

POTENCIAL TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

Barbara Alves Carvalho

Graduanda em Farmácia;
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Priscila de Matos Cândido-Bacani

Doutora em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste – UFMS;
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

A esquizofrenia, definida como uma síndrome crônica, cujo quadro sintomático expressa manifestações psicopatológicas variadas de pensamento, cognição e comportamento, é decorrente de uma desordem de neurotransmissores. Os medicamentos sedativos disponíveis no mercado não são capazes de promover a cura desta doença, porém são destinados a diminuir o surgimento e a intensidade de seus sintomas. Neste sentido, este trabalho por meio de uma revisão literária, buscou demonstrar a utilização do canabidiol (CBD) enquanto antipsicótico para a contribuição do tratamento esquizofrênico. O mesmo é um fitoconstituente da planta *Cannabis sativa* que apresenta como mecanismo de ação a ligação no receptor canabíide tipo 1 (CB₁) presente no sistema endocanabíide do organismo humano. Esse sistema está presente nos neurotransmissores desencadeadores definidos dos sintomas positivos e negativos esquizofrênico, como alucinações e perda da capacidade de sentir prazer, respectivamente.

PALAVRAS-CHAVE: transtorno esquizofrênico; CBD; neurotransmissores; quadro clínico.

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é definida como uma síndrome crônica, cujo quadro sintomático expressa manifestações psicopatológicas variadas de pensamento, cognição e comportamento (HODGINS, 2017). A mesma se manifesta entre a população jovem independente de gênero, apresentando-se inicialmente como um surto psicótico com alucinações auditivas e delírios, descritas como a incapacidade de julgar de forma correta a realidade (NARDI; QUEVEDO; SILVA, 2015).

No que se refere a sua prevalência, a esquizofrenia acomete aproximadamente 24 milhões de pessoas mundialmente (SOUSA; PINHO; PEREIRA, 2017). No entanto, não se sabe ao certo a (s) verdadeira (s) causa (s) responsável pelo aumento dos níveis dos neurotransmissores dopamina e serotonina, descrito como mecanismo fisiopatológico (NARDI; QUEVEDO; SILVA, 2015). Acredita-se que diversos fatores biopsicossociais se interagem criando diferentes cenários que podem ser predisponentes (BUONOCORE et al., 2018). Os

fatores psicossociais são aqueles ligados ao cotidiano do indivíduo, do ponto de vista psicológico e de sua interação com o ambiente, tais como ansiedade intensa e estado de estresse contínuo. Por outro lado, dentre os fatores biológicos destacam-se a herança hereditária, anormalidade encefálica e as lesões estruturais provindas de acidentes nas demais estruturas do sistema nervoso central (SNC) (LIEBERMAN; STROUP; PERKINS, 2013).

O tratamento da esquizofrenia é composto por uma farmacoterapia, psicoterapia e socioterapia (CHAUDHARI et al., 2017). A utilização dos fármacos antipsicóticos inibe os sintomas apresentados e reduz substancialmente a probabilidade de episódios futuros (LIEBERMAN; STROUP; PERKINS, 2013). Contudo, uma considerável parcela dos pacientes é resistente aos diversos medicamentos presentes no mercado (ISEGER; BOSSONG, 2015). Deste modo, nos últimos anos têm-se realizado diversas pesquisas científicas acerca da eficácia de novos compostos utilizados no tratamento da esquizofrenia, dentre os quais destaca-se o canabidiol (CBD) (PIMENTEL et al., 2018).

O CBD é o principal fitoconstituente presente na *Cannabis sativa*, popularmente conhecida no Brasil como maconha (GOTINJO et al., 2016). O mesmo, desprovido de efeitos dependentes, foi isolado e teve sua estrutura química elucidada pelo cientista israelense Raphael Mechoulam em 1963 (MATOS et al., 2017). Ao analisar suas propriedades farmacológicas, observou-se que este princípio ativo exibe significativa afinidade aos receptores canabinóides tipo 1 (CB₁), presente no sistema endocanabioide do organismo humano (COSTA et al., 2011). Estes receptores estão presentes em terminações nervosas dos neurônios que liberam os neurotransmissores excitatórios na fenda sináptica (MARZO; PISCITELLI, 2015).

