

MARINHA DO BRASIL
HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS
ESCOLA DE SAÚDE

NATHÁLIA FREIRE BANDEIRA

ORIENTADOR: HÉRCULES TENÓRIO COSTA PINTO DA MOTTA

**USO DE CANABIDIOL EM PACIENTES COM TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS:
UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

Rio de Janeiro - RJ

2022

RESUMO

Introdução: A *Cannabis sativa* é uma das plantas mais antigas cultivadas pelo homem. O canabidiol (CBD) é o principal composto não psicomimético derivado dela e pesquisas atuais estudam seu potencial terapêutico em uma ampla gama de distúrbios neuropsiquiátricos. Objetivo: Avaliar as evidências terapêuticas mais recentes com relação ao uso do canabidiol nos distúrbios psiquiátricos. Metodologia: Revisão bibliográfica de abordagem descritiva e qualitativa fundamentada em artigos publicados no banco de dados PubMed. Os artigos inclusos na pesquisa foram publicados nos últimos cinco anos, em inglês, presentes na área temática da saúde. Conclusão: As pesquisas atuais associam o canabidiol como potencial tratamento dos distúrbios psiquiátricos, inclusive, em comparação aos psicofármacos usados como tratamento padrão, porém as evidências científicas ainda são incipientes e estão em desenvolvimento, e mais estudos na área são necessários.

ABSTRACT

Introduction: Cannabis sativa is one of the oldest plants cultivated by man. Cannabidiol (CBD) is the main non-psychomimetic compound derived from it and current research studies its therapeutic potential in a wide range of neuropsychiatric disorders. Objective: To evaluate the most recent therapeutic evidence regarding the use of cannabidiol in psychiatric disorders. Methodology: Bibliographic review with a descriptive and qualitative approach based on articles published in the PubMed database. The articles included in the survey were published in the last five years, in English, present in the thematic area of health. Conclusion: Current research associates cannabidiol as a potential treatment for psychiatric disorders, including when compared to psychotropic drugs used as standard treatment, but scientific evidence is still incipient and under development, and more studies in the area are needed.

INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* é uma planta, composta por mais de 100 canabinoides, os mais comuns: Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) e o Canabidiol (CBD), sendo o primeiro, o principal constituinte intoxicante, enquanto o CBD é um constituinte não psicomotivo da planta e é geralmente conhecido por seu potencial terapêutico para uma variedade de condições médicas (Kirkiland et al., 2022). O CBD tem muitos alvos potenciais no sistema nervoso central, tem uma baixa afinidade para os receptores canabinoide-1 (CB1) e canabinoide-2 (CB2), onde pode atuar como um modulador alostérico negativo da atividade CB1 e um agonista inverso fraco ou agonista parcial dos receptores CB2 (Tham et al., 2019).

O sistema endocanabinoide é identificado como uma rede neuronal em animais. N-araquidonoiletanolamina (anandamida) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG) são os principais endocanabinoides. Muitos dos seus efeitos e os dos fitocanabinoides são mediados pelos receptores CB1 e CB2, que acoplam-se principalmente às proteínas G do Gi e classes G0. Receptores CB1, que medeiam muitos dos efeitos psicoativos de canabinóides, são encontrados em altas densidades em várias regiões do cérebro e do olho, e em regiões mais baixas densidades em todo o corpo. Entre os receptores acoplados à proteína G mais abundantes no cérebro, eles estão localizados principalmente nos neurônios, mas também são expressos na glia. Os receptores CB2 são encontrados em células imunes e em alguns neurônios. O sistema endocanabinoide compreende esses receptores, os endocanabinoides anandamida e 2-AG, e as enzimas que regulam sua produção e degradação (Buggren et al., 2019).

