

PACIENTES NEUROPSIQUIÁTRICOS E OS BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO COM FITOCANABINÓIDES

Recebido em: 14/07/2023

Aceito em: 14/08/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i8.2023-024

Maria Carolina Rodrigues de Oliveira¹
Gabriela Fernandes Zauza²
Wilson Paes de Oliveira Júnior³
Kelly Regina Torres-da-Silva⁴
Aline Rafaela da Silva Rodrigues Machado⁵
Alex Martins Machado⁶
André Valério da Silva⁷

RESUMO: presente revisão visa sumarizar os estudos que abordam o uso de fitocanabinóides em pacientes com doenças neuropsiquiátricas, abordando os benefícios e possíveis efeitos adversos que podem ser observados. Foi realizada uma revisão integrativa de literatura com descritores MeSH: *Cannabis*, *Medical Marijuana*, *Neurology*, *Neuropsychiatry* e as bases de dados: PubMed, MEDLINE, CINAHL, SCOPUS, Web of Science e SciELO. Selecionou-se artigos entre 2015 a 2021 utilizando como critérios de inclusão, artigos que abordassem sobre o uso de fitocanabinóides em pacientes com doenças neurológicas e/ou psiquiátricas, disponíveis integralmente nos bancos de dados sem restrição de idioma. Após análise, foram encontrados 15 artigos, que evidenciaram benefícios como: propriedades ansiolíticas, antiepilépticas, antiparkinsonianas, antipsicóticas, de estabilização de humor, além de ser benéfico na regulação do sono, na Síndrome de Tourette, na demência, dores crônicas, amenização de sintomas eméticos dos tratamentos oncológicos e da espasticidade na esclerose múltipla, no TEPT e no autismo. Além disso, os fitocanabinóides parecem ter propriedades anti-inflamatórias e de neuroproteção. Entretanto, efeitos colaterais também foram observados, sendo os principais: piora no desempenho em testes cognitivos, sintomas gastrointestinais, sonolência, agitação, piora de alguns transtornos psiquiátricos, diminuição da concentração, aumento da ansiedade social, bem como boca e olhos secos. Conclui-se portanto que os fitocanabinóides podem apresentar ação terapêutica benéfica

¹ Graduanda em Medicina. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) - Campus de Três Lagoas. E-mail: m_carolina@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5286-640X>

² Graduanda em Medicina. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) - Campus de Três Lagoas. E-mail: gabriela.zauza@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2207-7937>

³ Graduando em Medicina. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) - Campus de Três Lagoas. E-mail: paes.oliveira@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8840-6554>

⁴ Doutora em Biologia Geral e Aplicada pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Faculdades Integradas de Três Lagoas (AEMS). E-mail: kellytorresdasilva1@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4108-3191>

⁵ Doutora em Investigação Biomédica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). E-mail: aline.r.machado@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2977-075X>

⁶ Doutor em Imunologia Básica e Aplicada pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). E-mail: alex.machado@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6118-2042>

⁷ Doutor em Biologia Geral e Aplicada pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). E-mail: andre.valerio@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0309-5394>

no tratamento de condições neuropsiquiátricas, tratamento de doenças neurodegenerativas, propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras e tratamento de dores crônicas, entretanto devem ser considerados e monitorados os efeitos adversos em cada paciente.

PALAVRAS-CHAVE: *Cannabis*; Maconha Medicinal; Neurologia; Neuropsiquiatria.