Por conseguinte, ao antagonizar este receptor, o CBD reduz a liberação de dopamina e serotonina e conseqüentemente seus efeitos, promovendo um efeito sedativo no paciente, sendo tal função responsável pela redução do quadro sintomático da esquizofrenia e da manutenção do indivíduo em estado de tranquilidade momentânea (PIMENTEL et al., 2018). Deste modo, em território nacional, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o retirou da lista de substâncias proibidas e sua utilização passou a ser liberada desde que seja obtido de forma importada isoladamente, por meio de uma regulamentação médica, que

comprove a refratariedade medicamentosa com os medicamentos antipsicóticos disponíveis no mercado (TRINDADE et al., 2017). Este composto passou a ser controlado e enquadrado na lista C1 da Portaria 344/98, que regula as definições e proibições de algumas substâncias no Brasil (BRASIL, 2015).

2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo demonstrar a eficácia e os termos técnicos da utilização do canabidiol no tratamento da esquizofrenia.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para a elaboração do estudo foi realizada a pesquisa bibliográfica em artigos e livros científicos nacionais e internacionais, que se encontram indexados em diversas plataformas de pesquisas virtuais, tais como *Scielo*, *Lilacs* e *Pubmed*.

Dentre as palavras-chaves que foram utilizadas para a busca dos materiais destacam-se canabidiol, esquizofrenia e canabidiol na esquizofrenia. A compilação dos dados priorizou estudos entre os anos de 2010 a 2019, todavia, não foram descartadas publicações anteriores com dados relevantes ao objetivo proposto.

4 ASPECTOS GERAIS SOBRE A ESQUIZOFRENIA

Fisiologicamente, quando há uma emissão de sinal pelo Sistema Nervoso Central (SNC) para os receptores de uma célula nervosa específica, ocorre uma liberação de cálcio pelos canais de sua membrana. O mesmo se liga aos sítios de liberação do axônio e induzem a liberação de um neurotransmissor pelas vesículas sinápticas, que conseqüentemente desempenha sua função e emite o sinal para o próximo neurônio (LIEBERMAN; STROUP; PERKINS, 2013). A esquizofrenia, por uma causa desconhecida, é decorrente de uma desordem nesse processo que culmina em uma liberação excessiva dos neurotransmissores dopamina e serotonina, bem como um aumento de seus efeitos excitatórios (NARDI; QUEVEDO; SILVA, 2015).

O transtorno esquizofrênico se manifesta pela primeira vez por volta dos 20 anos nos homens e 25 anos nas mulheres, apresentando-se como um surto

psicótico com sintomas positivos e negativos (GIRALDI; CAMPOLIM, 2014). Os sintomas positivos são definidos como a fase aguda da doença, no qual consiste de alucinações, delírios, alterações no comportamento e pensamentos pessimistas (LIEBERMAN; STROUP; PERKINS, 2013). Por outro lado, os sintomas negativos ou também chamados de sintomas crônicos são caracterizados pela diminuição da capacidade motora dos membros inferiores e superiores e das manifestações emocionais, como a perda da predisposição em sentir prazer (STAHL; BUCKLEY, 2007). Ademais, essa patologia pode afetar a atividade cognitiva, especialmente a diminuição da velocidade do raciocínio e da memória (JUNIOR et al., 2010). Deste modo, o quadro clínico afeta significativamente o estilo de vida que o indivíduo estava habitado, provocando sobretudo um quadro de depressão (BRESSAN, 2000).

No que se refere ao diagnóstico da esquizofrenia, o mesmo é realizado por meio da anamnese clínica do paciente, uma vez que não há exames laboratoriais que consigam detectar sua fisiopatologia (LIEBERMAN; STROUP; PERKINS, 2013). Os profissionais responsáveis baseiam-se nos critérios da classificação estatística internacional de doenças (CID-10), na qual descreve dois critérios gerais que precisam ser atendidos antes de confirmar a patologia, sendo a presença de sintomas característicos e a exclusão de outros transtornos semelhantes. Neste sentido, a identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão um caráter essencial para um melhor prognóstico dos casos, já que não há chance de cura (RESENDE, 2012).