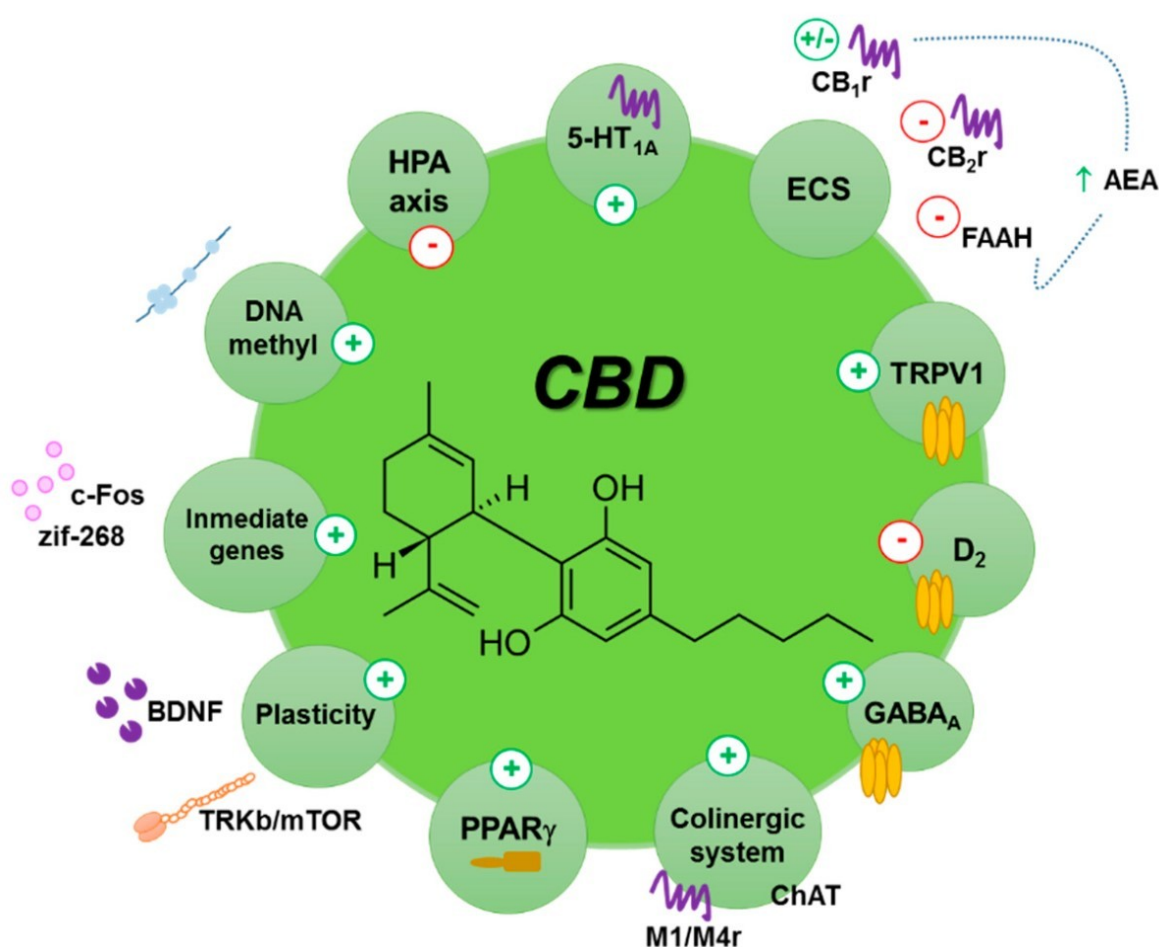


Figura 1. Representação esquemática dos principais mecanismos hipotéticos descritos para as ações ansiolítica, antidepressiva e antipsicótica do CBD. AEA: anandamida; 5-HT_{1A}: receptor de serotonina 1A; BDNF: fator neurotrófico fornecido pelo cérebro; CB₁r: receptor canabinóide CB1; CB₂r: receptor canabinóide CB2; ChAT: colina acetiltransferase; D₂: receptor de dopamina D2; DNA metil: metilação do DNA; ECS: sistema endocanabinoide; FAAH: amida hidrolase de ácido graxo; Eixo HPA: eixo hipotálamo-hipófise; M1/M4r: receptor muscarínico 1 e 4; PPAR γ : receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma; TRKb/mTOR: tropomiosina-receptor-quinase B/mamífero alvo da rapamicina; TRPV1: potencial receptor transitório canal catiônico subfamília V membro 1 (Biomolecules, 2020).

O CBD também tem efeitos indiretos na sinalização endocanabinoide, como o aumento dos níveis do ligante endocanabinoide anandamida, diminuindo sua recaptação celular por proteínas de ligação a ácidos graxos e diminuindo a hidrólise endocanabinoide pela hidrolase de amida de ácido graxo. Além do sistema endocanabinoide, o CBD pode modular os receptores 5-HT_{1A} da serotonina, receptores acoplados à proteína G e receptores TRPV1 (subfamília V membro do canal catiônico de potencial transitório), bem como receptores opióides μ e δ (**Figura 1**). Os mecanismos exatos do CBD ainda não são claros e a relevância dos inúmeros alvos propostos precisa ser melhor investigada. No entanto, as revisões indicaram que há uma crescente literatura pré-clínica e clínica, indicando que o CBD pode ter efeitos antipsicótico, ansiolítico e antidepressivo (Bonaccorso et al., 2019; Skelley et al., 2020; Biomolecules et al., 2020).