NEUROPSYCHIATRIC PATIENTS AND THE BENEFITS OF PHYTOCANNABINOID TREATMENT

ABSTRACT: This review aims to summarize the studies that address the use of phytocannabinoids in patients with neuropsychiatric diseases, addressing the benefits and possible adverse effects that can be observed. An integrative literature review was conducted with MeSH descriptors: *Cannabis*, *Medical Marijuana*, *Neurology*, *Neuropsychiatry* and the databases: PubMed, MEDLINE, CINAHL, SCOPUS, Web of Science and SciELO. Articles were selected between 2015 and 2021 using as inclusion criteria articles that addressed the use of phytocannabinoids in patients with neurological and/or psychiatric diseases, available in full in the databases without language restriction. After analysis, 15 articles were found, which showed benefits such as: anxiolytic, antiepileptic, antiparkinsonian, antipsychotic, mood stabilization properties, besides being beneficial in sleep regulation, Tourette's syndrome, dementia, chronic pain, mitigation of emetic symptoms of cancer treatments and spasticity in multiple sclerosis, PTSD and autism. In addition, phytocannabinoids appear to have anti-inflammatory and neuroprotective properties. However, side effects have also been observed, the main ones being: worsening performance in cognitive tests, gastrointestinal symptoms, drowsiness, agitation, worsening of some psychiatric disorders, decreased concentration, increased social anxiety, as well as dry mouth and eyes. Therefore, it is concluded that phytocannabinoids may present beneficial therapeutic action in the treatment of neuropsychiatric conditions, treatment of neurodegenerative diseases, anti-inflammatory and neuroprotective properties and treatment of chronic pain, however, the adverse effects in each patient should be considered and monitored.

KEYWORDS: *Cannabis*; Medicinal Marijuana; Neurology; Neuropsychiatry.

PACIENTES NEUROPSIQUIÁTRICOS Y LOS BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO CON FITOCHANABINOIDES

RESUMEN: Esta revisión tiene como objetivo resumir los estudios que abordan el uso de fitocannabinoides en pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas, abordando los beneficios y posibles efectos adversos que pueden observarse. Se realizó una revisión integral de la literatura con los descriptores de MeSH: *Cannabis*, *Medical Marijuana*, *Neurology*, *Neuropsychiatry* y las bases de datos: PubMed, MEDLINE, CINAHL, SCOPUS, Web of Science y SciELO. Se seleccionaron artículos entre 2015 y 2021, utilizando como criterios de inclusión artículos que abordaban el uso de fitocannabinoides en pacientes con enfermedades neurológicas y/o psiquiátricas, disponibles enteramente en las bases de datos sin restricción lingüística. Después del análisis se encontraron 15 artículos que mostraron beneficios tales como: propiedades ansiolíticas, antiepilépticas, antiparkinsonianas, antipsicóticas, estabilizadoras del estado de ánimo, además de ser beneficiosos para regular el sueño, en el síndrome de Tourette, en demencia, dolor crónico, alivio de los síntomas eméticos de los tratamientos contra el cáncer y de la espasticidad en esclerosis múltiple, TEPT y autismo. Además, los fitocannabinoides parecen tener propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras. Sin embargo, también se

observaron efectos adversos, siendo los principales: empeoramiento del desempeño en las pruebas cognitivas, síntomas gastrointestinales, somnolencia, agitación, empeoramiento de algunos trastornos psiquiátricos, disminución de la concentración, aumento de la ansiedad social, así como sequedad de boca y ojos. Por lo tanto, se concluye que los fitocannabinoides pueden tener una acción terapéutica beneficiosa en el tratamiento de las afecciones neuropsiquiátricas, el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, las propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras y el tratamiento del dolor crónico, sin embargo, se deben considerar y monitorizar los efectos adversos en cada paciente.

PALABRAS CLAVE: *Cannabis*; Marihuana Medicinal; Neurología; Neuropsiquiatría.

1. INTRODUÇÃO

Há diversas evidências de que o uso da *cannabis* na medicina possui milhares de anos. Estudos arqueobotânicos e alguns registros de textos antigos evidenciam que esta planta, também é conhecida como maconha e cânhamo, foi amplamente explorada pelo homem em diversos lugares do mundo tanto para fins medicinais, alimentícios ou para o uso de suas fibras (PISANTI; BIFULCO, 2019).

Apesar do extenso período histórico de uso medicinal deste produto, durante o século XX, devido a implicações legais, éticas, sociais e leis anti-cannabis, o seu uso foi reduzido, diminuindo o incentivo e o interesse na realização de ensaios clínicos randomizados controlados que pudessem demonstrar os benefícios, propriedades farmacológicas e a possível utilidade de produtos extraídos destas plantas (ex. canabinóides) no tratamento ou alívio de condições patológicas. Ainda que pouco estudado durante este período, a descoberta da estrutura do tetrahydrocannabinol (THC), o principal fitocanabinoide psicoativo, por Mechoulam e Gaoni, em 1964, permitiram pesquisas subsequentes no intuito de entender o sistema endocanabinóide (sEC), considerado como um importante sistema neuromodulador (REDDY *et al.*, 2020).