Há duas categorias de antipsicóticos empregados para o tratamento da esquizofrenia, os típicos e atípicos (NARDI; QUEVEDO; SILVA, 2015). Os primeiros (clorpromazina®, haldol®, flupentixol® e etc.), apresentam como mecanismo de ação a inibição dos receptores D2 e D3 do sistema dopaminérgico, o que proporciona um antagonismo do efeito deste neurotransmissor e consequente regulação dos sintomas positivos (ALVES; SILVA, 2001). Em contrapartida, o segundo grupo (clozapina®, paliperidona®, olanzapina® e etc.) além desse mecanismo, antagoniza o receptor serotoninérgico 5HT2A e regula na mesma proporção a manifestação dos sintomas positivos e negativos (LIEBERMAN; STROUP; PERKINS, 2013). Em outras palavras, os medicamentos atípicos apresentam mais eficácia quando comparados aos medicamentos típicos (NARDI;

QUEVEDO; SILVA, 2015). Contudo, vale salientar que uma considerável parcela dos pacientes é resistente a ambas as classes medicamentosas presentes no mercado (ISEGER; BOSSONG, 2015).

5 CARACTERÍSTICAS GERAIS SOBRE A *CANNABIS SATIVA* E O CANABIDIOL

Desde os tempos remotos, a *Cannabis sativa*, definida como um arbusto de coloração verde, pertencente à família das Cannabaceae, é utilizada como matéria-prima para rituais religiosos, tempero para alimentos e arsenal terapêutico (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006). Especificamente, para fins medicinais, *C. sativa* é escolhida por suas propriedades psicoestimulantes, melhora o humor e a função cognitiva e executiva (OCANA, 2019). No entanto, seu uso recreativo entre a população jovem se consagrou como um problema social, devido ao aumento do índice de dependência química comparado com qualquer outra droga ilícita (MATOS et al., 2017).

Com relação à morfologia, este tipo de arbusto apresenta folhas com finos segmentos lineares e verdes. Suas flores, unissexuais e inconspícuas, apresentam pelos granulosos, ao passo que o caule da planta dispõe de fibras intituladas como cânhamo (STOCKINGS et al., 2018). Seu ciclo vegetativo acontece geralmente de três a quatro meses, embora alguns fatores ecológicos possam causar interferência, tais como a fertilidade, a temperatura e a latitude dos terrenos (MATOS et al., 2017).

No que se refere a sua característica fitoquímica, a resina da maconha contém mais de 400 componentes, sendo a maioria definido como canabinoides (COSTA et al., 2011). Dentre este grupo, destacam-se o canabidiol (CBD) e o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) (BRUCKI et al., 2015). Ambos compostos são terpenoides lipofílicos derivados do resorcinol, com diferença estrutural e semelhante farmacologia (COSTA et al., 2011). Todavia, o primeiro não apresenta efeito psicoativo, o que possibilita ter uma melhor margem de segurança (PEDRAZZI et al., 2008).

O CBD, constituindo cerca de 40% nos extratos da Cannabis, foi isolado pela primeira vez em 1943 por Rogers Adams, porém somente em 1963 sua estrutura foi completamente elucidada (MATOS et al., 2017). Desde então, diversas pesquisas foram elaboradas para elucidarem suas propriedades terapêuticas (STOCKINGS et al., 2018). Neste sentido, nas últimas décadas, o mesmo tornou-se

alvo de vários estudos teóricos e experimentais, revelando atividades eficazes frente a algumas doenças, tais como ansiedade, doenças neurodegenerativas, esclerose múltipla, epilepsia e principalmente o transtorno esquizofrênico (GOTINJO et al., 2016).

6 UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

O mecanismo de ação do canabidiol (CBD) foi elucidado juntamente com a descoberta do sistema endocanabinoide presente no organismo humano, principalmente o receptor canabinoide tipo 1 (CB1) (MATOS et al., 2017). Este tipo de proteína encontra-se presente em diversas estruturas do Sistema Nervoso Central (SNC) (RUSSO et al., 2005), sendo associado a diversas funções importantes, como coordenação motora, aprendizagem e cognição (MCPARTLAND; RUSSO, 2001).

