



UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

Kilma Gabrielle Barbosa Pimentel¹, Tamires Lima Silva², Fábio Rodrigo Araújo Pereira³,
Cinthy Maria Pereira Souza⁴

RESUMO

Dentre os vários compostos identificados na planta *Cannabis sativa* L. (maconha), destacam-se o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD). O Δ^9 -THC é o responsável pelos efeitos psicoativos, incluindo disforia, alucinações e sonolência. Quanto ao CBD, já foi observado que é capaz de antagonizar os efeitos farmacológicos do Δ^9 -THC, levando à hipótese de que apresentaria uma ação antipsicótica, sugerindo sua utilização no tratamento da esquizofrenia. Deste modo, o presente trabalho teve por objetivo revisar a literatura científica acerca da potencialidade farmacológica do canabidiol no tratamento esquizofrenia através da avaliação dos estudos pré-clínicos e clínicos. Para tanto, realizou-se uma busca nas bases de dados Science Direct, PubMed e Medline, utilizando como descritores de busca: “*Cannabis sativa*”, “canabidiol” e “*cannabidiol and schizophrenia*”. Estudos sugerem que o CBD atua principalmente no sistema endocanabinóide, por agonismo inverso nos receptores CB2, minimizando a ação dos endocanabinóides que, possivelmente, estão em altos níveis nos esquizofrênicos. A administração aguda do CBD não apresentou toxicidade significativa em animais e em humanos e sua administração crônica por um mês não demonstrou nenhuma anormalidade neurológica, psicológica ou clínica em voluntários sadios. Entretanto, os mecanismos pelos quais o CBD apresenta efeitos antipsicóticos ainda precisam ser bem elucidados.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*. Canabidiol. Esquizofrenia. Receptores canabinóides.

ABSTRACT

Among the several identified compounds of the plant *Cannabis sativa* L. (marijuana), both Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and cannabidiol (CBD) stand out. Δ^9 -THC is responsible for its psychoactive effects, including dysphoria, hallucinations and drowsiness. CBD, on its turn, has already been regarded as capable of opposing the pharmacological effects of Δ^9 -THC, leading to the hypothesis that it may exert an antipsychotic action, which suggests it could be used in the treatment of schizophrenia. Thus, by verifying preclinical and clinical studies, this work aims at reviewing the scientific literature concerning the pharmacological potentiality of CBD such a compound in the treatment of schizophrenia. To achieve this, Science Direct, PubMed and Medline databases have all been searched by using as entry terms both “*Cannabis sativa*” and “*cannabidiol and schizophrenia*”. Studies suggest that CBD operates mainly in the endocannabinoid system by inverse agonism at CB2 receptors, minimizing the action of endocannabinoids that possibly are at high levels in schizophrenics. Acute administration of CBD has not showed significant toxicity in animals and in humans and neither has its chronic administration for a month’s time showed any neurological,

¹Faculdade Maurício de Nassau/ Graduanda em Biomedicina. kilma_gaby@hotmail.com

²Faculdade Maurício de Nassau/ Graduanda em Biomedicina. tamiresls@hotmail.com

³Faculdade Maurício de Nassau. fabiorodrigopereira@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pernambuco-UFPE/ Doutoranda. cinthyampsouza@hotmail.com

psychological or clinical abnormality in healthy volunteers. Yet, the mechanisms through which CBD shows antipsychotic effects still must be elucidated.

Keywords: *Cannabis sativa*. Cannabidiol. Schizophrenia. Cannabinoid receptors.

1 INTRODUÇÃO

O canabidiol (CBD) é um dos principais canabinóides encontrados na *Cannabis sativa* L., planta originária da Ásia e popularmente conhecida como maconha. Este vegetal vem sendo utilizado mundialmente, há séculos, para diversas finalidades, tais como, produção têxtil, alimentação, rituais religiosos, práticas medicinais e uso recreativo, sendo este último o mais conhecido devido ao seu efeito psicoativo (PEDRAZZI et al, 2014).

