

Os três meses de tratamento foram bem tolerados e não apresentaram efeitos adversos relevantes. Os autores concluíram que a administração oral de extratos de cannabis foi bem tolerada e capaz de melhorar o padrão comportamental em crianças com TEA³⁶³.

Em uma análise *post-hoc* subsequente do mesmo ECR, os autores avaliaram os distúrbios do sono pelo Questionário de Hábitos de Sono de Crianças (*Children's Sleep-Habit Questionnaire*, CSHQ). Embora esse estudo tenha constatado que o tratamento com canabinoides não foi superior ao placebo em todas as medidas de sono no CSHQ, as melhorias na pontuação total do CSHQ foram associadas a melhoras nos sintomas centrais do autismo, independentemente do tratamento³⁵⁸.

Resultados semelhantes foram obtidos em outro ECR por Barchel *et al.* (2019). Pacientes pediátricos com TEA receberam uma **formulação oral de cannabis com predominância de CBD**, na proporção de 20:1, por uma duração média de 66 dias. As doses médias utilizadas foram de **16 mg de CBD/kg (dose diária máxima de 600 mg de CBD)** e **0,8 mg de THC/kg (dose diária máxima de 40 mg de THC)**³²⁰.

Os resultados de um estudo observacional brasileiro publicado em 2019, que avaliou 18 pacientes com TEA submetidos ao uso compassivo de cannabis, também sugerem que o extrato oral de cannabis rico em CBD pode aliviar vários sintomas relacionados ao TEA e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores³²².

A dose inicial média nesse estudo brasileiro foi de ~ 2,90 mg/kg/dia de CBD, variando de acordo com a gravidade de cada caso (mínimo de 2,30 mg/kg/dia e máximo de 3,60 mg/dia). O ajuste da dose foi realizado com frequência durante os primeiros 30 dias e com mais cautela nos 150 dias seguintes³²². A **dose média de CBD administrada** até o final do estudo foi de **4,55 mg/kg/dia**, com um mínimo de 3,75 mg/kg/dia e um máximo de 6,45 mg/kg/dia. A **dose média de THC** no mesmo período foi de **0,06 mg/kg/dia**³²².

Outro estudo observacional interessante, realizado em 2021 nos EUA, investigou o impacto do tratamento com cannabis medicinal em uma série de possíveis biomarcadores sensíveis à cannabis, em um esforço para identificar as vias metabólicas envolvidas no efeito terapêutico da cannabis em crianças com TEA³⁶⁴.

Cada paciente teve um esquema de dosagem exclusivo determinado por sua resposta específica ao longo de pelo menos 1 ano de tratamento com uma quimiovariante predominante em **THC** (40% dos pacientes, faixa de dosagem de **0,05 a 50 mg por dose**) ou com uma quimiovariante predominante em **CBD** (60% das crianças, faixa de dosagem de **7,5 a 200 mg por dose**)³⁶⁴.

Após o tratamento com cannabis medicinal, 65 biomarcadores potenciais apresentaram uma mudança em direção aos valores encontrados no grupo de controle. Desses biomarcadores, 23 foram caracterizados como anti-inflamatórios, bioenergéticos, neurotransmissores, aminoácidos ou endocanabinoides, alguns dos quais já haviam sido associados a anormalidades comportamentais em crianças com TEA³⁶⁴.

Vale ressaltar que um ECR duplo-cego recente, realizado por Silva *et al.* (2022) no Brasil com 60 crianças com TEA mostrou que 12 semanas de tratamento com um extrato rico em CBD melhoraram significativamente a interação social, a ansiedade, a agitação psicomotora, o número de refeições por dia e a concentração. A dose inicial usada nesse estudo foi de 6 gotas diárias de um extrato de cannabis rico em CBD (proporção 9:1) a 5 mg/mL, aumentada em 2 gotas diárias duas vezes por semana, se necessário, até uma dose diária máxima de 70 gotas (cerca de **15 mg de CBD/dia**)³⁵⁹.

Assim, o estudo concluiu que o extrato de cannabis rico em CBD foi seguro, bem tolerado e eficaz para tratar um dos sintomas centrais do TEA, a interação social, bem como alguns quadros clínicos coexistentes.

Dado o papel fundamental do SEC durante o desenvolvimento embrionário do cérebro, a natureza do neurodesenvolvimento do TEA e o envolvimento do SEC em sua etiopatologia, tem havido preocupação acerca da possível relação entre a exposição pré-natal a canabinoides e a incidência pós-natal de TEA. Entretanto, as evidências clínicas disponíveis até o momento sugerem que o consumo de cannabis por mulheres grávidas não está significativamente associado ao aumento da incidência de TEA pós-natal^{365,366}.

Em conjunto, esses resultados indicam que a terapia à base de cannabis parece ser uma opção bem tolerada, segura e eficaz para aliviar os sintomas associados ao TEA, um distúrbio que atualmente carece de tratamento eficaz. As formulações de cannabis com predominância de CBD foram capazes, na maioria das vezes, de reduzir vários sintomas, como auto agressão, hiperatividade e distúrbios do sono, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e dos seus cuidadores.

Leitura adicional recomendada



Aran, A. *et al.* Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol. Autism* 12, 6 (2021).

Leitura adicional recomendada



Siani-Rose, M. *et al.* Cannabis-Responsive Biomarkers: A Pharmacometabolomics-Based Application to Evaluate the Impact of Medical Cannabis Treatment on Children with Autism Spectrum Disorder. *Cannabis Cannabinoid Res.* 8, 126–137 (2023).

7.7 Doenças psiquiátricas

Transtornos de ansiedade

CONTEXTUALIZAÇÃO

Os transtornos de ansiedade são as doenças mentais mais prevalentes no mundo, causando um enorme impacto na qualidade de vida das pessoas e elevados custos sociais. Esses transtornos tendem a ser crônicos e persistentes, geralmente duram mais de 6 meses e apresentam altos índices de comorbidade com outros transtornos neuropsiquiátricos^{367,368}.

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), os transtornos de ansiedade compartilham características de medo e ansiedade excessivos. O medo é a resposta emocional à ameaça iminente real ou percebida, enquanto a ansiedade é uma resposta emocional de antecipação do futuro de situações potencialmente ameaçadoras ou estressantes, causando sintomas afetivos, somáticos, comportamentais e cognitivos negativos³⁶⁷.

O medo e a ansiedade persistentes levam a distúrbios comportamentais mal-adaptativos e a várias deficiências funcionais. A condição é frequentemente associada à diminuição da sensação de bem-estar, a relacionamentos pessoais e profissionais disfuncionais, ao aumento das taxas de desemprego e ao aumento do risco de suicídio³⁶⁹.

Os transtornos de ansiedade incluem o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), a fobia social, as fobias específicas, o transtorno do pânico e a agorafobia. O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) não são mais classificados como transtornos de ansiedade de acordo com o DSM. No entanto, ambos se manifestam por ansiedade excessiva e compartilham sintomas comuns aos transtornos de ansiedade³⁶⁹.

Atualmente, os principais tratamentos farmacológicos para os transtornos de ansiedade incluem inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da

recaptação de serotonina-norepinefrina, inibidores da monoamina oxidase, antidepressivos tricíclicos, agonistas parciais dos receptores de serotonina 5-HT_{1A} e benzodiazepínicos³⁷⁰. Essas farmacoterapias tendem a apresentar baixa eficácia e muitos efeitos adversos. **Apenas 40–60% dos pacientes melhoram e a maioria não consegue alcançar a remissão completa da doença**^{368,371}. Portanto, há uma necessidade grande e urgente de desenvolver novas abordagens terapêuticas para os transtornos de ansiedade.

Vale a pena mencionar a recente e crescente atenção recebida pela terapia assistida por drogas psicodélicas no contexto da ansiedade, depressão e outros transtornos neuropsiquiátricos. As drogas psicodélicas mais estudadas incluem a psilocibina, a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e a cetamina. As drogas psicodélicas, apesar das grandes diferenças em sua farmacologia, convergem em um aumento da atividade da neurotransmissão serotoninérgica, mediada principalmente pela ativação dos receptores de serotonina 5-HT_{2A}. Evidências em rápida expansão sugerem que essas drogas também podem desempenhar um papel importante no futuro tratamento farmacológico e psicológico dos transtornos de ansiedade^{372–374}.

O SISTEMA ENDOCANABINOIDE NOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Os endocanabinoides estão entre os neurotransmissores mais amplamente distribuídos no sistema nervoso central e têm uma função neuromoduladora essencial na interação com outros neurotransmissores e sistemas neuro-hormonais^{375,376}.