Os receptores CB1 estão presentes em terminações nervosas dos neurônios que liberam os neurotransmissores excitatórios como a dopamina e a serotonina (MARZO; PISCITELLI, 2015). Sua inibição por meio de um ligante endógeno, como o CBD, interfere na transmissão nervosa e promove um bloqueio na liberação desses compostos na fenda sináptica (COSTA et al., 2011). Por consequência, o CBD é, portanto, capaz de promover um efeito sedativo no paciente, sendo tal função responsável pela redução do quadro sintomático da esquizofrenia e da manutenção do indivíduo em estado de tranquilidade momentânea (PIMENTEL et al., 2018).

O CBD é disponível somente para importação em tubos contendo a forma concentrada do óleo de cânhamo, na qual se refere ao caule da planta, cuja composição apresenta menos CBD em comparação com as folhas. No que se refere ao tratamento, pode-se iniciar com doses de 2,5 mg/kg/dia, por via oral, divididas em duas doses diárias, sendo que esta concentração pode aumentar para 5 mg/kg/dia a cada sete dias conforme orientação médica. Por outro lado, doses superiores a essa podem desencadear efeitos adversos, como confusão mental e estresse elevado, o que pode contribuir para a piora do quadro esquizofrênico (MATOS et al., 2017).

Resultados obtidos de um estudo clínico controlado com 42 pacientes esquizofrênicos comparando os efeitos do tratamento por quatro semanas com CBD aos da amisulprida, um antipsicótico atípico muito utilizado internacionalmente,

mostraram que ambos os tratamentos foram igualmente eficazes em reduzir os principais sintomas psicóticos. Adicionalmente, comparado a amisulprida, o CBD causou menor incidência de efeitos extrapiramidais, ou seja, aumento nos níveis de prolactina e ganho de peso, além disso, foi observado que os pacientes tratados com CBD apresentaram maiores níveis séricos de anandamida, um neurotransmissor cuja função é desempenhar bem-estar físico e psicológico (PEDRAZZI et al., 2014).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O canabidiol (CBD), fitoconstituente presente na planta *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, possui atividade farmacológica eficaz para o tratamento da esquizofrenia, uma vez que o mesmo é capaz de ligar-se aos receptores CB1 do sistema endocanabioide e conseqüentemente reduzir os sintomas dos pacientes resistentes a farmacoterapia sintética.

Nesse sentido, torna-se necessário a realização de estudos clínicos, envolvendo um número significativo de pacientes, para elucidar todas as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do CBD, bem como os possíveis efeitos adversos predisponentes a se manifestar. As pesquisas realizadas com o CBD se justificam pelo fato de que esse princípio ativo pode salvar vidas de adultos e crianças ao servir como um arsenal terapêutico para o âmbito da saúde pública. Adicionalmente, deixar de lado alguns julgamentos pessoais, pode ser a principal ferramenta na busca de uma melhor farmacoterapia antiepiléptica.

REFERÊNCIAS

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 17 de 6 de maio de 2015. Disponível em <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2867344/\(1\)RDC_17_2015_COMP.pdf/9d27a357-8a83-4246-a0b3-2711ef7ad916](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2867344/(1)RDC_17_2015_COMP.pdf/9d27a357-8a83-4246-a0b3-2711ef7ad916)>. Acesso em 20/04/2019.

BUONOCORE, M. et al. Exploring Anxiety in schizophrenia: new light on a hidden figure. *Journal Psychiatry Research*, Nova Iorque, v. 268, n. 1, p. 312-316, mai., 2018.

BRESSAN, R. A. A depressão na esquizofrenia. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São

Paulo, v. 22, n.1, p. 27-30, mai., 2000.

BRUCKI, S. et al. Cannabinoids in neurology Brazilian Academy of Neurology. Revista Arquivos de Neuropsiquiatria, São Paulo, v. 73, n. 4, p. 371-374, abr., 2015.

CHAUDHARI, B. et al. Evaluation of treatment adherence in outpatients with schizophrenia. Journal Industrial Psychiatry, Nova Iorque, v. 26, n. 2, p. 215-222, dez., 2017.