O sEC abarca os endocanabinoides, como a araquidonoiletanolamida (AEA) e o 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), além dos receptores canabinóides primários: o CB1, amplamente distribuído no sistema nervoso central e nos órgãos digestivos, e o CB2, o qual relaciona-se a inflamação e a regulação da imunidade (REDDY *et al.*, 2020). Trata-se de um sistema com sinalização retrógrada, pois inicia-se nos neurônios pós-sinápticos, conseqüente liberação dos endocanabinóides na fenda sináptica, os quais irão interagir com os seus receptores nos neurônios pré-sinápticos (CROCCO, 2020). Dessa maneira, como esse sistema age em diversas funções superiores, é

possível que seja um alvo terapêutico em inúmeras desordens psiquiátricas (CROCCO, 2020).

Vale destacar, ainda, a atuação do CBD, cuja ação é por meio da proteína G transmembrana, sendo capaz de inibir a liberação de glutamato, de acetilcolina e de dopamina (BRUCKI *et al.*, 2021; COSTA, 2017). Isto posto, torna-se útil em causas neuropsiquiátricas por possivelmente promover a atenuação dos sintomas na doença de Huntington, nos efeitos psicóticos da esquizofrenia, na progressão da esclerose lateral amiotrófica, nas doenças associadas à dor, nas crises epiléticas, além de melhorar a cognição na doença de Alzheimer e promover a proteção do sistema dopaminérgico na doença de Parkinson (REDDY *et al.*, 2020).

Recentemente, nas duas últimas décadas, verificou-se novamente um interesse em avaliar as propriedades desta planta, bem como, um aumento no estímulo às pesquisas voltadas ao potencial terapêutico dos derivados da *cannabis* para várias desordens, incluindo as neuropsiquiátricas (BRUCKI *et al.*, 2021).

No Brasil, a planta *Cannabis sativa* foi incluída, em 2017, na categoria de planta medicinal na lista C1 das denominações comuns brasileiras e em 2020 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), permitiu a comercialização de produtos à base de *cannabis*, por meio de prescrição médica, nas farmácias de todo o país (COSTA, 2017; BRUCKI *et al.*, 2021). Nesse contexto, devido ao potencial de extratos e produtos obtidos a partir desta planta poderem auxiliar no tratamento ou na redução de sintomas de doenças neuropsiquiátricas, mesmo que de forma adjuvante aos fármacos convencionais, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa para avaliar os benefícios e malefícios que o uso da planta e/ou de seus subprodutos (fitocanabinoides), teriam em pacientes com desordens neuropsiquiátricas.

2. METODOLOGIA

Trata-se de Revisão Integrativa de Literatura (RIL), método que consiste em uma forma de análise da literatura, a fim de discutir os procedimentos e respostas das pesquisas e traz consigo projeções sobre possíveis estudos a serem realizados. Esse método de pesquisa tem como objetivo inicial promover a compreensão de um fenômeno observando estudos anteriores. Para tal, foram percorridas as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivos da revisão integrativa, estabelecimento

de critérios de inclusão e exclusão de artigos (seleção da amostra), definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados, análise dos resultados, discussão e apresentação dos resultados e apresentação da revisão (GALVÃO, 2006; NETO., *et al* 2023; SOUZA *et al.*, 2010).

Utilizando a estratégia PICO qual propiciou a geração de questão norteadora desta revisão: “Quais são os efeitos do uso dos fitocanabinoides em pacientes com doenças neuropsiquiátricas?” Para responder a questão, foi realizada uma busca de estudos primários, que ocorreu entre fevereiro a julho de 2022, nas bases de dados: *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), SCOPUS e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados os descritores controlados selecionados no Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine foram: *Cannabis*, *Medical Marijuana*, *Neurology*, *Neuropsychiatry*. E para as pesquisas na SciELO foram usados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Cannabis*, *Maconha Medicinal*, *Neurologia*, *Neuropsiquiatria*. Os termos foram combinados de diferentes formas para garantir busca ampla, cujos cruzamentos em todas as bases utilizaram o termo booleano AND.