Há dados suficientes na literatura que sugerem uma função central do SEC na regulação do funcionamento cognitivo-comportamental^{377–379}, incluindo regulação emocional, comportamento motivacional e funções cognitivas, indicando um potencial terapêutico relevante em doenças neuropsiquiátricas^{377–379}. Os receptores canabinoides, os endocanabinoides e suas enzimas metabólicas tornam-se, portanto, biomarcadores em potencial para melhorar o diagnóstico e o manejo terapêutico de distúrbios neuropsiquiátricos diversos^{380,381}.

Diversos estudos pré-clínicos e clínicos demonstram o envolvimento próximo dos receptores canabinoides CB1 na regulação do estresse e no desenvolvimento de transtornos de humor, como ansiedade, depressão, transtorno bipolar afetivo e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), bem como na etiopatogênese da esquizofrenia, no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e nos transtornos alimentares (anorexia e bulimia nervosa)^{336,377,378,380–382}.

A interrupção da sinalização do SEC na amígdala contribui para a ansiedade induzida pelo estresse^{383,384}. A redução dos níveis séricos de endocanabinoides afeta negativamente o estado emocional de modelos animais, resultando em maior ansiedade, estresse e respostas ao medo³⁸⁵. Diferentes estudos observaram que a elevação seletiva da anandamida poderia induzir mudanças plásticas na sensação de medo, aparentemente mediada por receptores CB1 em neurônios glutamatérgicos^{383,384}.

Existe uma mutação humana comum no gene FAAH (C385A; rs324420), a principal enzima responsável pela degradação da anandamida, e também do 2-AG em menor grau, que resulta em uma notória hipofunção da enzima e um consequente aumento nos níveis séricos de endocanabinoides e outros mediadores lipídicos relacionados. Evidências provenientes de modelos animais e humanos mostraram que essa mutação aumenta seletivamente a conectividade fronto-amígdala e o aprendizado da extinção do medo, diminuindo, assim, os comportamentos semelhantes à ansiedade e confirmando o papel central do SEC no controle das respostas ao estresse e à ansiedade^{386,387}.

Não obstante, é importante mencionar que o resultado funcional da hipoatividade da FAAH depende em muito de fatores ambientais, como a ocorrência de traumas no início da vida, o que aponta para o envolvimento fundamental do SEC para o desenvolvimento adequado dos circuitos neuronais e da função cerebral. Em um estudo realizado na Hungria com 858 indivíduos, os

autores descreveram uma associação significativa de ansiedade e depressão em portadores do alelo FAAH mutado somente quando os indivíduos tinham pontuações altas no Questionário de Adversidade Infantil (*Childhood Health Assessment, CHA*), usado para avaliar traumas no início da vida. Assim, os portadores dessa mutação no gene da enzima FAAH podem apresentar resultados opostos, dependendo de fatores ambientais coexistentes, como trauma na infância, tornando os indivíduos mais resistentes ou mais vulneráveis à ansiedade e à depressão³⁸⁸.

Portanto, a modulação da sinalização da anandamida é um alvo terapêutico promissor para o tratamento das doenças psiquiátricas relacionadas ao estresse e à ansiedade^{389,390}. Estudos também demonstraram que o endocanabinoide 2-AG tem um envolvimento importante na regulação emocional relacionada a vários mecanismos, como o controle da atividade dos neurônios glutamatérgicos do hipocampo ou do estado neuroinflamatório³⁹¹⁻³⁹³.

Curiosamente, as evidências pré-clínicas sugerem que os efeitos ansiolíticos causados pelo aumento da sinalização da anandamida e do 2-AG podem ser mediados por sua ação em diferentes receptores canabinoides. Assim, a anandamida atuaria principalmente por meio dos receptores CB1 para controlar o medo e a ansiedade, provavelmente controlando a função e a conectividade da amígdala e da hipófise, enquanto o 2-AG atuaria preferencialmente através dos receptores CB2, modulando o estado neuroinflamatório para controlar as respostas semelhantes à ansiedade³⁹¹⁻³⁹⁴.

Nesse sentido, há também um interesse crescente na promissora ação ansiolítica associada à inibição da degradação do 2-AG por meio do bloqueio da enzima MAGL³⁹¹⁻³⁹³.

O receptor canabinoide CB2 também está ganhando atenção no contexto de distúrbios emocionais e cognitivos devido ao seu controle na neuroinflamação e na neurogênese adulta. O CB2 exerce uma importante função imunomoduladora ao atuar em

células gliais, como astrócitos e microglia, e regular a neurogênese devido a sua capacidade de controlar a proliferação de células-tronco neurais localizadas em nichos neurogênicos do cérebro adulto³⁹⁵. Portanto, não é surpreendente que as variações genéticas disfuncionais do gene CB2 também interajam com o trauma no início da vida para aumentar os fenótipos de ansiedade e de depressão em humanos, provavelmente provocados por uma menor inibição da neuroinflamação e da hiperatividade do eixo hipotálamico-pituitário-adrenal (HPA)³⁹⁶.

Por um lado, a planta da cannabis tem sido amplamente documentada para uso no alívio da ansiedade. Por outro lado, muitos estudos também demonstraram que o uso da planta pode produzir sensações de ansiedade, pânico, paranoia e psicose³⁹⁷. O Δ^9 -THC tem sido associado a respostas ansiogênicas, enquanto a atividade ansiolítica tem sido erroneamente atribuída de forma exclusiva ao canabidiol (CBD)³⁹⁷.

Entretanto, **os efeitos potencialmente ansiogênicos do Δ^9 -THC são amplamente dependentes da dose e fazem parte do perfil de efeitos bifásicos dos fitocannabinoides**³⁹⁷. Embora os mecanismos subjacentes sejam complexos, vale a pena observar que os receptores canabinoides são expressos por várias populações neuronais, que apresentam sensibilidades diferentes aos agonistas canabinoides e controlam processos funcionais distintos³⁹⁸. Consequentemente, doses baixas ou altas de THC podem envolver diferentes grupos de receptores CB1, resultando em manifestações comportamentais opostas. **De fato, efeitos ansiogênicos podem ocorrer em altas doses de THC ou após o bloqueio do receptor CB1**^{380,399}, enquanto baixas doses de THC geralmente provocam respostas ansiolíticas e são capazes de modular o estado de ansiedade e de humor⁴⁰⁰⁻⁴⁰⁴.

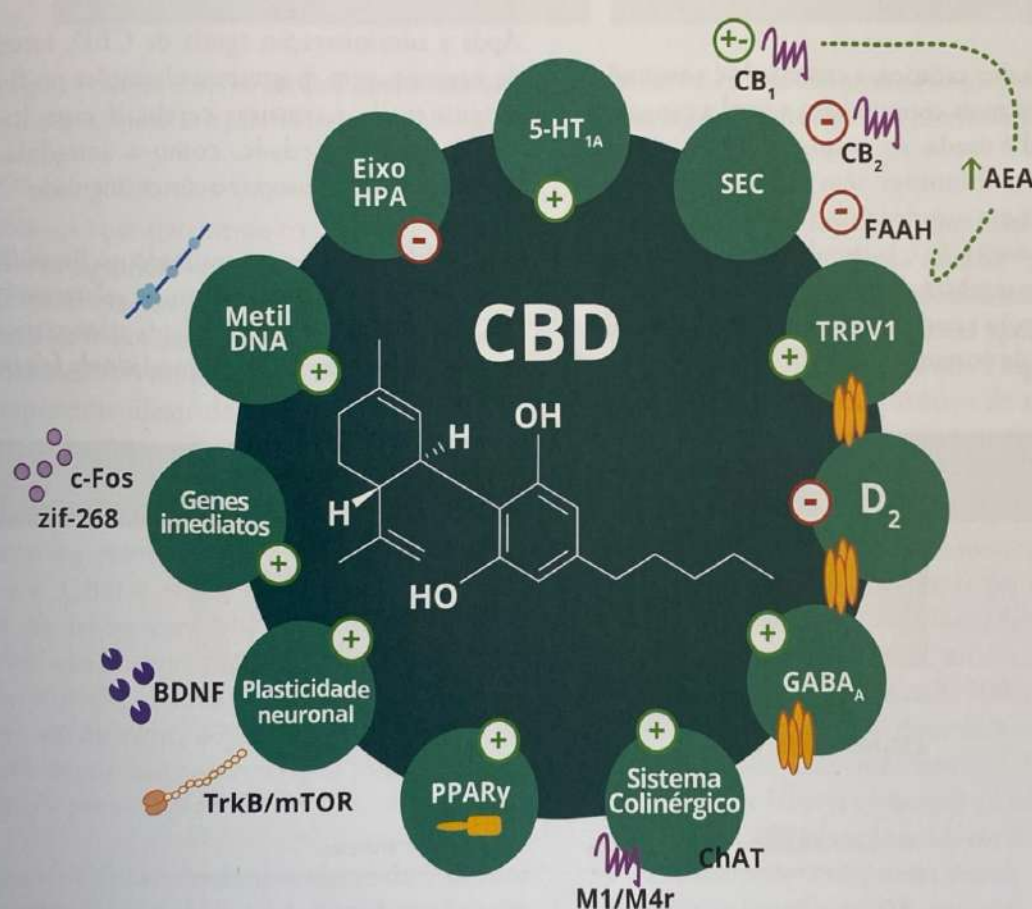
O CBD apresenta múltiplos de alvos moleculares, atuando em cerca de 65 locais diferentes, incluindo receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, receptores GPR55, receptores opioides δ e μ , TRPV1, entre outros^{405,406}. Isso dificulta a identificação dos mecanismos neurobiológicos pelos quais

