepsia por meio dos antipsicóticos típicos tem correlação com a propensão de tais drogas provocarem sintomas de Parkinson em pacientes, enquanto os atípicos tem uma baixa propensão a sintomas parkinsonianos. O CBD, nestes três testes, apresentou um padrão muito similar a clozapina, um antipsicótico atípico. (CRIPPA, ZUARDI, & HALLAK, 2010)

Em um outro experimento, foram estudados os efeitos e ações do CBD na hiperlocomoção induzida por medicamentos, sendo estes a anfetamina e ketamina em camundongos. Neste, os efeitos do CBD foram comparados mais uma vez ao haloperidol e desta vez também comparado a clozapina. Verificou-se que o CBD inibiu a hiperlocomoção induzida pela anfetamina de forma dose dependente, de maneira a concordar com os resultados obtidos previamente com a apomorfina, uma droga agonista de receptores dopaminérgicos. O CBD também inibiu a hiperlocomoção causada pela ketamina, de maneira muito similar aos efeitos típicos de antipsicóticos. O haloperidol e a clozapina no mesmo estudo, também foram capazes de inibir a hiperlocomoção causada por ambas as medicações, como esperado. Entretanto, o CBD e a clozapina apresentaram a vantagem de não induzirem a catalepsia, o que ocorreu com o haloperidol, reforçando a sugestão de que o CBD possui um perfil compatível com um antipsicótico atípico. (CRIPPA, ZUARDI, & HALLAK, 2010)

Os resultados positivos de testes em modelos animais, foram suficiente para o desenvolvimento de ensaios clínicos capazes de avaliar a utilidade terapêutica do CBD no manejo de pacientes portadores ou de alto risco para esquizofrenia. Dois primeiros ensaios clínicos avaliaram os efeitos da administração crônica do CBD em pacientes estáveis e tratados com drogas antipsicóticas. No primeiro ensaio, o CBD não produziu mudanças significativas nos sintomas positivos ou negativos da patologia em questão, avaliado pelo escala MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), e nem na Escala de Síndrome de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS) em comparação ao grupo placebo. Somado a isso, o CBD não demonstrou eficiência na melhora de sintomas cognitivos também de acordo com a escala MCCB. Contudo, o CBD não induziu quaisquer alterações de movimento, o que é claramente uma vantagem quando comparado as drogas antipsicóticas disponíveis atualmente. Somente a sedação foi um sintoma significativamente prevalente no grupo tratado com CBD quando comparado ao placebo. (GARCÍA-GUTIÉRREZ, et al, 2020))

De maneira similar, num estudo duplo-cego randomizado, o CBD levou a melhoras significativas de acordo com a escala PANSS, sendo comparado com a amisulprida (antipsicótico atípico), porém com uma quantidade significativamente menor de efeitos extrapiramidais, além de um menor ganho de peso e um aumento menor nos níveis de prolactina. O CBD além de tudo foi bem tolerado e não afetou as funções hepáticas ou cardíacas, se demonstrando uma droga com um perfil muito seguro, superior ao perfil de segurança da amisulprida. (GARCÍA-GUTIÉRREZ, et al, 2020))

Estudos adicionais utilizando a ressonância magnética funcional, demonstraram que uma dose única de CBD era capaz de atenuar a redução de atividade encontrada nas regiões pré-frontal, médio-temporal e estriada dos cérebros de pacientes portadores de esquizofrenia enquanto performavam tarefas verbais de aprendizado. Contudo, o CBD não demonstrou efeito significativo a nível de atenção seletiva de pacientes esquizofrênicos, com a ajuda do teste de cores e palavras (STROOP). Apesar destes resultados, os pesquisadores e autores não descartam a possibilidade do efeito benéfico da administração crônica do CBD em tais pacientes. Em suma, apesar dos resultados heterogêneos dos estudos, os mesmos sugerem um potencial relevante do CBD como monoterapia ou uma terapia adjunta e acessória ao tratamento da Esquizofrenia. Contudo se faz necessário um numero maior de pesquisas relacionadas ao assunto para avaliar e esclarecer os reais efeitos e efeitos adversos da droga em questão. (GARCÍA-GUTIÉRREZ, et al, 2020))