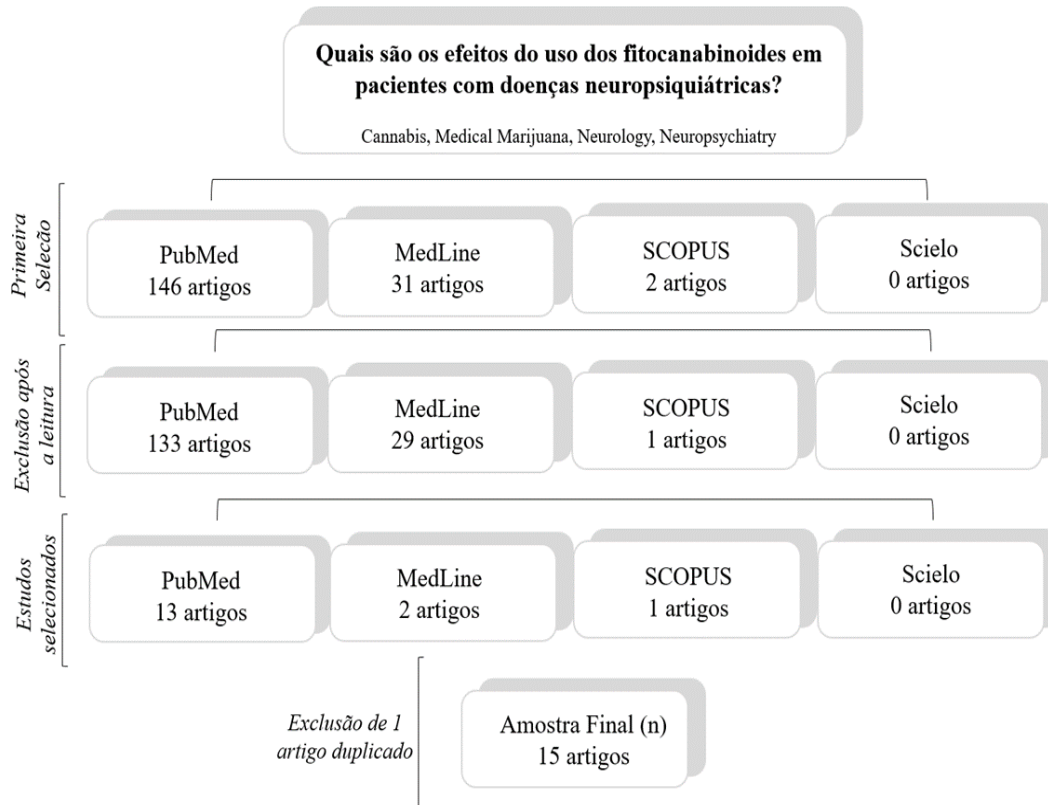
Para seleção dos artigos, foi utilizado como critério de inclusão: artigos que abordassem sobre o uso de fitocanabinoides em pacientes com doenças neurológicas e/ou psiquiátricas, com publicação entre os anos de 2015-2021, disponíveis integralmente nos bancos de dados avaliados, sem restrição de idioma. Editoriais, cartas ao editor, bem como artigos não disponíveis integralmente foram excluídos da amostra. Os artigos selecionados foram então lidos na íntegra, sendo selecionados somente aqueles que respondiam a questão norteadora proposta.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, na busca bibliográfica dos artigos nas bases de dados, utilizando as palavras chave, foram selecionados 179 artigos, sendo submetidos a leitura de título e resumo, onde aqueles que não traziam o uso dos fitocanabinóides para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas foram excluídos, obtendo 159 artigos. Estes artigos foram então lidos em sua totalidade, e aqueles que não tinham como foco o tratamento para as doenças neuropsiquiátricas, apesar de falarem sobre o uso da cannabis em outras patologias, e portanto, não atendiam a pergunta de pesquisa, foram excluídos.

Finalmente, obteve-se um total final de 15 artigos, sendo excluído mais um artigo que se encontrava duplicado. Todas as análises foram feitas de forma independente pelos autores e os passos de seleção e exclusão dos artigos são mostrados na Figura 1.

Figura 1: Fluxo da seleção dos estudos primários incluídos na revisão integrativa de acordo com as bases de dados, 2015 a 2021.



Fonte: Autores, 2023.

Com o intuito de compreender e extrair os principais resultados evidenciados por cada um dos trabalhos selecionados, foi realizado um quadro mostrando de forma descritiva, os principais objetivos e achados que respondem a nossa pergunta norteadora (Tabela 1).