o CBD modula os efeitos comportamentais. Entretanto, os dados acumulados sugerem que alguns alvos, como os receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} , parecem desempenhar um papel mais relevante do que outros na ação ansiolítica dessa molécula⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹.

As ações do CBD no eixo HPA, nos níveis séricos de anandamida (por meio da inibição de FAAH), sobre os receptores GABAérgicos ou dopaminérgicos D_2 , no controle da

neuroinflamação por meio dos receptores $\text{PPAR}\gamma$ nucleares e na regulação da neurogênese também podem desempenhar um papel importante nos efeitos ansiolíticos do CBD⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹.

Uma melhor compreensão das conexões funcionais do SEC com outros neurotransmissores e sistemas neuro-hormonais é essencial para entender o papel dos componentes desse sistema como possíveis biomarcadores e alvos farmacológicos nos distúrbios neuropsiquiátricos.



Representação esquemática dos principais mecanismos sugeridos para os efeitos ansiolíticos, antidepressivos e antipsicóticos do CBD. Abreviações: AEA, anandamida; 5-HT_{1A} , receptor de serotonina $1A$; BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; CB_1 , receptor de canabinoide 1; CB_2 , receptor de canabinoide 2; ChAT, colina acetiltransferase; D_2 , receptor de dopamina D_2 ; DNA metil, metilação do DNA; SEC, sistema endocanabinoide; FAAH, amida hidrolase de ácido graxo; HPA, eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal; $M1/M4r$, receptores muscarínicos 1 e 4; $\text{PPAR}\gamma$, receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma; TrkB/mTOR , receptor de tropomiosina quinase B/alvo mamífero da rapamicina; TRPV1, receptor de potencial transitório vaniloide tipo 1; $c\text{-Fos}$ e zif-268 , genes precoces imediatos. Adaptado de García-Gutiérrez *et al.* (2020)⁴⁰⁷.

QUE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS TEMOS ATÉ O MOMENTO?

Mais de 140 estudos examinaram diretamente o papel do SEC e os efeitos dos derivados de canabinoides no contexto dos transtornos de ansiedade, incluindo pelo menos 34 ensaios clínicos, dezenove dos quais são ECRs duplo-cegos.

A literatura disponível atualmente confirma que os endocanabinoides, os canabinoides sintéticos e os fitocanabinoides modulam o estado de humor e as bases fisiopatológicas relevantes dos transtornos de ansiedade.

Depois da dor crônica, a ansiedade é a segunda a condição mais comum para a qual a cannabis medicinal é usada. As propriedades ansiolíticas dos fitocanabinoides têm sido amplamente exploradas em estudos pré-clínicos^{369,408,410-412} e, em relação ao CBD, os resultados sugerem que seus efeitos também dependem da dose e da via de administração e podem variar em situações agudas e crônicas de estresse e ansiedade⁴⁰⁷.

Os primeiros ensaios clínicos que avaliaram o uso do CBD no tratamento da ansiedade foram realizados na década de 1980^{413,414}. Desde então, vários estudos em voluntários saudáveis e indivíduos com fobia social demonstraram que o CBD tem efeitos ansiolíticos em humanos⁴¹⁵⁻⁴¹⁸. Nesses indivíduos, verificou-se que **uma dose única de 400 ou 600 mg de CBD isolado** reduziu significativamente os sintomas subjetivos de ansiedade e o comprometimento cognitivo associado ao desconforto no desempenho da fala em público^{417,418}.

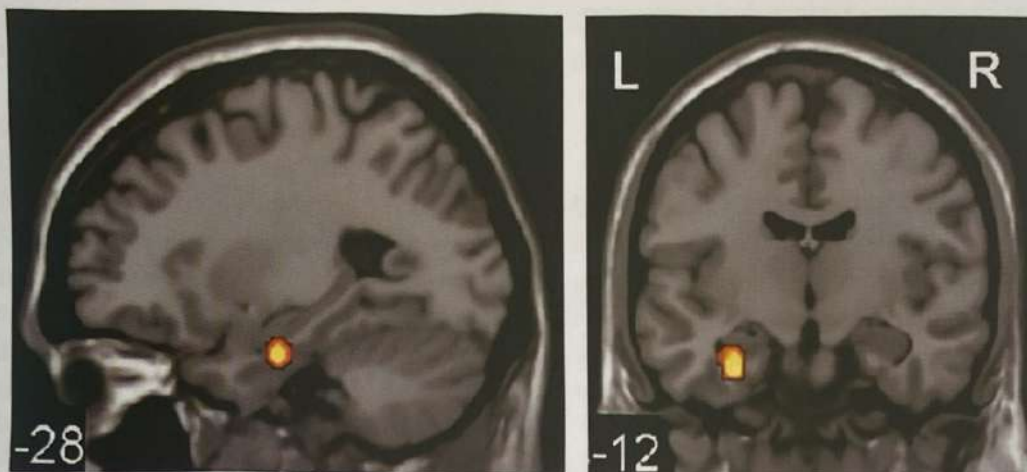
Após a administração aguda de CBD, estudos de neuroimagem mostraram alterações no fluxo sanguíneo de estruturas cerebrais específicas associadas à ansiedade, como a amígdala, o hipotálamo, o hipocampo e o córtex cingulado^{417,418}.

Em um ECR duplo-cego realizado no Brasil com 57 indivíduos saudáveis, os autores relataram que o CBD apresentou uma curva de dose-resposta em forma de U em um teste simulado de falar em

Painel de Pesquisas em Transtornos de Ansiedade

141 Estudos primários	390 Estudos relacionados	531 Total de estudos
Estudos Clínicos		Estudos Pré-Clínicos
3 Revisões sistemáticas / Metanálises	58 Revisões / Metanálises	
19 ECRs duplo-cegos	45 Estudos em animais	
15 Outros ensaios clínicos	1 Pesquisas laboratoriais	

Produzido por [cannakeys.com] e atualizado pela equipe científica da WeCann até julho de 2023.



Crippa e colegas observaram uma diminuição na ansiedade subjetiva e mudanças no fluxo sanguíneo cerebral nas áreas límbicas e paralímbicas após a administração de 400 mg de CBD em pessoas com fobia social⁴¹⁹.

público. O pré-tratamento com 300 mg de CBD reduziu significativamente a ansiedade durante o teste, enquanto uma dose menor de 150 mg e uma dose maior de 600 mg foram estatisticamente indistinguíveis do placebo⁴¹⁶. Portanto, as doses terapêuticas ideais devem ser cuidadosamente determinadas antes de serem aplicadas na prática clínica.

Diversos estudos retrospectivos concluíram que o CBD é eficaz no alívio dos sintomas em pacientes com diferentes transtornos de ansiedade. É importante observar que esses estudos examinaram diferentes doses de CBD (25-75 mg/dia), em diferentes populações de pacientes e em combinação com outras terapias farmacológicas, além de psicoterapia^{369,420-422}.

Uma série de casos avaliou os efeitos do CBD nos sintomas de ansiedade e nos distúrbios do sono em 103 pacientes adultos. Escores de ansiedade diminuíram em 79,2% no primeiro mês e permaneceram baixos durante todo o estudo. Os escores de sono melhoraram no primeiro mês em 48 pacientes (66,7%), mas variaram durante o acompanhamento⁴²¹. A maioria dos pacientes recebeu 25 mg de CBD/dia em forma de cápsula. Quando as queixas de ansiedade eram

predominantes, a dose era administrada todas as manhãs após o café da manhã⁴²¹. Caso as queixas de sono fossem predominantes, a dose era administrada todas as noites após o jantar. Alguns pacientes receberam 50 ou 75 mg de CBD/dia. Um paciente com histórico de transtorno esquizoafetivo recebeu uma dose maior de CBD, ajustada gradualmente para 175 mg/dia⁴²¹.

