

O Uso do Canabidiol no Tratamento da Ansiedade

The Use of Cannabidiol in the Treatment of Anxiety

Daniele Oliveira Ferreira da Silva¹, Mauri Caldeira Reis², Bruno Eduardo de Moraes Santos³, Caio Freire de Abreu⁴, Luana Verena Capinam Santos⁵, Matheus Silveira Carneiro Idefonso Dourado⁶, Vitoria Vasconcelos de Lara Resende⁷

Resumo

A *Cannabis sativa* vem sendo utilizada há séculos na medicina por seus efeitos depressores do SNC. Recentemente o uso de um dos seus princípios ativos, o Canabidiol (CBD), foi autorizado para uso terapêutico pela ANVISA e pelo CFM, para casos de epilepsia refratária ao tratamento conservador. A definição de ansiedade é um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo de algo desconhecido ou estranho, passando a ser patológico quando são exagerados, em relação ao estímulo, prejudicando o controle emocional, bem como o desempenho diário do indivíduo. Em relação aos efeitos ansiolíticos do CBD, foram feitos estudos em animais e humanos para avaliação do efeito terapêutico da droga. Os pacientes com TAS que receberam o CBD não apresentaram diferenças significativas dos pacientes saudáveis (grupo controle), porém quando comparados aos pacientes com TAS que receberam o placebo, esses pacientes apresentaram “menores níveis de ansiedade nas fases antecipatória e de performance do teste, além de menos sintomas somáticos e menos auto avaliação negativa. Apesar de haver evidências do efeito ansiolítico do canabidiol, os estudos clínicos, até o momento, foram feitos com indivíduos saudáveis que se submeteram a uma situação que provocava estresse e ansiedade. A substituição do tratamento clássico dos transtornos de ansiedade pelo uso dos derivados da *Cannabis sativa*, expõe os pacientes a riscos não conhecidos, além de não garantir uma terapêutica eficaz.

Palavras chaves: Canabidiol, ansiedade, ansiolíticos.

Abstract

The *Cannabis sativa* has been used for centuries in medicine for its depressant effects of CNS. Recently the use of one of its active ingredients, cannabidiol (CBD), was approved for therapeutic use by ANVISA and by

1. Professora Regente da Disciplina Práticas em Psiquiatria na Faculdade de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Professor especialista da Universidade Católica de Brasília

3. Acadêmico pesquisador da Universidade Católica de Brasília

4. Enfermeiro, Universidade Católica de Brasília

5. Acadêmica, Universidade Católica de Brasília

6. Interno de Medicina, Universidade Católica de Brasília

7. Acadêmico da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: daniofs@gmail.com

CFM for cases of refractory epilepsy to conservative treatment. The definition of anxiety for Castilho is a vague, unpleasant feeling of fear, apprehension, characterized by tension or discomfort derived from the anticipation of danger or something unknown or strange, becoming pathological when they are exaggerated in relation to the stimulus, impairing emotional control as well as the individual's daily performance. Regarding the anxiolytic effects of CBD studies have been conducted in animals and humans to evaluate the therapeutic effect of the drug. Patients with AD who received CBD showed no significant differences from healthy patients (control group), but when compared to patients with AD who received placebo, those patients had "lower levels of anxiety in the anticipatory phase and test performance, as well fewer somatic symptoms and less negative self-evaluation. Although there is evidence of anxiolytic effect of cannabidiol, clinical studies to date, were made with healthy subjects who underwent a situation which caused stress and anxiety. The replacement of the classical treatment of anxiety disorders by the use of derivatives of *Cannabis sativa*, exposes patients to risks not yet known, and does not ensure effective therapy.

Keywords: cannabidiol, anxiety, anti-anxiety agents.

A planta *Cannabis sativa* tem sido usada por humanos, há séculos, em medicina, como hipnótico/sedativo, ansiolítico, antidepressivo, antipsicótico, antiemético, antiespasmódico, anticonvulsivante, analgésico, anti-inflamatório, além de ser um estimulador do apetite. Dos constituintes da *C. sativa*, 40% é de canabidiol (CBD) cujo mecanismo farmacoterapêutico é razoavelmente conhecido. Pesquisadores acreditam que existam canabinóides endógenos e que seus receptores, no sistema nervoso central – SNC, sejam alvo do canabidiol proveniente da *C. sativa*. Recentemente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA e o Conselho Federal de Medicina – CFM - autorizaram o uso do Canabidiol para fins terapêuticos, todavia este uso se restringe a pacientes com epilepsia refratária ao tratamento conservador. Esta limitação se deve, por não haver importantes estudos desta substância no mundo. Até o momento, as pesquisas estão restritas a