Tabela 1. Artigos selecionados mostrando seus objetivos e resultados principais em resposta a pergunta norteadora.

Código e artigo	Objetivo e Metodologia	Principais resultados
A1: ROMERO, K., <i>et al.</i> 2015. Multiple sclerosis, cannabis, and cognition: A structural MRI study.	Estudo quantitativo em usuários de cannabis com Esclerose Múltipla (EM). Procurou-se alterações estruturais e funcionais por imagem de ressonância magnética estrutural e também foram submetidos a testes de	O uso da cannabis na EM resultou em déficits cognitivos generalizados, que se correlacionaram com o volume do tecido nas regiões subcorticais, temporais mediais e pré-frontais. Com isso, os usuários de cannabis tiveram pior desempenho em testes de memória espacial e velocidade de desempenho de informação.

	memória espacial e desempenho.	
A2: CRIPPA, J.A., <i>et al.</i> 2018. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age.	Revisão na literatura. Descreve avanços no uso experimental e clínico do canabidiol em neuropsiquiatria.	O uso de CBD apresenta propriedades ansiolíticas, antiepilépticas, antiparkinsonianas e antipsicóticas. Possível uso como estabilizador de humor e para distúrbios do sono. Alguns estudos apontam benefícios nas crises epiléticas e na neuroplasticidade. Ainda, o estudo trouxe que a administração aguda e crônica de CBD por várias vias (oral, inalatória, intravenosa) tanto em voluntários saudáveis, quanto em pacientes com diferentes condições clínicas, os quais não induziram efeitos adversos significativos.
A3: RAUCCI, U., <i>et al.</i> Cannabidiol Treatment for Refractory Epilepsies in Pediatrics.	Revisão de literatura. Descreve evidências do CBD em Epilepsias Pediátricas.	Uso promissor de CBD na epilepsia infantil. Apresenta estatística de melhora com o uso de CBD em doenças como síndrome de Dravet, síndrome Lennox-Gastaut, complexo da esclerose tuberosa, espasmos infantis e espasmos epiléticos. Traz efeitos benéficos do CBD na diminuição da frequência de convulsões e epilepsias resistentes à medicação. Quanto aos efeitos adversos do CBD puro os estudos trazem: anormalidades hepáticas, diarreia, fadiga, vômito e sonolência. Quanto aos efeitos colaterais do THC, evidencia-se exacerbação da atividade convulsiva, além de efeitos no desenvolvimento do cérebro que gera efeitos negativos no desempenho cognitivo e comportamental.
A4: GRACZYK, M. <i>et al.</i> , 2021. Prospects for the Use of Cannabinoids in Psychiatric Disorders.	Revisão narrativa. Discute perspectivas dos efeitos psicoativos dos canabinóides no tratamento de transtornos psiquiátricos.	O artigo mostra possíveis indicações clínicas dos fitocannabinóides, de acordo com ensaios pré-clínicos e clínicos em doenças como: transtorno de humor, ansiedade, distúrbios do sono, esquizofrenia e psicose, distúrbios cognitivos e demência. No entanto, o autor conclui dizendo que ainda é necessário ensaios clínicos randomizados bem desenhados para apresentarem evidências fortes. Segundo o autor, evidências do uso da cannabis nos transtornos neuropsiquiátricos são ainda inconclusivas e de baixa qualidade.
A5: BATALHA, A., <i>et al.</i> , 2019. The Potential of Cannabidiol as a Treatment for Psychosis and Addiction: Who Benefits Most? A Systematic Review.	Revisão de estudos clínicos. Investiga-se a eficácia do tratamento com CBD para esquizofrenia, uso abusivo de substâncias e outros casos.	De acordo com o artigo, a maioria dos resultados dos estudos clínicos em humanos sugere que há melhores efeitos quando o tratamento é feito na fase inicial dos transtornos neuropsiquiátricos, embora pacientes crônicos que são mais resistentes a tratamentos possuam alguma melhora. O autor também relata resultados promissores do uso do CBD para tratar a dependência da própria <i>cannabis</i> .
A6: ALISSON, K., <i>et al.</i> , 2018. Weighing the Benefits and Risks of Medical Marijuana Use: A Brief Review.	Resume as evidências acerca dos potenciais benefícios e riscos do uso de maconha medicinal.	O artigo evidencia que o uso da maconha medicinal pode trazer efeitos adversos como: astenia, problemas de equilíbrio, desorientação, efeitos gastrointestinais, euforia, sonolência, boca seca, fadiga, alucinações, paranóia e agitação. Além disso, foram vistos problemas no uso de longo prazo, como: prejuízos de atenção, dificuldade no controle da impulsividade, nas tomadas de decisão, na memória de trabalho e nas funções executivas e piora de transtornos psiquiátricos como na bipolaridade. Entre os benefícios do uso relatado pelo artigo, destaca-se a diminuição e controle da dor crônica, controle da êmese e vômitos induzidos por tratamentos quimioterápicos e na espasticidade da esclerose múltipla. O artigo destaca ainda evidências preliminares acerca de possíveis interações com a varfarina e terapias antiretrovirais.
A7: FEINSTEIN, A., <i>et al.</i> 2021. Impaired	Entender o uso recorrente de <i>cannabis</i> em pessoas com	Aborda uma possível disfunção cognitiva ocasionada pelo uso da <i>cannabis</i> , medida por meio da realização de uma