Atualmente, três estudos clínicos estão em andamento para investigar o potencial do tratamento de derivados canabinoides na ansiedade. Van der Flier *et al.* estão examinando os efeitos de uma dose semanal de 300 mg de CBD administrada por via oral durante 8 semanas em indivíduos com diferentes fobias⁴²³. Um estudo clínico de fase III está explorando o uso de 200 a 800 mg de CBD administrados em cápsulas para o tratamento de TAG, fobia social, transtorno do pânico e agorafobia⁴²⁴. E um ensaio clínico de fase 2 está examinando os efeitos de uma tintura sublingual de CBD (10 mg de CBD/mL), 10 mg de CBD 3x/dia, durante 4 semanas, em pacientes diagnosticados com transtorno de ansiedade⁴²⁵.

Um ECR aberto mostrou que 300 mg de CBD (150 mg duas vezes por dia) durante um mês foi efetivo em reduzir a exaustão emocional e os

sintomas de esgotamento entre os profissionais de saúde da linha de frente que trabalham com pacientes com COVID-19⁴²⁶.

Outro ECR duplo-cego recente, publicado por Kwee *et al.* (2022), examinou a eficácia do CBD como terapia adjuvante em pacientes refratários com transtorno de ansiedade social e transtorno do pânico com agorafobia. No entanto, os autores descobriram que a administração oral de **300 mg de CBD/dia** não melhorou o resultado do tratamento em comparação com o placebo⁴²⁷.

Vale a pena mencionar o importante efeito placebo associado aos estudos com canabinoides em geral e com o CBD em particular. Como os resultados do ECR de Spinella TC *et al.* (2021) elegantemente demonstraram, a expectativa de uso do CBD por si só afeta várias respostas subjetivas e fisiológicas⁴²⁸. Os participantes do estudo sempre receberam o mesmo óleo de semente de cânhamo sem CBD por via sublingual, seguido de várias medidas psicológicas e fisiológicas. Entretanto, em uma sessão, eles foram informados de que o óleo continha CBD e, na outra, de que não continha. Quando os participantes foram informados de que o óleo continha CBD, a frequência cardíaca e a sudorese aumentaram, e os indivíduos que, antes do teste, manifestaram uma forte crença sobre as propriedades ansiolíticas do CBD, relataram níveis de ansiedade reduzidos, sem receber de fato o CBD. **É importante ressaltar que a expectativa do uso de CBD influenciou os efeitos ansiolíticos do CBD nos indivíduos que acreditavam anteriormente que ele era útil para tratar a ansiedade, destacando a necessidade de avaliar as expectativas associadas ao CBD em futuros ensaios clínicos**⁴²⁸.

As propriedades ansiolíticas do THC também já foram exploradas⁴²⁹. Esse fitocanabinoide apresenta efeitos profundos sobre o humor e, em doses baixas, tem o potencial de modular o estado ansioso^{400,401,403,430-432}. No entanto, ainda não dispomos de estudos clínicos metodologicamente qualificados que tenham gerado dados sobre a dosagem e a via de administração mais adequada

para o uso desse fitocanabinoide no tratamento de transtornos de ansiedade⁴⁰¹.

Um ECR duplo-cego investigou a segurança e a eficácia do análogo sintético do THC, a nabilona, no tratamento da ansiedade. Vinte e cinco pacientes que sofriam de ansiedade grave receberam um mínimo de **1 mg de nabilona 2x/dia**, com incrementos de doses pelos pesquisadores, sem exceder 10 mg por dia, durante 28 dias. Os resultados do estudo mostraram uma melhora significativa na ansiedade no grupo da nabilona em comparação com o grupo placebo, com efeitos colaterais leves, como boca seca, olhos secos e sonolência⁴⁰¹.

Adicionalmente, evidências do mundo real (*real world evidence*, RWE) recentemente coletadas de programas de cannabis medicinal implementados no Reino Unido e no Canadá apontam para a segurança e a eficácia de vários produtos de cannabis no tratamento dos transtornos de ansiedade. De fato, alguns desses estudos observacionais evidenciam a maior eficácia da cannabis contendo maiores concentrações de THC na melhora da ansiedade, em comparação com as quimiovariantes tipo III, com alto teor de CBD e baixo teor de THC⁴³³⁻⁴³⁵.

Com relação aos terpenos, existe uma extensa pesquisa clínica demonstrando os efeitos ansiolíticos fisiológicos da administração oral de **silexan, um óleo essencial de lavanda enriquecido com linalol**⁴³⁶⁻⁴³⁸.

Conjuntamente, as evidências pré-clínicas e clínicas existentes evidenciam o potencial terapêutico da cannabis nos transtornos de ansiedade, com um perfil positivo de risco-benefício^{400,401,403,430-432}.

Embora esses achados sejam promissores, são necessárias pesquisas futuras para determinar a eficácia de diferentes canabinoides em cada transtorno de ansiedade, estabelecer a via de administração mais eficaz e a dosagem mais apropriada, sem causar respostas ansiogênicas como efeitos adversos^{397,407,439}.

Leitura adicional recomendada



Linares, I. M. *et al.* Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Braz. J. Psychiatry* 41, 9–14 (2019).

Leitura adicional recomendada



Crippa, J. A. S. *et al.* Efficacy and Safety of Cannabidiol Plus Standard Care vs Standard Care Alone for the Treatment of Emotional Exhaustion and Burnout Among Frontline Health Care Workers During the COVID-19 Pandemic: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open* 4, e2120603 (2021).

Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)

CONTEXTUALIZAÇÃO

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é uma condição neuropsiquiátrica desencadeada pelo sofrimento ou testemunho de um evento muito estressante, assustador ou aterrorizante. A maioria das pessoas que passa por esse tipo de evento traumático tem dificuldades temporárias para lidar com os sentimentos e outros sintomas; no entanto, com o tempo e com os cuidados adequados de saúde mental, há uma tendência a melhorar. Contrariamente, quando os sintomas permanecem, ou até pioram, e duram meses e anos, interferindo drasticamente nas atividades cotidianas, essas pessoas estão suscetíveis a serem diagnosticadas com TEPT. Apesar da alta incidência de exposições traumáticas em todo o mundo, estima-se que apenas 0,7–1,1% dos indivíduos desenvolvam o transtorno de estresse pós-traumático⁴⁴⁰.

Os sintomas de TEPT podem surgir algumas semanas após o evento traumático ou até mesmo anos depois. Os sintomas podem variar de uma pessoa para outra, mas normalmente envolvem ansiedade grave, flashbacks, sentimentos de irritabilidade, culpa avassaladora, isolamento social e, com muita frequência, os pacientes têm problemas de sono, com pesadelos recorrentes. A sintomatologia afeta profundamente as relações sociais e profissionais do paciente, interferindo assim, em muitos aspectos de sua qualidade de vida.

O tratamento atual para o TEPT envolve suporte psicológico, como a terapia cognitivo-comportamental focada no trauma e na dessensibilização e reproprocessamento do movimento ocular (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*, EMDR). O tratamento farmacológico do TEPT baseia-se preferencialmente em antidepressivos como a paroxetina e a sertralina, que, além dos conhecidos efeitos adversos (visão embaçada, sensação de náuseas, constipação ou diarreia, redução da libido), apresentam sintomas de abstinência, como distúrbios do sono, sonhos intensos, ansiedade e irritabilidade. Além disso, as taxas de resposta e remissão com esses medicamentos são baixas, de modo que diversas outras intervenções farmacológicas são frequentemente tentadas. Os pacientes com TEPT geralmente também recebem prescrição de medicamentos ansiolíticos, como benzodiazepínicos, para promover o sono⁴⁴¹.