experimentos com animais e estudos clínicos fase I e II em humanos.^{1,2}

Em termos da farmacocinética, o CBD sofre metabolismo de primeira passagem e é transformado em vários metabólitos ativos para o SNC, dentre eles pode-se citar: 7-hidroxi-CBD, ácido 7-oic-CBD.² O tempo de meia vida do CBD, em humanos, foi determinado por pesquisadores e é em torno de 18 a 33 horas em administração intravenosa, 27 a 35 horas através do fumo, e 2 a 5 dias em administração via oral. Pesquisadores ao realizarem estudos recentes *in vitro* têm mostrado que o CBD é inibidor das enzimas do citocromo P450 o que determina interação farmacológica importante. Em animais, evidenciou-se uma diminuição do potencial terapêutico de fármacos anticonvulsivantes, todavia o mecanismo não está esclarecido. Já a farmacodinâmica do CBD está bem estabelecida. Este fármaco tem afinidade pelos receptores CB1 e CB2. A concentração plasmática interfere nesta

afinidade, além de proporcionar papel agonista em receptores serotoninérgicos e opióides. Nanoconcentrados de CBD podem ter papel inibidor em sinapses com neurotransmissores do tipo: norepinefrina, dopamina, serotonina e GABA.

Ansiedade é um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo de algo desconhecido ou estranho (CASTILLO, A.R.G.L. et al, 2000). Ansiedade e medo passam a ser reconhecidos como patológicos quando são exagerados, desproporcionais em relação ao estímulo, ou qualitativamente diversos do que se observa como norma para a faixa etária, e interferem na qualidade de vida, prejudicam o controle emocional, bem como o desempenho diário do indivíduo. Há uma predisposição neurobiológica herdada para reações exageradas aos estímulos ansiogênicos.

O Canabidiol foi descoberto em 1940, porém apenas a partir de 1963 foram iniciados estudos não conclusivos dessa substância. A partir de 1990, com a descoberta de receptores específicos no SNC e o isolamento de um canabinoide endógeno, a anandamida, começaram a surgir estudos sobre essas substâncias em que se destacava o aparecimento de indícios de efeito terapêuticos do Canabidiol com grande aplicabilidade clínica.

Apesar de não haver uma comprovação científica, o CBD foi utilizado com fins terapêuticos para tratamento de transtornos psiquiátricos. Atualmente existe uma variedade de estudos que visa elucidar esses efeitos

terapêuticos e designar uma maior aplicabilidade clínica para a substância. No caso dos transtornos de ansiedade, “os efeitos do delta-9-THC são antagonizados pelo CBD, sendo que as propriedades do CBD são opostas ao delta-9-THC, que muitas vezes atua como ansiogênico e o CBD como ansiolítico”. (MOREIRA et al. 2015)

Estudos revisados por SCHIER et al. (2012) analisaram amostras humanas e animais, sem limite de tempo e excluindo os “estudos que avaliaram o fumo de *Cannabis*, pois não é possível estabelecer a dose, a composição e a proporção dos diferentes canabinoides nesse caso, além das grandes variações individuais nas amostras inscritas”. Os animais foram submetidos a testes que os levariam a situação de estresse e ansiedade no labirinto em cruz elevada, e foram divididos em três grupos: os que receberam CBD, outros que receberam Diazepam e por último o grupo que recebeu o placebo. Os resultados com os animais mostraram que os efeitos ansiolíticos do CBD estão presentes apenas em baixas doses (2,5; 5 e 10mg) e esses efeitos são compatíveis com o resultado apresentado nos animais que receberam o Diazepam. Os animais que receberam doses de CBD acima de 20mg ou o placebo, não apresentaram efeitos ansiolíticos. Nos testes com os humanos, um estudo duplo-cego realizado em 1982, que tinha o objetivo de relacionar o uso de THC associado ao CBD com a ansiedade, através de uma amostra “composta por oito voluntários com idade média de 27 anos, sem problemas de saúde e que não haviam usado *Cannabis sativa* nos últimos 15 dias.” Os voluntários receberam CBD, THC, THC + CBD, Diazepam e placebo em diferentes sequências e dias. “Os resultados

mostraram que o aumento da ansiedade após a administração de THC foi significativamente atenuado à administração simultânea de CBD (THC + CBD)". (SCHIER et. al. 2012).