<p>awareness: Why people with multiple sclerosis continue using cannabis despite evidence to the contrary.</p>	<p>esclerose múltipla. Um grupo de 40 pessoas que fumam <i>cannabis</i> foi acompanhado em 28 dias, com aplicação de testes.</p>	<p>bateria breve de testes neuropsicológicos para avaliar velocidade de processamento, memória e função executiva, além de um teste de autopercepção da cognição (“Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of the Fatigue Impact Scale on JSTOR”) e de uma escala para medida de ansiedade e depressão. Os testes foram realizados no início do estudo e ao final, no dia 28, em todos os 40 participantes. Dessa forma, foi possível comparar os resultados daqueles que durante esse período fizeram uso da maconha não medicinal (20) dos que se abstiveram dela (20). Assim, analisou-se dois grupos: um que fumava cerca de 2,30g de maconha (não medicinal) diariamente e outro que se absteve dela. O aumento no uso de maconha por pessoas com esclerose múltipla relaciona-se a um prejuízo na metacognição dessas pessoas, relacionado à Esclerose Múltipla. Os que ficaram, pelo menos, 28 dias sem a substância obtiveram melhora cognitiva. Entretanto, todos os pacientes que usavam maconha relataram que conseguiram fazer mais atividades fora de casa devido a uma sensação subjetiva, de maior capacidade ofertada pelo uso da maconha. Isso foi analisado pelos autores do artigo como uma sensação subjetiva, oferecida pelo uso da maconha, de ser mais capaz de realizar atividades fora de casa, o que teria feito com que todos os participantes do grupo que se absteve dela, voltassem a usá-la um mês depois.</p>
<p>A8: PAVISIAN, B., <i>et al.</i>, 2015. Cannabis induced alterations in brain activation during a test of information processing speed in patients with MS.</p>	<p>Análise de duas amostras de pacientes com esclerose múltipla, sendo uma delas com pessoas que usam cannabis. Objetivou-se verificar a velocidade de processamento de informações.</p>	<p>O artigo analisou a velocidade de processamento de informações em pacientes com esclerose múltipla, comparando os que fumavam maconha não medicinal diariamente (n = 20) daqueles que nunca haviam tido contato com a substância (n = 19), sendo que o uso ou não da <i>cannabis</i> foi confirmado pela verificação de dois metabólitos em exame de urina. Realizou-se testes e concluiu-se que aqueles que fumavam maconha responderam de forma mais lenta em 9 dos 11 grupos sequenciais de símbolos e números usados em um teste de velocidade de processamento de informações (p < 0,001), evidenciando um tempo de resposta mais lento (p < 0,08), além de uma redução bilateral da atividade talâmica. No entanto, não se observaram alterações na precisão das respostas (p < 0,18). Os autores sugerem uma associação entre a alteração na ativação talâmica com o aumento no tempo de resposta do grupo que fumava maconha. Também observou-se algumas diferenças nas regiões ativadas nos cérebros dos pacientes de cada grupo. Entre os dois grupos, houveram áreas comuns de ativação, como regiões frontais, giro pré-central e regiões do lobo parietal. Outras regiões foram menos ativas no grupo que fumava maconha: tálamo (bilateralmente), giro parahipocampal, giro temporal superior, pré cuneo. Esse mesmo grupo teve outras áreas com ativação maior, como o giro temporal médio esquerdo.</p>
<p>A9: MOJAVERROSTA-MI, S., <i>et al.</i>, 2018. A review of Herbal Therapy in Multiple Sclerosis.</p>	<p>Revisão de literatura. Busca os benefícios potenciais de alguns compostos à base de plantas na esclerose múltipla.</p>	<p>O artigo cita um ensaio randomizado controlado por placebo, usando cápsulas contendo 2,5 mg de THC e 1,25 mg de canabidiol (n = 630) por 15 semanas que concluiu que os canabinóides melhoraram a mobilidade e a espasticidade dos pacientes. Já um estudo duplo-cego, controlado por placebo em fase III, ao usar cápsulas contendo 0,8-1,8 mg de canabidiol e 2,5 mg de THC em 279 pacientes por 12 semanas observou alívio da rigidez muscular nos pacientes. Outro estudo duplo-cego</p>