No cérebro, os receptores CB1 são expressos em áreas corticais envolvidas em funções cognitivas superiores, regiões do mesencéfalo associadas ao controle motor e regiões do rombencéfalo que participam do controle das funções motoras e sensoriais do sistema nervoso autônomo. O sistema endocanabinoide desempenha um papel na homeostase e na neuroplasticidade, incluindo a neurogênese e o refinamento das conexões neuronais. O aumento da sinalização endocanabinoide está associado à redução da resposta ao estresse, melhora da regulação emocional e aumento da sinalização de recompensa. Os endocanabinoides modulam a função de diversos sistemas de neurotransmissores, alguns dos quais podem ter papéis opostos (Bonaccorso et al., 2019).

Na medida em que os canabinóides administrados exogenamente afetam os mesmos alvos, os efeitos podem se assemelhar ou divergir daqueles dos canabinoides endógenos, dependendo das respectivas ações nos receptores específicos.

Notavelmente, a potência geralmente alta dos canabinóides sintéticos em relação ao psicoativo natural Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) na cannabis levou a problemas substanciais com toxicidade. O THC atua como um agonista parcial com altas afinidades para os receptores CB1 e CB2.

Estudos de tomografia por emissão de pósitrons mostraram altas densidades de receptores CB1 no córtex cerebral (giro cingulado, giro frontal médio, córtex entorrinal e área de Wernicke), hipocampo, caudado/putâmen, globo pálido e cerebelo. Essa distribuição de receptores é consistente com as ações psicoativas do THC e, portanto, com os efeitos potenciais da cannabis na memória, na capacidade de resposta ao estresse, na recompensa e no comportamento motivado, bem como no automonitoramento.

As localizações dos receptores canabinóides também são consistentes com papéis importantes na recompensa, reforço e dependência. Os receptores CB2 são expressos em neurônios de dopamina da área tegmental ventral do mesencéfalo, onde os efeitos nos receptores de THC podem modular comportamentos relacionados ao vício, como o reforço de uso de drogas. Os receptores CB1 estão co-localizados em neurônios de projeção de saída estriatais do núcleo accumbens e estriado dorsal, que modulam a recompensa e a formação de hábito.

Ao contrário do THC, o CBD é considerado não psicotrópico, não se liga aos locais de ligação ortostérica dos receptores CB1 e CB2 com alta afinidade, mas atua como um inibidor alostérico de ambos os subtipos de receptores canabinóides. Evidências recentes indicam que o CBD é um modulador alostérico negativo nos receptores CB1 e um agonista parcial nos receptores CB2. O CBD também é um modulador alostérico dos receptores opióides μ e δ . Por meio desses mecanismos, o CBD pode modular as ações dos opióides e a vulnerabilidade ao vício.

O CBD inibe a recaptação de dopamina e glutamato in vitro. Além disso, o CBD é um modulador alostérico dos receptores opióides e um agonista parcial dos receptores D2 da dopamina, reforçando seu potencial como antipsicótico. Estudos adicionais in vitro e in vivo revelaram que o CBD induz respostas fisiológicas através dos receptores 5-HT1A [27,81], um alvo serotoninérgico chave envolvido na ansiedade e na depressão (Biomolecules, 2020).

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura que se propõe a descrever sob ponto de vista teórico, mediante análise da produção científica existente. Realizou-se uma revisão da literatura utilizando artigos científicos sobre o tema abordado na plataforma de pesquisa PUBMED. As palavras chaves utilizadas para a pesquisas foram: Canabidiol, psychiatric disorders, para levantamento de dados nos últimos cinco anos. Este processo envolveu atividades de busca, identificação, fichamento de estudos e análise. Quanto aos critérios de inclusão foram selecionados os idiomas português e inglês com disponibilidade de acesso do texto integral e com delineamento do estudo tipo relato de caso, estudo transversal, revisão sistemática e metanálise. Foram, ainda, consideradas as referências desses artigos ou livros. O critério de exclusão dos artigos se deu após a avaliação crítica do pesquisador após a análise do resumo da publicação.

REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

Do ponto de vista farmacológico, os benzodiazepínicos, assim como a buspirona (agonista do receptor 5-HT_{1A} da serotonina) são ansiolíticos importantes no tratamento farmacológico de transtornos depressivos. Os antidepressivos, especialmente os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, são os mais comumente usados tratamento de primeira linha para transtornos de ansiedade. Embora as alterações neuroquímicas subjacentes à ansiedade e depressão ainda precisem ser melhor elucidadas, os efeitos benéficos encontrados durante a coadministração de ambos os tipos de drogas sugerem o envolvimento de vias neurobiológicas compartilhadas. Apesar das opções de tratamento farmacológico disponíveis, a eficácia é limitada, especialmente para prevenir recaídas e recorrências (Machmutow, 2019).

Os tratamentos farmacológicos atuais não melhoram as disfunções cognitivas associadas a esse transtornos mentais, mesmo quando combinado com psicoterapia. Além disso, os efeitos colaterais desses medicamentos, como ganho de peso, perda do desejo sexual e outros, afetam a relação risco-benefício. É importante encontrar novas alternativas farmacológicas para melhorar os resultados do tratamento para tais transtornos psiquiátricos. Novos estudos clínicos publicados fornecem informações que suportam as propriedades ansiolíticas e antidepressivas de CDB, que se mostra como nova e interessante proposta terapêutica psiquiátrica (Barbato, 2018).

Estudos com canabidiol (CBD) sugerem que este composto tem propriedades ansiolíticas e pode mediar a reconsolidação e extinção de memórias aversivas. Porém, o canabidiol não teve efeito sobre a ideação persecutória conforme analisado pelo questionário Community Assessment of Psychic Experiences ou pela State Social Paranoia Scale.

Não há evidências suficientes para apoiar o uso clínico de rotina de terapias com canabinóides para o tratamento de qualquer distúrbio do sono, dada a falta de pesquisas publicadas e o risco moderado a alto de viés identificado na maioria dos estudos pré-clínicos e clínicos concluídos até o momento. Evidências preliminares promissoras fornecem a justificativa para futuros ensaios controlados randomizados de terapias com canabinóides em indivíduos com apneia do sono, insônia, pesadelos relacionados ao transtorno de estresse pós-traumático, síndrome das pernas inquietas, distúrbio comportamental do sono com movimento rápido dos olhos e narcolepsia (Bolsoni et al., 2022).

Revisão sistemática de 2020, usou oito artigos para estudo, sendo seis pequenos ensaios clínicos randomizados; um série de casos e um relato de caso. Esses estudos examinaram o papel do CBD na resposta de ansiedade de voluntários saudáveis; no transtorno de ansiedade generalizada; no transtorno de ansiedade social; e no componente de ansiedade da síndrome de estresse pós-traumático. Nenhum artigo avaliou transtorno do pânico, fobia específica, ansiedade de separação e transtorno obsessivo-compulsivo. Nos estudos, o CBD foi administrado por via oral como cápsula ou spray sublingual e como monoterapia ou terapia adjuvante. As doses variaram amplamente, com estudos empregando doses fixas de CBD de 6 mg a 400 mg por dose. Várias escalas de avaliação de ansiedade foram usadas nos estudos para avaliar a eficácia, com o CBD demonstrando melhores resultados clínicos entre os instrumentos. Em geral, o CBD foi bem tolerado e associado a efeitos adversos mínimos, sendo os efeitos adversos mais comumente observados, fadiga e sedação. O CBD teve um papel promissor como terapia alternativa no tratamento de transtornos de ansiedade. No entanto, são necessários mais estudos com

abordagens padronizadas para dosagem e medições de resultados clínicos apropriadas para o CBD e seu lugar na terapia (Skelley, et al., 2020).

10

Revisão narrativa de 2019 examinou os efeitos do CBD em distúrbios neuropsiquiátricos. Em alguns estudos pré-clínicos, o CBD demonstrou potencial propriedades antiepilépticas, antioxidantes, anti-inflamatórias, antipsicóticas, ansiolíticas e antidepressivas. Além disso, o CBD demonstrou reduzir os efeitos viciantes de algumas drogas de abuso.