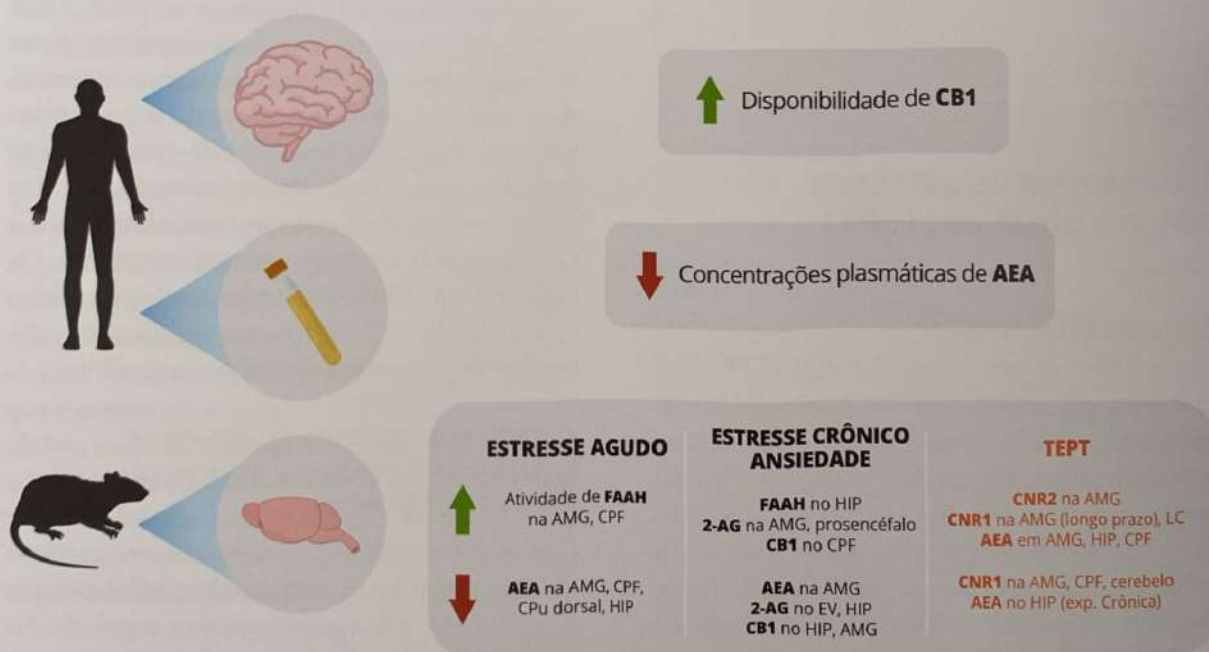
O SISTEMA ENDOCANABINOIDE NO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

Conforme explicado anteriormente, existem diversos mecanismos moleculares e celulares que fazem do SEC um agente central na regulação do estresse e da ansiedade, do sono e de outras respostas cognitivas e comportamentais, apresentando uma importante contribuição na fisiopatologia do TEPT^{442–445}. Além disso, evidências recentes apontam para uma comunicação cruzada entre epigenética e SEC, que desempenha um papel chave no enfrentamento do estresse por meio do controle da homeostase na expressão gênica⁴⁴⁶.

Vale ressaltar que, há duas décadas, um estudo fundamental descreveu o papel principal dos receptores canabinoides CB1 para a extinção adequada de memórias aversivas, um mecanismo que foi posteriormente mais investigado^{447,448}. A formação de memórias aversivas aberrantes e duradouras está no centro da fisiopatologia do TEPT e, dado o envolvimento fundamental do SEC na formação de memórias aversivas e seu processamento cognitivo e emocional, a ativação farmacológica dos receptores canabinoides com fitocannabinoides como o THC constitui uma possibilidade terapêutica promissora. Além disso, o THC e outros canabinoides não-psicotomiméticos, como o CBD, apresentam um potencial promissor para tratar outros sintomas associados ao TEPT, como ansiedade grave, sintomas psicóticos, distúrbios do sono, e capacidade geral do paciente de lidar com o trauma^{449,450}.

Evidências clínicas sugerem uma associação entre a redução do tônus do SEC e a ocorrência de TEPT. Os níveis plasmáticos do endocanabinoide 2-AG estavam reduzidos em indivíduos com TEPT após a exposição aos ataques terroristas de 11 de setembro no World Trade Center. Essa redução foi significativa mesmo após o controle de outras variáveis, como gênero, exposição ao estresse, depressão ou uso de álcool. Na mesma coorte, os níveis séricos de anandamida se correlacionaram positivamente com os níveis de cortisol e foram negativamente associados ao grau de sintomas intrusivos. Esses resultados apontam para um envolvimento do SEC na etiopatologia do TEPT⁴⁵¹.

Em consonância, portadores humanos do polimorfismo C385A no gene FAAH, que torna a enzima hipoativa com o correspondente aumento dos níveis de anandamida, apresentaram respostas subjetivas de ansiedade reduzidas e menor



Principais achados sobre as alterações dos componentes do SEC em modelos animais e pacientes com ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático. Abreviações: 2-AG, 2-araquidonoilglicerol; AEA, anandamida; AMG, amígdala; CB1: receptor canabinoide 1; *CNR1*, gene que codifica o receptor CB1; *CNR2*, gene que codifica o receptor CB2; CPu, putâmen caudado; FAAH, amida hidrolase de ácidos graxos; HIP, hipocampo; CPF, córtex pré-frontal; EV, estriado ventral; LC, *locus coeruleus*. Adaptado de Navarro *et al.* (2022)⁴⁵⁷.

gravidade dos sintomas clínicos de TEPT em um desafio de estresse controlado^{452,453}.

Estudos clínicos constataram que uma curta sessão de exercícios aeróbicos aumentou os níveis plasmáticos de anandamida tanto em indivíduos diagnosticados com TEPT quanto em controles saudáveis, levando a uma melhora dos estados de humor e à redução da dor em ambos os grupos. No entanto, a magnitude da produção de endocanabinoides dependente do exercício foi significativamente menor no grupo com TEPT, no qual os níveis de 2-AG não foram aumentados, sugerindo que pacientes com TEPT apresentam uma resposta endocanabinoide mais atenuada ao exercício^{454,455}. Um ECR subsequente constatou que o exercício aeróbico, realizado durante a consolidação do aprendizado da extinção do medo, aumentou os níveis de anandamida e de BDNF e reduziu a expectativa de ameaça em um teste de recordação da extinção em mulheres com TEPT⁴⁵⁶.

QUE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS TEMOS ATÉ O MOMENTO?

Até julho de 2023, 59 estudos investigaram diretamente o papel do SEC ou o uso de derivados canabinoides no contexto do TEPT, incluindo 23 ensaios clínicos, dez dos quais foram ECRs duplo-cegos com resultados preliminares promissores^{426,427,456,458-464}.

A primeira evidência clínica do benefício do uso de canabinoides para o tratamento de TEPT remonta a 2009, quando um estudo clínico aberto realizado no Canadá avaliou o efeito da nabilona em pesadelos resistentes ao tratamento, em pacientes diagnosticados com TEPT. Doses entre **0,5 mg e 6 mg de nabilona**, tituladas até o máximo tolerado se não fosse alcançado o controle eficaz dos pesadelos, reduziram significativamente ou aboliram os pesadelos em 72% dos pacientes que receberam nabilona. Alguns pacientes também relataram melhora no tempo de sono, na qualidade do sono e na redução dos *flashbacks*⁴⁶⁵.

Painel de Pesquisas em Transtorno de Estresse Pós-Traumático

67 Estudos primários		76 Estudos relacionados	143 Total de estudos
Estudos Clínicos		Estudos Pré-Clínicos	
2 Revisões sistemáticas / Metanálises		30 Revisões / Metanálises	
10 ECRs duplo-cegos		12 Estudos em animais	
13 Outros ensaios clínicos		0 Pesquisas laboratoriais	

Produzido por [cannakeys.com] e atualizado pela equipe científica da WeCann até julho de 2023.

Um ECR subsequente, duplo-cego e cruzado, confirmou ainda mais a eficácia da nabilona para tratar o TEPT em militares canadenses. Doses de **nabilona** variando de **0,5 mg a 3 mg**, tituladas até a dose eficaz, foram capazes de reduzir os pesadelos, e a Impressão Clínica Global de Mudança (CGI-C) melhorou significativamente em 50% dos indivíduos que receberam nabilona e somente em 11% dos que receberam placebo⁴⁶⁶.

Em um estudo observacional realizado com 80 pacientes inscritos no Programa de Cannabis Medicinal do Novo México de 2009 a 2011, os dados psicométricos retrospectivos mostraram uma redução de mais de 75% na avaliação clínica dos sintomas de TEPT entre os pacientes que usavam cannabis em comparação com os que não usavam⁴⁶⁷.

Em 2014, outro ensaio clínico aberto investigou o THC oral como terapia adjuvante para TEPT resistente ao tratamento. Os resultados mostraram que o tratamento adicional com **5 mg de THC 2x/dia** melhorou significativamente a gravidade global dos sintomas, a qualidade do sono, a frequência de pesadelos e os sintomas de hiperexcitação do TEPT⁴⁶⁸.