As ações psicomiméticas desta planta são atribuídas ao seu principal constituinte o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), que proporciona ao usuário disforia, alucinações, pensamentos anormais, despersonalização, sonolência, entre outros. O precursor do Δ^9 -THC é o CBD, o qual não possui efeitos psicoativos e detém enorme potencial terapêutico, sendo investigada a sua utilização no tratamento da ansiedade, epilepsia, distúrbios do sono, esquizofrenia, mal de Parkinson, câncer, dentre outros (ROBSON, 2013; PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

A esquizofrenia refere-se a um transtorno mental crônico, caracterizado por diversos sintomas incluindo distúrbios do pensamento, cognição e percepção. Os tratamentos disponíveis mostram-se moderadamente eficazes e apresentam alta incidência de efeitos adversos metabólicos e neurológicos graves. Contudo, uma nova alternativa no tratamento da esquizofrenia é a utilização do CBD que deve agir, principalmente, no sistema endocanabinóide, composto por, no mínimo, dois receptores (CB1 e CB2) e seus ligantes endógenos que se ligam a esses receptores (ISEGER; BOSSONG, 2015).

Uma das hipóteses que evidenciam a relação do sistema endocanabinóide e a esquizofrenia vem de uma gama de estudos que ligam o uso abusivo da *Cannabis* (Δ^9 -THC) com o aumento do risco de desenvolvimento da esquizofrenia. Outra hipótese vem da observação de que pacientes esquizofrênicos, além de possuírem alterações na expressão dos receptores canabinóides em várias regiões do cérebro, possuem também altos níveis do endocanabinóide anandamida (GURURAJAN; MALONE, 2016).

Mediante o exposto, este trabalho teve por objetivo revisar a literatura científica acerca potencial farmacológico do CBD no tratamento da esquizofrenia.

2 METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo de revisão de literatura nas bases de dados Science Direct, PubMed e Medline. Os descritores de busca utilizados foram: “*Cannabis sativa*”, “canabidiol”, “cannabidiol” e “cannabidiol and schizophrenia”. As buscas incluíram artigos publicados em língua inglesa e portuguesa, sem restrição de data. Foram excluídos os artigos em outros idiomas e não compatíveis com a temática, assim como as duplicatas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Canabinóides e o Sistema Endocanabinóide

O termo canabinóide pode ser definido como uma substância tanto endógena como

exógena, encontrado na natureza em três formas: fitocanabinóides, derivados das espécies de *Cannabis*; endocanabinóides, produzidos endogenamente, como a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG); e os canabinóides sintéticos. Todos estes se ligam aos receptores endógenos CB1 e CB2. Estes receptores encontram-se acoplados a uma proteína G inibitória, que quando ativada, inibe a enzima adenilatociclase (AC), provocando redução dos níveis de AMPc (adenosina monofosfato cíclico) e a inibição dos canais de cálcio (JENSEN et al., 2015; PEDRAZZI et al., 2014).

O CB1 está presente em áreas relacionadas ao controle motor, resposta emocional, aprendizagem, memória e funções cognitivas. Estes receptores localizam-se, principalmente, pré-sinápticamente no sistema nervoso central (SNC) e são responsáveis pela grande parte dos efeitos psicotrópicos dos canabinóides. Por outro lado, o CB2 está presente no sistema imunológico e em áreas específicas do SNC, como na microglia e em localizações pós-sinápticas (PEDRAZZI et al., 2014).

O Δ^9 -THC se liga aos receptores CB1 e CB2, ativando apenas o CB1, responsável pelos efeitos psicotrópicos. Enquanto que, por não possuir tal propriedade, o CBD ativa apenas o CB2 (RUIZ, et al., 2012). Quando ocorre administração aguda de agonistas do CB1, ações como hipotermia, analgesia e diminuição da atividade motora são observadas. No caso dos receptores CB2, o CBD apresenta agonismo inverso (ALVES; SPANIOL; LINDEN, 2012).