A partir dos resultados apresentados no estudo citado acima, pesquisadores resolveram testar o CBD em voluntários saudáveis expostos a situação de falar em público, e medir os níveis de ansiedade a partir de uma escala de auto avaliação e os correlatos fisiológicos de ansiedade (frequência cardíaca, pressão arterial, condutância da pele). O CBD (300 mg), bem como as drogas ansiolíticas Diazepam (10 mg) e Ipsapirona (5 mg), administrado de modo duplo-cego, atenuou significativamente a ansiedade induzida pela situação de falar em público. Posteriormente foi feita uma avaliação, em um estudo duplo-cego, do efeito do CBD (400mg) no fluxo sanguíneo cerebral regional, medido a partir de um SPECT em pacientes saudáveis submetidos a situação de ansiedade. Mais uma vez foi possível provar os efeitos ansiolíticos do CBD comparados a pacientes que receberam apenas placebo.

A partir das revisões feitas por SCHIER et. al. (2012), foi possível concluir que os estudos apresentados provaram que o CBD é uma droga com grande potencial ansiolítico, e, por não apresentar efeitos psicoativos e não alterar a cognição, possui um perfil de segurança adequado, boa tolerabilidade, resultados positivos em testes com seres humanos e um amplo espectro de ações farmacológicas sendo possível ser utilizada na prática clínica. Apesar disto, as pesquisas clínicas com o CBD em humanos não passaram da fase II, com amostras reduzidas o que não permite definir doses adequadas, efeitos

adversos em curto e longo prazo, além da avaliação do potencial terapêutico nas diversas etnias no mundo.

Um estudo feito pela Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, em Portugal, concluiu que o uso do Δ 9-THC apresentou resultados inespecíficos para o tratamento da ansiedade, com efeitos indesejados como: aumento do sono REM, ansiedade e pânico. Segundo a universidade, o uso do CBD como ansiolítico não é totalmente eficaz e seguro, e não deve substituir os medicamentos utilizados hoje em dia, pois

“[...]não oferece qualquer vantagem sobre os fármacos já existentes. Este é um exemplo claro de que o uso da Cannabis pode não trazer maiores benefícios que os fármacos já utilizados neste tipo de doenças, nomeadamente, os novos medicamentos, antidepressivos como o Prozac, e ansiolíticos e hipnóticos, como o Valium e Temazepam.”⁴

CRIPPA et. al. (2010) estudou os efeitos do CBD em pacientes com distúrbios psiquiátricos em geral. Em relação aos efeitos ansiolíticos do CBD, foram feitos estudos em animais e humanos para avaliação do efeito terapêutico da droga. Os testes em animais apresentaram inicialmente resultados contraditórios, influenciados pela quantidade de CBD administrada. Os ratos foram submetidos ao teste de conflito e ao da ingestão de alimentos suprimida pela neofobia. Nesses testes não foi encontrado efeito ansiolítico do CBD com doses acima de 100mg/kg. ”⁵. Por outro lado, Zuardi e Karniol mostraram que o CBD (10mg/kg) diminuiu e o Δ 9 -THC (2mg/kg) aumentou a resposta emocional condicionada”. Outros estudos posteriores vieram reforçar o resultado obtido

posteriormente através de testes como testes de conflito em ratos privados de água, respostas comportamentais e cardiovasculares no paradigma de medo condicionado em ratos, teste do estresse por imobilização aguda, extinção de memória de medo condicionado e labirinto em cruz elevada em camundongos e ratos. Todos esses testes confirmaram o resultado obtido anteriormente e apresentaram uma curva de efeito em forma de “U” invertido, semelhante a apresentada pelos ansiolíticos encontrados comercialmente.