Em uma série de casos de 11 pacientes adultos com TEPT, os pesquisadores concluíram que a coadministração oral de CBD, juntamente com medicamentos alopáticos previamente em uso, foi associada a uma redução nos sintomas de ansiedade em 91% dos pacientes. A dose média total foi de **48,64 mg CBD/dia** durante o estudo de 8 semanas⁴²⁰.

Outro ECR cruzado e duplo-cego avaliou a possível eficácia do tratamento de três semanas com três variedades de **cannabis fumada (quimiovariantes tipos I, II e III)** em veteranos militares dos EUA com TEPT. Esse estudo demonstrou a segurança de todos os tratamentos e a melhora significativa dos sintomas de TEPT; no entanto, nenhum tratamento ativo foi capaz de superar estatisticamente o placebo nesse estudo de curto prazo com a cannabis fumada⁴⁶³.

Interessantemente, Rabinak *et al.* (2021) realizaram um ECR duplo-cego para investigar os efeitos de uma dose aguda e baixa de THC nas respostas cortico-límbicas à ameaça em adultos saudáveis não expostos a trauma (25 indivíduos), adultos expostos a trauma sem diagnóstico de TEPT (27 indivíduos) e adultos expostos a trauma com diagnóstico de TEPT (19 pacientes). Os resultados do estudo mostraram que, em indivíduos adultos com TEPT, **doses baixas de THC (7,5 mg)** diminuíram a reatividade da amígdala relacionada à ameaça, enquanto aumentaram a ativação do córtex pré-frontal medial durante a ameaça e aumentaram o acoplamento funcional entre essas áreas cerebrais, demonstrando utilidade terapêutica promissora nesse contexto clínico⁴⁶⁴.

Em um recente ECR duplo-cego, Pacitto *et al.* (2022) investigaram os efeitos de uma dose baixa e aguda de THC na atividade corticolímbica e no processamento emocional em indivíduos com e sem TEPT⁴⁶⁰. Os indivíduos realizaram uma tarefa de regulação emocional durante realização de ressonância magnética funcional (fMRI) duas horas após terem recebido uma cápsula contendo **7,5 mg de THC (dronabinol)** ou placebo. O tratamento com THC, mas não com placebo, foi capaz de reduzir o afeto negativo durante a reavaliação e aumentar a ativação do córtex pré-frontal dorsomedial e do cerebelo em resposta a imagens neutras. Adicionalmente, no grupo com TEPT, houve menor ativação no giro angular, em comparação com o grupo de controle exposto ao trauma, um efeito que foi resgatado pelo tratamento com THC. Assim, os autores concluíram que o THC pode ser um complemento benéfico da terapia de reavaliação cognitiva do tratamento de pacientes com TEPT⁴⁶⁰.

Foram publicados dois estudos recentes do mesmo ECR duplo-cego realizado no Brasil por Bolsoni *et al.* (2022a, 2022b) que avaliaram se a administração de CBD antes de recordar o evento traumático amenizava a ansiedade em pacientes diagnosticados com TEPT. Os resultados mostraram que o efeito benéfico do CBD nesse contexto dependia da

natureza do evento traumático, trauma de origem sexual versus trauma não sexual. A administração oral de **300 mg de CBD** reduziu significativamente o comprometimento cognitivo e a ansiedade somente em pacientes com TEPT do grupo de trauma de origem não sexual, enquanto a ansiedade e o comprometimento cognitivo foram equivalentes entre os grupos CBD e placebo quando o trauma foi de origem sexual⁴⁶¹.

Além dos ECRs mencionados acima, vários estudos observacionais evidenciam ainda mais a segurança e a eficácia a longo prazo da cannabis medicinal para o tratamento da maioria dos sintomas clínicos de TEPT e para a melhora significativa da qualidade de vida desses pacientes⁴⁶⁹⁻⁴⁷².

Por fim, vale a pena mencionar a possível eficácia da psicoterapia assistida com cannabis para tratar casos complexos e dissociativos de TEPT. Conforme descrito em um relato de caso recente (2023), 10 sessões de psicoterapia assistida com cannabis durante 5 meses conseguiram reduzir em 98,5% a dissociação patológica de uma mulher de 28 anos de idade que, após a intervenção, não mais preenchia os critérios para TEPT⁴⁷³.

Leitura adicional recomendada



Rabinak, C. A. *et al.*
Cannabinoid modulation of corticolimbic activation to threat in trauma-exposed adults: a preliminary study. *Psychopharmacology (Berl.)* 237, 1813–1826 (2020).

Depressão

CONTEXTUALIZAÇÃO

A depressão ou transtorno depressivo maior (TDM) é um transtorno psiquiátrico altamente prevalente, caracterizado por alterações de humor, como aumento de afeto negativo e redução de afeto positivo, dificuldades no processamento emocional e reatividade emocional. Os sintomas da depressão são complexos e variam entre os indivíduos, mas incluem uma variedade de sintomas psicológicos, como tristeza contínua, choro, ansiedade, baixa autoestima, sentimentos de desesperança, anedonia, avolição, dificuldade para tomar decisões, pensamentos suicidas, bem como sintomas físicos como alterações do apetite ou do peso, falta de energia, perda da libido, alterações do ciclo menstrual, constipação intestinal, distúrbios do sono, etc.

Os fatores contextuais que contribuem para a depressão incluem fatores familiares e sociais, desempenho educacional e profissional, etnia, estado de saúde, etc. Os pacientes depressivos geralmente apresentam comorbidades como transtornos de ansiedade, ataques de pânico, distúrbios do sono e fobia social. Da mesma forma, a maioria dos pacientes que sofrem de doenças crônicas e devastadoras, como câncer, dor crônica ou endometriose, também preenchem critérios em avaliações de depressão. A prevalência de depressão é maior em mulheres do que em homens, chegando a 10,5% e 6,2% dos adultos nos EUA, respectivamente⁴⁷⁴. No entanto, a prevalência entre indivíduos de 18 a 25 anos ou de múltiplas raças é maior, atingindo 17% e 15,9% da população dos EUA, respectivamente.

O tratamento recomendado para TDM geralmente envolve uma combinação de autoajuda, exercícios físicos, terapias psicológicas e agentes farmacológicos. Entre os últimos, os antidepressivos são os mais comumente utilizados. Existem vários tipos de antidepressivos, mas atualmente incluem-se os inibidores seletivos da recaptação da

serotonina (ISRS), como fluoxetina, citalopram ou sertralina; inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (ISRSN), como duloxetina e venlafaxina; antidepressivos noradrenérgicos e específico serotoninérgicos (ANES), como mirtazapina. No entanto, é importante mencionar que os antidepressivos têm notórios efeitos secundários, como sonolência, dores de cabeça, diminuição do desejo sexual e disfunção erétil, indigestão, diarreia ou constipação, insônia, hiponatremia, aumento do risco de desenvolver diabetes tipo 2, etc. Além disso, tratamentos prolongados com antidepressivos são conhecidos por desenvolver dependência química e, portanto, para interromper o tratamento, a dose deve ser reduzida progressivamente até a total remoção.

Como mencionamos no contexto de outros transtornos neuropsiquiátricos, acreditamos ser importante destacar a recente e crescente atenção conquistada pela terapia assistida por drogas psicodélicas no contexto da depressão. As drogas psicodélicas mais comuns incluem psilocibina, dietilamida do ácido lisérgico (LSD), 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e cetamina. As drogas psicodélicas, apesar das grandes diferenças em sua farmacologia, convergem em um aumento da atividade da neurotransmissão serotoninérgica, mediada principalmente pela ativação dos receptores de serotonina 5-HT_{2A}. Evidências em rápida expansão sugerem que existe uma interação entre essas substâncias e o SEC, podendo também desempenhar um papel importante no futuro manejo farmacológico e psicológico da depressão maior.

O SISTEMA ENDOCANABINOIDE NA DEPRESSÃO

Os substratos neurobiológicos subjacentes à depressão e à ansiedade estão bastante relacionados. Portanto, os mecanismos fisiológicos e neuroquímicos descritos na seção "Transtornos de ansiedade" também se aplicam a essa condição clínica.