CONCLUSÃO

Em suma, temos que o uso de fitoterapicos derivados da planta Cannabis, apresentam grande potencial como terapia seja adjunta ou isolada nos principais transtornos psiquiátricos, consequentemente os de maior relevância clinica. Apesar de estruturas como o Δ^9 -THC e o Rimonabanto ainda carecerem de estudos e portanto possíveis aplicações terapêuticas ja que não se pode medir o potencial dos mesmos devido a escassez de evidencia, o CBD por outro lado se mostra como uma droga de potencial de importância para os transtornos abordados. A literatura atual demonstra a eficácia de seus efeitos como ansiolítico e como alternativa aos anti-psicóticos, somado a um padrão de tolerância e segurança muito superior as drogas utilizadas atualmente para tratar tais transtornos. É de relevância para a medicina que os profissionais de saúde estejam atentos a tais avanços e saibam fazer o uso correto do medicamento nos casos em que se julgue aplicável. Os resultados para os estudos que envolvem potencial anti-depressivo ainda necessitam esclarecimento que deve vir ao longo dos próximos anos. Porém para os transtornos ansiosos em especial, o CBD se mostra como uma alternativa de uma importância clinica elevada, visto que os resultados dos estudos até então demonstram uma eficácia relevante no tratamento e na melhora das condições de vida dos pacientes envolvidos. Para os transtornos psicóticos, o CBD também demonstra uma eficácia elevada e de importância clinica, em especial pela ausência dos efeitos adversos resultantes do uso das medicações tradicionais para tratamento de tais condições. Contudo, se faz necessário um avanço maior nos estudos sobre o tema para que a medicação seja usada da maneira adequada e seja acessível a população de maneira geral.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019, dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 de dezembro de 2019.
- CARLINI, E. A. A história da maconha no Brasil. **J. Bras. Psiquiatr.**, v. 55, n. 4. p. 1-10.
- COLIZZI, M.; MURRAY, R. Cannabis and psychosis: what do we know and what should we do? **The British Journal of Psychiatry**, v. 212, n. 4, 2018. p. 195-196.
- COSTA, F., H. (2020). Cannabis Medicinal. O passado, o presente e o futuro. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/340449410_Cannabis_Medicinal_O_passado_o_presente_e_o_futuro
- CRIPPA, J. A. S., ZUARDI, A. W., & HALLAK, J. E. C. (2010). Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32(supl 1), p. 556–566. doi:10.1590/s1516-44462010000500009
- CRIPPA, J. A. S.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E. C. Uso terapêutico dos canabinoides na psiquiatria. **Braz. J. Psychiatry**, v. 32, 2010.
- ELSOHLY, M. A. **Marijuana and the Cannbinoids**. [S.l.]: Humana Press Inc., 2007
- FONSECA, B. M.; COSTA, M, A.; ALMADA, M.; SOARES, A.; CORREIA-DA-SILVA, G.; TEIXEIRA, N. A. (2013) O Sistema Endocanabinóide –uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, vol.2, n.2, pp.97-104.
- GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S., NAVARRETE, F., GASPARYAN, A., AUSTRICH-OLIVARES, A., SALA, F., & MANZANARES, J. (2020). Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. **Biomolecules**, v. 10, n. 11, p . 1575. DOI:10.3390/biom10111575
- GONÇALVES, D. A. et al, 2020). Estudo multicêntrico brasileiro sobre transtornos mentais comuns na atenção primária: prevalência e fatores sociodemográficos relacionados. **Cad. Saúde Pública**, v. 30, n. 3, 2014. p. 623-632.
- GONÇALVES, J. R. Como Elaborar uma Resenha de um Artigo Acadêmico ou Científico. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. III, n. 7, 2020.
- PEDRAZZI, J.F.C; PEREIRA, A.C.C.I.; GOMES, F. V.; BEL, E.D. (2014) Perfil antipsicótico do canabidiol. **Medicina (Ribeirão Preto)** v. 47, n. 2, p.112-19

ZUARDI, A. W. History of cannabias as a medicine: a review. **Braz. J. Psychiatry**, v. 28, n. 2, 2006. p. 153-7.