Em estudos clínicos, o CBD mostrou-se seguro, bem tolerado e eficaz na redução dos sintomas associados a vários tipos de distúrbios convulsivos e epilépticos infantis. Dado que o tratamento apenas com CBD foi insuficiente para controlar os movimentos coreicos em pacientes com doença de Huntington, outros tratamentos derivados da cannabis estão sendo investigados. Pacientes com doença de Parkinson (DP) relataram melhoras no sono e melhor qualidade de vida com o CBD; no entanto, para elucidar completamente o potencial terapêutico do CBD nos sintomas de distúrbios do movimento associados à DP, estudos randomizados e controlados por placebo em larga escala ainda precisam ser conduzidos no futuro. Atualmente, não há estudos em humanos que tenham investigado os efeitos do CBD na doença de Alzheimer ou na depressão unipolar, justificando uma investigação mais aprofundada nesta área. Embora as propriedades ansiolíticas do CBD tenham sido relatadas no Transtorno de Ansiedade Social, efeitos antipsicóticos na esquizofrenia e qualidades antiviciantes em dependências de álcool e drogas, também aqui são necessários estudos maiores, randomizados e controlados por placebo para avaliar o potencial terapêutico real do CBD (Elsaid et al., 2019).

Outra revisão sistemática foi conduzida durante 2019 (Sarris et al, 2020), avaliou os dados de todos os estudos de caso e ensaios clínicos envolvendo cannabis medicinal ou isolados derivados de plantas para todos os principais transtornos psiquiátricos.

Apresentou considerações prescritivas específicas:

11

- Importante determinar a preferência do paciente em relação administração vaporização (através de dispositivos específicos), inalação através de aparelhos tradicionais de fumar, dose oral (ou seja, cápsula, óleo ou, em alguns casos, produto alimentar), sublingual através de pastilhas ou sprays. Cada um tem início de ação e meia-vida diferentes. Inalantes irão fornecer um efeito mais instantâneo (devido à descarboxilação do THC), enquanto as formas orais levarão mais tempo, por exemplo 45–90 minutos para fazer efeito. Ambas formas de administração podem ser aconselháveis para fornecer gerenciamento flexível de sintomas;
- Evitar fórmulas com alto teor de THC em jovens e naqueles com personalidade paranoica: Potencial para abuso (com maior teor em formas vaporizadas/inaladas);
- A dosagem de CBD (com base nas evidências atuais) varia de acordo com a doença, idade, peso e potencial diferenças farmacogenéticas. A maioria das pesquisas tende a concentrar-se em uma faixa de 200 mg a 800 mg por dia. Em relação às fórmulas contendo THC, foi aconselhado a ter cuidado ao exceder 20 mg por dia devido a potenciais efeitos colaterais, e as pessoas podem encontrar um efeito psicotrópico com apenas 1 mg–2,5 mg por dose (Millar, et al., 2019; MacCallum, et al., 2018).

Oito aleatórios ensaios controlados de doses definidas de CBD ou THC para as populações-alvo foram estudados em 2021 (Stanciu et al., 2021). Com base em estudos existentes que incluíram condições de controle, randomização e avaliação prospectiva, descobriu-se que não há pesquisa suficiente para determinar adequadamente a eficácia do THC sozinho, CBD sozinho, combinações definidas de CBD-THC ou maconha vegetal para tratar indivíduos com transtornos

de ansiedade, transtornos afetivos ou TEPT. No total, apenas 112 os participantes foram estudados em oito pequenos ensaios, cinco dos quais incluíram ≤ 13 participantes. Além disso, apenas dois desses estudos avaliaram os participantes por um período clinicamente relevante (1 mês)

12

Uma meta-análise recente que incluiu estudos de sintomas entre pacientes que receberam THC, CBD ou combinações de THC-CBD para outras condições ou distúrbios (por exemplo, dor ou esclerose múltipla) também encontraram evidências insuficientes para confirmar a eficácia para essas condições e transtornos. Além da falta de evidência de eficácia em estudos prospectivos controlados, pesquisas epidemiológicas sugerem que o uso de cannabis pode piorar o curso do transtorno bipolar, transtornos depressivos e ansiosos. Além disso, indivíduos com esses transtornos estão em maior risco de desenvolver transtornos por uso de substâncias, que estão associados a vários resultados sociais, ocupacionais e de saúde negativos (Stanciu, et al., 2022). Assim, dado o atual baixo nível de evidências da eficácia do THC e do CBD no tratamento de pacientes com esses distúrbios e a disponibilidade de outros tratamentos eficazes e aprovados pelo Food and Drug Administração (FDA), a cannabis (THC ou CBD) não é indicada e não deve ser recomendada para o tratamento de pessoas com transtornos de ansiedade, transtornos do humor ou TEPT. Os resultados desta revisão indicam que o estado da pesquisa sobre o tratamento baseado em THC e CBD para pessoas com transtornos de ansiedade, transtornos afetivos e PTSD está em um fase muito inicial. A maioria dos estudos revisados estavam ainda em desenvolvimento. Os estudos tiveram uma tremenda heterogeneidade no desenho experimental; os projetos eram geralmente razoáveis, mas muitas vezes careciam de medição sistemática de sintomas e eram fracos. Além disso, a formulação, via de administração e a duração dos tratamentos com CBD e THC variou muito, e a qualidade dos medicamentos e produtos vegetais usados não foi relatada.