		<p>randomizado, controlado por placebo usou 120 mg de canabidiol e 120 mg de THC (n = 160) por 10 semanas e verificou melhora na espasticidade dos pacientes, sem quaisquer efeitos adversos. Já um estudo aberto com 10 pacientes que usaram 2,5 mg de THC e 2,5 mg de CBD pulverizada por 8 semanas concluiu que os canabinóides diminuíram a urgência miccional, bem como o número e o volume dos episódios de incontinência, a frequência urinária e a noctúria, além de observarem uma significativa melhora da qualidade do sono e na espasticidade no grupo tratado. Por fim, o THC demonstrou ter ação anti-inflamatória e ser neuroprotetor. Ainda, dentre os artigos examinados pela revisão, verificou-se que o CBD e o TCH, em conjunto, mostraram-se melhores em pacientes refratários moderados a grave. Também foi observado que o uso de canabinóides sintéticos, podem reduzir a inflamação, impedindo a infiltração de células imunes no SNC. Além disso, o artigo relata benefícios do uso da maconha na espasticidade, dor, tremor e disfunções emocionais. Ao comparar os artigos analisados, a revisão aborda que alguns dos efeitos adversos associados a <i>C. sativa</i> são: risco de câncer, doenças cardiovasculares, náuseas e vômitos, entretanto, sem evidenciar dados estatísticos para essa conclusão.</p>
<p>A10: BITENCOURT, R.M., <i>et al.</i>, 2021. From an Alternative Medicine to a New Treatment for Refractory Epilepsies: Can Cannabidiol Follow the Same Path to Treat Neuropsychiatric Disorders?</p>	<p>Destaca contribuições de pesquisadores no uso de canabinóides para o tratamento de epilepsias refratárias e a possibilidade de uso em distúrbios neuropsiquiátricos.</p>	<p>O artigo cita um estudo controlado por placebo usando 200 mg de CBD em 4 pacientes com epilepsia refratária. Dois dos pacientes apresentaram melhora, 1 melhora parcial e 1 não obteve qualquer resultado, assim como os 5 do grupo placebo. Apesar do baixo número de indivíduos analisados, o trabalho sugere que o composto poderia auxiliar na diminuição das crises em pacientes epiléticos. Ainda, relata outro trabalho, onde foi realizado um estudo controlado duplo-cego usando 200-300 mg/kg de CBD e placebo administrados diariamente em 15 pacientes com epilepsia generalizada por cerca de 4 meses demonstrando que 50% dos pacientes que receberam CBD praticamente não tiveram convulsões ao longo do estudo, enquanto todos do grupo placebo seguiram sem qualquer melhora. Não houve efeitos tóxicos em nenhum dos pacientes. Assim, alguns estudos demonstram melhora na qualidade de vida. Outro estudo relatado foi de um ensaio clínico aberto com 162 pacientes evidenciou efeitos adversos leves (como sonolência, redução do apetite e fadiga) em 79% dos pacientes, enquanto 12% tiveram efeitos adversos graves, os quais não são citados. Ainda, o trabalho sugere possíveis interações entre os canabinóides e anticonvulsivantes. Assim, aborda o efeito <i>entourage</i>, em que extratos com CBD teriam efeitos melhores do que o CBD isolado, além de propiciar menos efeitos colaterais. Isso porque os compostos endógenos semelhantes ao eCB, quando atuam em conjunto, potencializam os efeitos mediados pelos receptores canabinóides. Outros fitocanabinoides também teriam efeitos anticonvulsivantes, como o THCV e a canabidivarina. O CBD também seria uma alternativa para transtornos neuropsiquiátricos, como depressão/ansiedade, onde a modulação do sistema eCB parece ser uma via de tratamento desses distúrbios.</p>
<p>A11: RUGGIERO, R.N., <i>et al.</i> 2017. Cannabinoids and</p>	<p>O uso da cannabis na esquizofrenia, apresentando achados de imagem e</p>	<p>Experimentos em roedores investigando o potencial terapêutico do sistema eCB na esquizofrenia. Canabinóides exógenos podem piorar (THC) ou melhorar (CBD) os</p>