Esse estudo supracitado apresenta a tese de que “os efeitos ansiolíticos do CBD não parecem ser mediados pelos receptores benzodiazepínicos; por outro lado, este canabinoide interage com os receptores 5HT1A e esta interação parece estar envolvida em sua ação ansiolítica”.⁵

Já nos humanos, a administração aguda e crônica do CBD provou não ter qualquer efeito adverso, sendo considerada segura para fins terapêuticos em uma ampla faixa de dosagem. Esse estudo testou 24 pacientes com TAS (transtorno de ansiedade social) e comparou com pacientes saudáveis submetidos a uma situação de ansiedade, como falar em público. “Doze pacientes com TAS receberam CBD (600mg); outros 12, placebo, e o mesmo número de controles saudáveis realizou o teste sem receber nenhuma medicação.” Os pacientes com TAS que receberam o CBD não apresentaram diferenças significativas dos pacientes saudáveis (grupo controle), porém quando comparados aos pacientes com TAS que receberam o placebo, esses pacientes apresentaram “menores níveis de ansiedade nas fases antecipatória e de

performance do teste, além de menos sintomas somáticos e menos auto avaliação negativa.”⁵

Estudos mais recentes apresentados também por CRIPPA et. al. (2010), investigaram as alterações neurais dos efeitos ansiolíticos do CBD, a partir de SPECT em voluntários saudáveis. Esse experimento mostrou que, em relação ao placebo, “uma dose oral única de CBD é capaz de reduzir as medidas subjetivas de ansiedade sem aumentar sedação em pacientes com TAS, nunca tratados.” Foi possível observar também que houve uma redução da atividade no hipocampo, giro parahipocampal e giro temporal esquerdo e aumento de atividade no cíngulo posterior.

Todos esses resultados mostram que o CBD possui efeitos modulatórios das áreas límbicas e paralímbicas sendo similar aos efeitos dos ansiolíticos comerciais em pacientes com problemas psiquiátricos. Mais uma vez, a falta de uma pesquisa multicêntrica, com abrangência internacional, limita a indicação do uso do fármaco.

Uma pesquisa sobre o uso do CBD em indivíduos saudáveis (39), a fim de verificar a eficácia do uso do fármaco, além de definir a melhor forma da via de administração (via oral na forma de pó e dissolvidos em óleo).⁷ Os voluntários foram divididos em 3 grupos de forma aleatória. O grupo 1 recebeu CBD VO em pó, o grupo 2 recebeu CBD dissolvido em óleo e o grupo 3 (placebo) recebeu amido de milho. A concentração plasmática de canabidiol foi mensurada por cromatografia. Foram utilizadas medidas psicológicas tais como: escala analógica de humor, escala de identificação de ansiedade.

Foram, também, mensurados parâmetros vitais como pressão arterial e frequência cardíaca. Os Pesquisadores mostraram que a melhor via de administração se dá pela associação do CBD em mistura oleosa, com pico plasmático em 2 horas. Apesar da importância do achado, na pesquisa foram avaliados indivíduos saudáveis e de um mesmo local.

Conclusão

Diante do que foi exposto, percebe-se que, apesar de haver evidências do efeito ansiolítico do canabidiol, os estudos clínicos, até o momento, foram feitos com indivíduos saudáveis que se submeteram a uma situação que provocava estresse e ansiedade. A indefinição da dose terapêutica adequada, o desconhecimento do efeito do fármaco em indivíduos sabidamente doentes, além da falta de pesquisas multicêntricas com diferentes etnias e com um número amostral maior, inviabilizam o uso do CBD no tratamento dos transtornos de ansiedade. A substituição do tratamento clássico dos transtornos de ansiedade pelo uso dos derivados da *Cannabis sativa*, pode expor os pacientes a riscos não conhecidos, além de não garantir uma terapêutica eficaz.

Referências

1. Conselho Federal de Medicina (CFM) – Resolução CFM nº 2.113/2014 – Aprova uso compassivo de Canabidiol no tratamento de epilepsia da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. Diário Oficial da União (DOU), Seção I, p. 183, 2014.
2. Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in Humans – The Quest for Therapeutic Targets. *Pharmaceuticals*. 2012; 5(5):529-552.
3. Castillo ARGL, Recondo R, Asbahr FR, Manfro GG. Transtornos de ansiedade. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000; 22(2):20-23.
4. Ribeiro JAC. A Cannabis e suas aplicações terapêuticas. 2014. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2014.
5. Cippra JAS, Zuardi AW, Hallak JEC. Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry. *RBP Psychiatric*. 2010; 32(supl 1):556-566.
6. Schier ARM et al. Canabidiol, um componente da *Cannabis sativa*, como um ansiolítico. *RBP Psychiatric*. 2012; 34(supl 1):5.111-5.5.117.
7. Junior LCP. Avaliação da administração oral do canabidiol em voluntários sadios. 2013.86p. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.