Além disso, a maioria dos estudos não avaliou se o uso anterior de cannabis entre os participantes podia ter afetado os resultados.

Revisão sistemática que estudou efeito ansiolítico, antipsicótico e antidepressivo do CBD em 2020, mostrou que todos os ensaios clínicos realizados indicam que ele é bem tolerado,

13

sem efeitos colaterais extrapiramidais, associado a menor ganho de peso e aumento de prolactina mais baixa do que com uso dos antipsicóticos atuais. Assim, esses resultados sugerem que o CBD apresenta um interessante perfil de risco-benefício que merece maior exploração em grandes ensaios clínicos, por exemplo, em pacientes de diferentes idades, a fim de garantir sua segurança em adultos mais jovens e idosos. Todos os resultados apresentados mostram que o CBD desempenha um papel significativo na regulação da ansiedade e comportamentos relacionados com a depressão, cognição e locomoção (Biomolecules et al., 2020).

No entanto, é necessário desenvolver mais, estudos maiores em animais e humanos para caracterizar definitivamente a segurança e eficácia de CBD para esses transtornos psiquiátricos. Estudos duplo-cegos em andamento, com conclusão prevista para os próximos anos, será essencial para determinar se o CBD é realmente uma opção para melhorar a eficácia farmacológica do manejo desse tipo de paciente.

CONCLUSÃO

Atualmente, as evidências são promissoras, mas ainda insuficientes para recomendar intervenções baseadas em canabinoides para uma variedade de distúrbios psiquiátricos. Embora encorajadora, a pesquisa está apenas começando a determinar se a cannabis ou seus isolados podem ou não ser eficazes para esta aplicação, e os médicos precisam estar atentos a várias considerações de segurança. O mais promissora evidência (embora inconclusiva) é para o uso de CBD como um tratamento adjuvante na esquizofrenia e nos transtorno depressivos e ansiosos, mas pesquisas direcionadas ainda são necessárias para maiores definições terapêuticas no futuro.

REFERÊNCIAS

1. Machmutow, K.; Meister, R.; Jansen, A.; Kriston, L.; Watzke, B.; Harter, M.C.; Liebherz, S. Comparative effectiveness of continuation and maintenance treatments for persistent depressive disorder in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019.
2. Barbato, A.; D'Avanzo, B.; Parabiaghi, A. Couple therapy for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018.
3. Feingold D, Rehm J, Factor H, et al.: Clinical and functional outcomes of cannabis use among individuals with anxiety disorders: a 3-year population-based longitudinal study. *Depress Anxiety* 2018; 35:490–501.
4. Millar S, Stone N, Bellman Z, Yates A, England T, O'Sullivan S. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;112.
5. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med.* 2018;49:12–9.
6. Kirkland et al. A scoping review of the use of cannabidiol in psychiatric disorders. *Psychiatry Research*, 2022.

7. Bonaccorso et al. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. *NeuroToxicology*, 2019; 282-298.
8. Bhattacharyya S, Wilson R, Appiah-Kusi E, et al. Effect of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain, and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(11):1107-1117.
9. Skelley et al. Use of cannabidiol and anxiety related disorders. *JAPHA*, 2020; 60: 253-261.

16

10. Bolsoni et al. Effects of cannabidiol on symptoms induced by the recall of traumatic events in patients with posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology*, 2022; 239: 1499-1507.
11. Sarris et al. Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review. *BMC Psychiatry* (2020) 20:24.
12. Bosnjak Kuharic D, Markovic D, Brkovic T, Jeric Kegalj M, Rubic Z, Vuica Vukasovic A, Jeroncic A, Puljak L. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021.
13. Stanciu et al. Evidence for Use of Cannabinoids in Mood Disorders, Anxiety Disorders, and PTSD: A Systematic Review. *Psychiatr Serv*. 2021 April 01; 72(4): 429–436.
14. Black et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019 December; 6(12): 995–1010.
15. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression and Psychotic Disorders. *Biomolecules* 2020, 10, 1575.