Importante destacar que o SEC, principalmente a sinalização através dos receptores CB1, é essencial

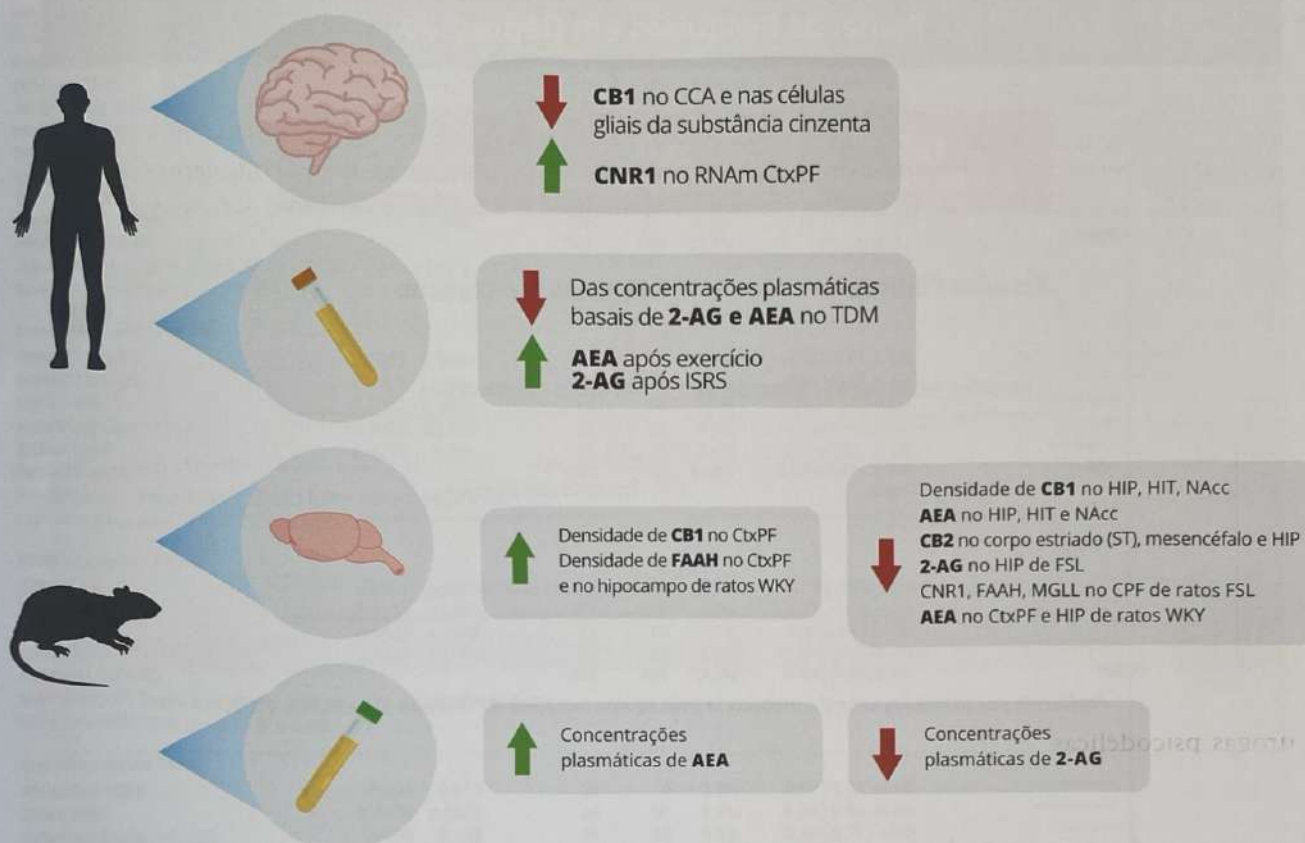
para controlar o equilíbrio neuroquímico e um processamento cognitivo e emocional adequado.

Diferentes estudos já demonstraram que as concentrações séricas basais de anandamida e 2-AG estão reduzidas em mulheres com depressão não medicadas, sugerindo que o tônus de funcionamento do sistema endocanabinoide pode estar alterado na doença^{475,476}. Por isso, maiores níveis de anandamida circulante estão associados a melhor humor geral e menor gravidade dos sintomas depressivos. Estudos em humanos já demonstraram que exercícios físicos moderados ou intensos são capazes de aumentar os níveis plasmáticos de endocanabinoides, o que, por sua vez, melhora os sintomas da depressão^{454,477-479}.

No entanto, se outros fatores ambientais estiverem envolvidos, como a ocorrência de trauma na infância, níveis elevados de anandamida podem, ao contrário, aumentar o risco de desenvolver depressão, uma observação importante sobre a influência do contexto para a expressão da doença³⁸⁸.

Alguns estudos também apontam para o papel dos receptores CB2 na regulação do humor e da depressão. A superexpressão dos receptores CB2 torna modelos animais (camundongos) resistentes aos sintomas da depressão em alguns paradigmas comportamentais que se assemelham à doença⁴⁸⁰. Além disso, a sinalização disfuncional de receptores CB2 em interação com hipoatividade da FAAH pode aumentar a sensibilidade a traumas na infância e o desenvolvimento de fenótipos ansiosos e depressivos em humanos portadores de alelos mutantes³⁹⁶.

Pesquisas diversas já demonstraram que a inibição da sinalização do receptor CB1 com tratamento prolongado com rimonabanto (SR141716A) aumenta significativamente as medidas de ansiedade e depressão em humanos e modelos animais da doença⁴⁴⁴. Um relato de caso descreveu o desenvolvimento de um novo episódio de depressão maior com características melancólicas após o início de um tratamento diário com 20 mg de rimonabanto⁴⁸¹. Além disso, vale ressaltar que o rimonabanto foi comercializado na Europa como



Principais achados sobre as alterações dos componentes do SEC em modelos animais e pacientes com depressão. Abreviações: 2-AG, 2-araquidonoilglicerol; CtxCA, córtex cingulado anterior; mRNA, ácido ribonucleico mensageiro; AEA, anandamida; CB1, receptor canabinoide 1; CNR1, gene que codifica o receptor CB1; FAAH, gene que codifica amida hidrolase de ácido graxo; FSL, ratos Flinders Sensitive Line; HIP, hipocampo; HIT, hipotálamo; TDM, transtorno depressivo maior; MGLL, gene que codifica MAGL; NAcc, núcleo accumbens; CtxPF, córtex pré-frontal; ISRSs, inibidores seletivos da recaptação da serotonina; ST, corpo estriado; WKY, ratos Wistar Kyoto. Adaptado de Navarro *et al.* (2022)⁴⁵⁷.

medicamento para emagrecimento, tendo sido banido e retirado do mercado após a constatação de um aumento significativo de transtornos de humor depressivo, ansiedade e pensamentos suicidas em indivíduos tratados com o medicamento, apesar de o humor deprimido inicial ter sido um critério de exclusão em ensaios clínicos anteriores⁴⁰⁴.

Em conjunto, os dados sugerem que o comprometimento dos efeitos regulatórios do SEC nas respostas ao estresse podem aumentar a sensibilidade para desenvolver transtornos de ansiedade e depressão.

Leitura adicional recomendada



Hill, M. N., Miller, G. E., Carrier, E. J., Gorzalka, B. B. & Hillard, C. J. Circulating endocannabinoids and N-acyl ethanolamines are differentially regulated in major depression and following exposure to social stress. *Psychoneuroendocrinology* 34, 1257–1262 (2009).

Painel de Pesquisas em Depressão

131 Estudos primários	268 Estudos relacionados	399 Total de estudos
Estudos Clínicos		Estudos Pré-Clínicos
2 Revisões sistemáticas / Metanálises	57 Revisões / Metanálises	
2 ECRs duplo-cegos	46 Estudos em animais	
22 Outros ensaios clínicos	2 Pesquisas laboratoriais	

Produzido por [cannakeys.com] e atualizado pela equipe científica da WeCann até julho de 2023.

QUE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS TEMOS ATÉ O MOMENTO?