3.2 Avaliação pré-clínica do potencial antipsicótico

Em um estudo de investigação inicial da ação antipsicótica do CBD realizado por Zuardi et al. (1991) observou em roedores a capacidade desse componente de amenizar o comportamento estereotipado induzido pelo agonista dopaminérgico apomorfina. Quando comparados os efeitos do CBD com o haloperidol, que é um antipsicótico típico, notou-se que a redução do comportamento estereotipado foi dose-dependente para ambos os fármacos.

Um dos efeitos colaterais provocados pelos antipsicóticos sintéticos típicos e atípicos é a hiperprolactinemia. Enquanto o haloperidol provocou aumento da prolactina plasmática em doses superiores a 0,125 mg/kg, o CBD só provocou esse efeito em doses acima de 120 mg/kg. Adicionalmente, outro efeito colateral derivado do uso dos antipsicóticos inclui os efeitos extrapiramidais que compreendem a distonia e a discineia, que em roedores se manifestam como comportamentos catalépticos. Enquanto haloperidol induziu comportamentos catalépticos e ptose palpebral (pálpebras caídas), CBD, por si só não produziu estes comportamentos (ZUARDI et al., 1991).

Mais recentemente, Gururajan e colaboradores (2011) observaram que o CBD foi capaz de reverter a hiperatividade e redução da interação social induzida em ratos pela administração aguda de MK-801, um antagonista dos receptores NMDA conhecido por produzir hiperatividade, déficit de inibição pré-pulso e isolamento social, sintomas característicos de pacientes esquizofrênicos.

3.3 Avaliação clínica do potencial antipsicótico

Aproximadamente um terço de todos os pacientes com esquizofrenia não respondem aos antipsicóticos de primeira e segunda geração disponíveis atualmente, um fenômeno conhecido como esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT). Os testes iniciais que avaliaram o potencial antipsicótico do CBD foram realizados em pacientes com ERT

(GURURAJAN; MALONE, 2016).

O primeiro estudo que sugeriu a ação antipsicótica do CBD foi liderado por Rottanburg e colaboradores na década de 80 (ROTTANBURG et al., 1982). O estudo indicou que a *C. sativa* encontrada na África do Sul possuía um alto teor de Δ^9 -THC e teor mínimo ou nulo de CBD, ocasionando psicoses induzidas pelo Δ^9 -THC. O CBD atuou bloqueando a conversão de Δ^9 -THC em um composto mais psicoativo, o 11-hidroxi-THC, além de potencializar os efeitos benéficos do Δ^9 -THC e inibir os efeitos negativos ocasionados pelo mesmo (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014; ZUARDI, 2008).

Crippa e colaboradores (2010) realizaram um ensaio em voluntários saudáveis e a estes foi administrado simultaneamente 1mg/kg de CBD e 0,5mg/kg de Δ^9 -THC. Observou-se que o CBD inibiu os efeitos psicoativos e a ansiedade ocasionados pelo Δ^9 -THC, sem alterar seus níveis plasmáticos, antagonizando a ativação do receptor CB1 pelo Δ^9 -THC, sugerindo assim, efeito ansiolítico e antipsicótico pelo CBD.

Num ensaio clínico duplo-cego realizado mais recentemente com 42 pacientes, o CBD ao ser comparado com a amissulprida apresentou redução significativa dos sintomas psicóticos da esquizofrenia aguda e do transtorno esquizofreniforme depois de 2 e 4 semanas de tratamento. Nesse ensaio, a única diferença apresentada pelo CBD e a amissulprida foi a baixa incidência de efeitos colaterais provocados pelo CBD (LEWEKE et al., 2012).

Embora existam relatos de que o CBD seja capaz de provocar efeitos colaterais menores, estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que o CBD não apresentou efeitos adversos e tóxicos, mesmo sob altas concentrações (CRIPPA; ZUARDI; HALLAK, 2010). A administração aguda também não apresentou toxicidade significativa em humanos e sua administração crônica por um mês não apresentou nenhuma anormalidade neurológica, psicológica ou clínica em voluntários sadios (PEDRAZZI et al., 2014).