COSTA, J. L. G. P. et al. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabioide aos transtornos por uso de Cannabis. Revista Brasileira de Psiquiatria, Rio de Janeiro, v. 60, n. 2, p. 111-122, mai., 2011.

GIRALDI, A.; CAMPOLIM, S. Novas abordagens para esquizofrenia. Revista Ciência e Cultura, Porto Alegre, v. 66, n. 2, p. 6-8, out., 2014.

GONTIJO, É. C. et al. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres, Goiânia, v. 5, n. 1, p. 35-42, abr., 2016.

HODGINS, S. Aggressive behavior among persons with schizophrenia and those who are developing schizophrenia: Attempting to understand the limited evidence on causality. Journal Schizophrenia bulletin, Los Angeles, v. 43, n. 5, p. 1021-1026, set., 2017.

HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA, A. B. F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. Revista Química nova, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 318-325, mar., 2006.

ISEGER, T. A.; BOSSONG, M. G. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. Journal Schizophrenia research, Los Angeles, v. 162, n. 1-3, p. 153-161, mar., 2015.

JUNIOR, B. C. et al. Alterações cognitivas na esquizofrenia: atualização. Revista Psiquiátrica Rio Grande do Sul, Belo Horizonte, v. 32, n. 2, p. 57-63, mar., 2010.

LIEBERMAN, J. A.; STROUP, T. S.; PERKINS, D. O. Fundamentos da esquizofrenia. Porto Alegre: Artmed, 2013.

MCPARTLAND, J. M.; RUSSO, E. B. Cannabis and cannabis extracts: greater than the sum of their parts?. Journal of Cannabis Therapeutics, Londres (Inglaterra), v. 1, n. 4, p. 103-132, out., 2001.

MARZO, V.; PISCITELLI, F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. Journal Neurotherapeutics, Washington DC, v. 12, n. 4, p. 692-

698, out., 2015

MATOS, R. L. A. et al. O Uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. Revista Virtual de Química, Brasília, v. 9, n. 2, p. 786-814, mar., 2017.

NARDI, A. E.; QUEVEDO, J.; SILVA, A. G. Esquizofrenia: Teoria e clínica. Porto Alegre: Artmed, 2015.

OCANA, A. M. Cannabis use by adolescents: practical implications for clinicians. BC Medical Journal, v. 61, n. 1, p. 14-19, jan./feb., 2019.

PEDRAZZI, J. F. C. et al. Perfil antipsicótico do canabidiol. Revista Medicina Ribeirão Preto Online, Ribeirão Preto, v. 47, n. 2, p. 112-119, fev., 2014.

PIMENTEL, K. G. B. et al. Utilização terapêutica do canabidiol no tratamento da esquizofrenia. Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management, Washington DC, v. 13, n. 1, p. 25-29, mar., 2018.

RESENDE, A. C. A técnica de Rorschach e os critérios da CID-10 para o diagnóstico da esquizofrenia. Revista Psicologia: Reflexão e Crítica, Porto Alegre, v. 25, n. 3, p. 422-435, mar., 2012.

RUSSO, E. B. et al. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. Journal Neurochemical research, Nova Iorque (Estados Unidos da América), v. 30, n. 8, p. 1037-1043, nov., 2005.

SOUSA, D.; PINHO, L. G.; PEREIRA, A. Qualidade de vida e suporte social em doentes com esquizofrenia. Revista Psicologia, Saúde & Doenças, Porto Alegre, v. 18, n. 1, p. 91-101, fev., 2017.

STAHL, S. M.; BUCKLEY, P. F. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. Journal Acta Psychiatrica Scandinavica, Amsterdã, v. 115, n. 1, p. 4-11, jan., 2007.

STOCKINGS, E. et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. Journal Neurosurg Psychiatry, Los Angeles (Estados Unidos da América), v. 89, n. 7, p. 741-753, mar., 2018.

TRINDADE, A. R. et al. Canabinóides para tratamento de epilepsia em crianças. Revista Universidade Tiradentes, São Paulo, v. 9, n. 12, p. 1-5, mai., 2017.