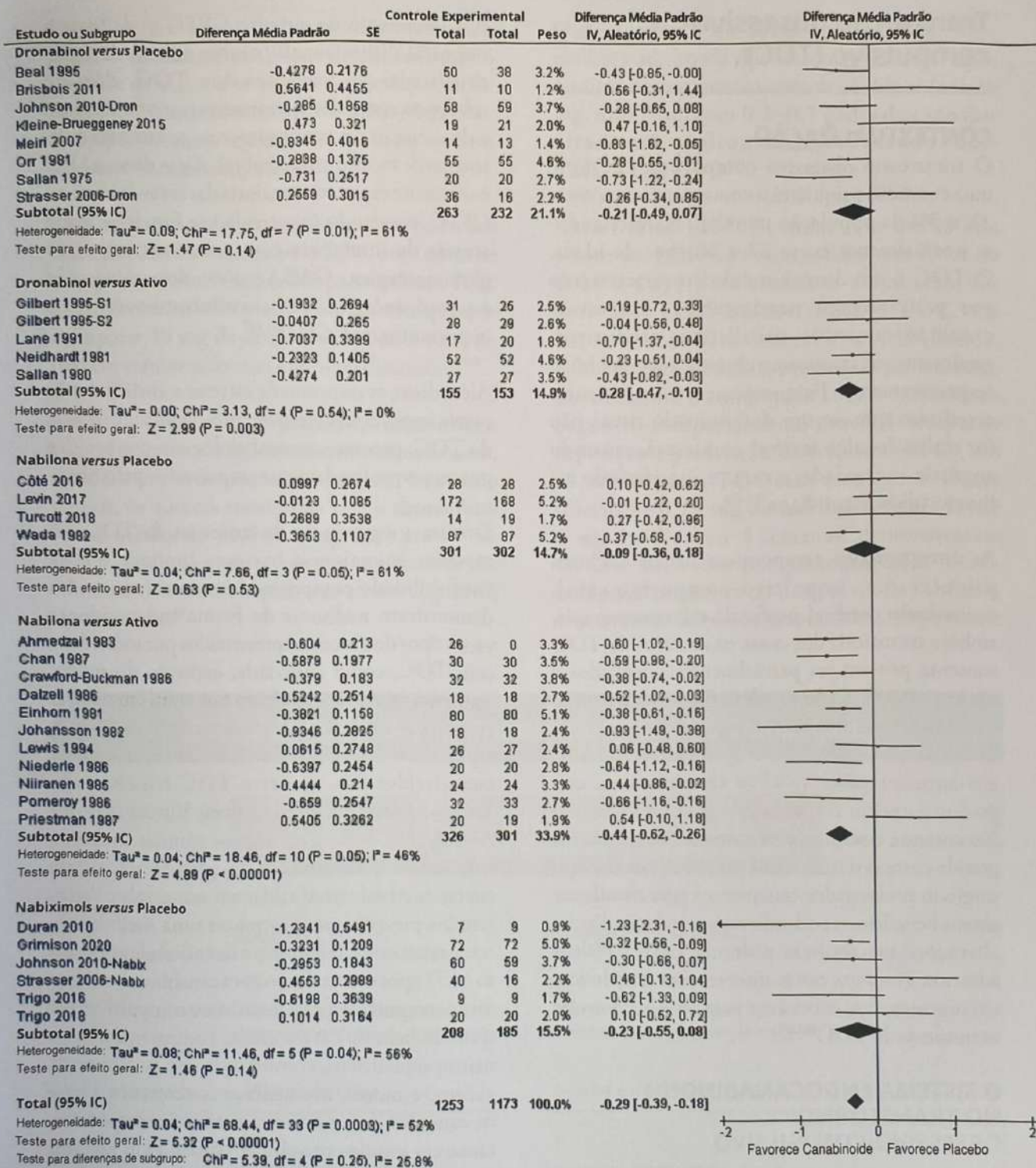
Até julho de 2023, mais de 130 artigos científicos examinaram diretamente o papel do SEC e o impacto do tratamento com derivados canabinoides no contexto da depressão, incluindo mais de 20 ensaios clínicos. No entanto, até agora, apenas 2 ECRs duplo-cegos focaram no transtorno depressivo como objetivo principal, e esses não envolveram canabinoides, mas avaliaram a eficácia da palmitoiletanolamida (PEA) e do óleo essencial enriquecido com linalol (**silexan**) para o tratamento da depressão^{437,482}.

No entanto, existem diversos ECRs avaliando a eficácia de variados canabinoides no controle dos sintomas da depressão como objetivo secundário em ensaios clínicos focados em uma outra patologia. Conforme ilustrado na figura abaixo, da revisão sistemática com meta-análise de Bilbao & Spanagel (2022), ECRs avaliando o efeito do dronabinol, da

nabilona ou do CBD isolado falharam em superar o placebo ou um medicamento ativo, e apenas os ensaios clínicos que utilizaram o **nabiximols** como intervenção coletaram evidências moderadas de melhora dos sintomas de depressão⁴.

Por outro lado, vários estudos observacionais recentes coletaram informações subjetivas de milhares de pacientes, sugerindo que o uso medicinal da cannabis é comum entre indivíduos com depressão, e está associado a efeitos antidepressivos e a relatos de melhora significativa de sintomas^{434,483,484}.

Coletivamente, as evidências disponíveis até o momento, sugerem que uma combinação de canabinoides ou extratos completos da planta são mais eficientes para o tratamento de transtornos depressivos do que o uso de canabinoides isolados, embora ainda sejam necessárias mais pesquisas na área.



Representação do gráfico em floresta dos resultados de 26 ECRs que avaliaram o impacto de medicamentos à base de cannabis sobre os sintomas da depressão como um objetivo secundário do estudo. Observe que apenas o tratamento com nabiximols superou significativamente o placebo como medicamento antidepressivo.

Adaptado de Bilbao & Spanagel (2022)⁴.

Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)

CONTEXTUALIZAÇÃO

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é uma condição psiquiátrica comum que afeta entre 2% e 3% da população mundial, manifestando-se normalmente entre 22 e 36 anos de idade. O TOC é um distúrbio crônico caracterizado por pensamentos persistentes e intrusivos e comportamentos ritualísticos repetitivos, geralmente referidos como obsessões e compulsões, respectivamente. Frequentemente, os pacientes acreditam que, se um determinado ritual não for realizado, algo terrível acontecerá, causando angústia, ansiedade severa, e interferindo na funcionalidade cotidiana^{485,486}.

As intervenções terapêuticas atuais incluem psicoterapia cognitivo-comportamental, estimulação cerebral profunda e farmacoterapia, embora na maioria dos casos, os sintomas do TOC somente possam ser parcialmente controlados e raramente sejam eliminados. Os medicamentos frequentemente utilizados são antidepressivos, como os inibidores seletivos de recaptação de serotonina e o antidepressivo tricíclico clomipramina, que podem estar em combinação com antipsicóticos. No entanto, esses medicamentos são ineficazes em grande parte dos indivíduos portadores da doença, exigindo prolongados tratamentos para manifestar alguns benefícios e podendo provocar dependência, alterações metabólicas e dentre outros efeitos adversos. Portanto, novas intervenções terapêuticas são urgentemente necessárias para melhor controlar os sintomas do TOC^{485,487}.

O SISTEMA ENDOCANABINOIDE NO TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

Acredita-se que as alterações na atividade do circuito córtico-estriado-tálamo-cortical (CSTC) – considerado o circuito básico do corpo estriado, com papel relevante no planejamento e programação do comando motor — estejam no centro da fisiopatologia do TOC. O mau

funcionamento do circuito CSTC pode levar a respostas disfuncionais perante ameaças e ações ritualizadas em pacientes com TOC, além de reforço excessivo de determinados comportamentos e dissociação do processamento emocional e do sistema de recompensa cerebral. Além disso, o SEC é altamente expresso na maioria das áreas do circuito CSTC, regulando sua atividade e funcionalidade através de interações com a neurotransmissão glutamatérgica, GABAérgica, dopaminérgica e serotoninérgica, os neurotransmissores mais importantes no CSTC^{485,487}.

Além disso, as respostas de estresse e ansiedade são outros importantes componentes da sintomatologia do TOC, processos neurofisiológicos conhecidos por serem profundamente impactados pelo SEC.

Embora a reprodução de sintomas de TOC em modelos animais seja bastante limitada e com confiabilidade comprometida, os canabinoides demonstram melhorar de forma independente vários tipos de sintomas apresentados por indivíduos com TOC, como ansiedade, extinção do medo, comportamento compulsivo e o equilíbrio entre estratégias de ação direcionadas por objetivos e por hábito. Um dos modelos animais melhor estabelecidos para avaliar o TOC é o chamado Teste do Enterramento de Esferas Vítreas (*Marble Burying Test*, MBT), no qual os animais tendem a enterrar compulsivamente um grande número de esferas de cristal introduzidas em suas gaiolas. Vários estudos pré-clínicos mostraram uma melhora do comportamento compulsivo e da ansiedade associada ao MBT após o tratamento com canabinoides. Além disso, comportamentos obsessivos e compulsivos são comorbidades típicas associadas a outros transtornos neuropsiquiátricos, como Síndrome de Tourette, autismo e outros, nos quais os tratamentos à base de cannabis já demonstraram eficácia terapêutica, tanto em estudos pré-clínicos quanto em estudos clínicos^{485,487}.

QUE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS TEMOS ATÉ O MOMENTO?

Embora os estudos examinando diretamente o tratamento com canabinoides no TOC sejam muito