4 CONCLUSÃO

Pôde-se concluir que o CBD apresentou potencial farmacológico para o tratamento da esquizofrenia e que foi igualmente eficaz aos antipsicóticos típicos e atípicos, como o haloperidol e a clozapina, porém com menos efeitos colaterais ou tóxicos significativos, mesmo em altas doses.

Entretanto, mesmo com todos os experimentos *in vivo* e *in vitro* já realizados, o mecanismo de ação farmacológico pelo qual o CBD atua minimizando os sintomas da esquizofrenia ainda não foi completamente elucidado, tornando necessária a realização de mais estudos.

Vale ressaltar que apesar da *Cannabis sativa* possuir em sua constituição o CBD, o uso recreativo da planta não deve ser utilizado na intenção de melhorar os sintomas da esquizofrenia, pois o uso da mesma pode desencadear uma série de sintomas prejudiciais à saúde, já que neste caso está sendo utilizada uma combinação de diferentes substâncias químicas presentes no vegetal, incluindo o Δ^9 -THC, responsável pelos efeitos psicoativos da maconha.

REFERÊNCIAS

ALVES, A. O.; SPANIOL, B.; LINDEN R. Canabinóides sintéticos: drogas de abuso emergentes. **Revista Psiquiatria Clínica**, Novo Hamburgo-RS, v.39, n. 4, p. 142-148, 2012.

CRIPPA, J. A. S.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E. C. Therapeutical use of the

cannabinoids in psychiatry. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Ribeirão Preto – SP, v. 32, n. 1, p. S56–S66, 2010.

GURURAJAN, A.; MALONE, D. T. Does cannabidiol have a role in the treatment of schizophrenia? **Schizophrenia Research**, Melbourne, p. 1-10, 2016.

GURURAJAN, A.; TAYLOR, A. D.; MALONE, D. T. Effect of cannabidiol in a MK-801-rodent model of aspects of Schizophrenia. **Behavioural Brain Research**, Australia, p. 299-308, 2011.

ISEGER, T. A.; BOSSONG, M. G. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. **Schizophrenia Research**, The Netherlands, v. 162, n. 1-3, p. 153–161, 2015.

LEWEKE, F. M.; PIOMELLI, D.; PAHLISCH, F.; MUHI, D.; GERTH, CW.; HOYER, C.; KLOSTERKÖTTER, J.; HELLMICH, M.; KOETHE, D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. **Translational Psychiatry**, Germany, v.2, n.3. P. 2-7, 2012.

PEDRAZZI, J. F. C.; PEREIRA, A. C. C. I.; GOMES, F.V.; DEL BEL, E. Perfil antipsicótico do canabidiol. **Revista Medicina**, Ribeirão Preto-SP, v. 47, n. 2, p. 112–119, 2014.

PERNONCINI, K. V.; OLIVEIRA, R. M. M. W. Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da *Cannabis sativa*. **Revista Uningá**, Maringá, v. 20, n. 3, p. 101–106, 2014.

ROBSON, P. J. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. **Drug Testing and Analysis**, Salisbury, v.6, n. 1, p. 24-30, 2013.

ROTTANBURG, D.; ROBINS A. H.; BEN-AIRE, O.; TEGGIN, A.; ELK, R. Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. **The Lancet**, South Africa, p. 1364-1366, 1982.

RUIZ, J. F., SAGREDO, O., PAZOS, M. R., GARCÍA, C., PERTWEE, R., MECHOULAM, R., ORGADO, J. M. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? **British Journal of Clinical Pharmacology**, Madrid, v.75, n.2, p. 323-333, 2012.

ZUARDI, A. W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 271-280, 2008.

ZUARDI, A.W., RODRIGUES J.A., CUNHA J.M. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. **Psychopharmacology**, p.260-264, 1991.