Vanilloids in Schizophrenia: Neurophysiological Evidence and Directions for Basic Research.	eletrográficos em humanos e uma revisão sobre a eletrofisiologia em roedores.	sintomas da esquizofrenia. Apesar do observado pelo artigo, os autores não sugerem os mecanismos envolvidos neste processo.
A12: CRIPPA, J.A., <i>et al.</i> , 2016. Δ 9-THC Intoxication by Cannabidiol Enriched Cannabis Extract in Two Children with Refractory Epilepsy: Full Remission after Switching to Purified Cannabidiol.	Relata dois casos de uso de extrato de CBD em crianças com epilepsia refratária.	O artigo mostra o caso de 2 crianças com epilepsia resistente ao tratamento, uma com displasia frontal esquerda e outra com síndrome de Dravet. Obtiveram melhora inicial dos sintomas com extratos de CBD com 9-THC, seguida de piora das crises após 4 meses de uso, apresentando sinais de intoxicação por 9-THC (riso inapropriado, ataxia, diminuição da atenção e vermelhidão nos olhos). Após o uso da mesma dose de CBD sem 9-THC houve melhora dos sinais de intoxicação após 1 semana e total remissão das crises após 4 semanas no caso A e diminuição das convulsões em 3 semanas no caso B. Além disso, foram observadas melhoras nos sintomas autísticos após 6 meses.
A13: CHEUNGI, K.A., <i>et al.</i> , 2021. Cannabidiol and neurodevelopmental disorders in children.	Revisão de literatura. Objetiva encontrar artigos que evidenciam a eficácia dos canabinóides em distúrbios do neurodesenvolvimento em crianças.	O CBD demonstrou, mediante relatos de usuários, aliviar sintomas neuropsiquiátricos na esquizofrenia, depressão e ansiedade, entretanto sem uma medição dos efeitos e análise estatística, baseando-se somente no relato de paciente e/ou acompanhantes. No autismo, houveram relatos de melhorias no comportamento, ansiedade e comunicação. Foram observados efeitos colaterais como sonolência e perda de apetite. Na síndrome do X frágil observou-se melhoras na ansiedade, evitação social e irritabilidade. Observa-se eficácia do uso do CBD em casos de epilepsia refratária, como nas síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut.
A14: ANTONSDOTTIR, I.M., <i>et al.</i> , 2016. Dazed and Confused: Medical Cannabis in Alzheimer Disease.	Estudos sobre o uso da <i>cannabis</i> em pacientes com demência, como o Alzheimer.	O artigo evidencia que o uso do óleo de cannabis resultou em melhora da anorexia, da agitação/agressão, da apatia, do sono e dos delírios. Um outro estudo controlado randomizado de uso de THC para tratar distúrbios comportamentais e dor em pacientes com demência não mostrou benefícios.
A15: ABI-JAOUDE, E. <i>et al.</i> , 2017. Preliminary Evidence on Cannabis Effectiveness and Tolerability for Adults With Tourette Syndrome.	Avalia retrospectivamente a eficácia e a tolerabilidade da cannabis em 19 adultos com síndrome de Tourette.	Observou-se redução dos tiques em 60% dos pacientes com síndrome de Tourette. Todos tiveram alívio significativo dos sintomas. Entre os efeitos adversos relatados destaca-se: sensação de “euforia”, diminuição da concentração, diminuição da memória de curto prazo, aumento da ansiedade social, aumento do apetite, confusão, sedação, irritabilidade, boca e olhos secos, motivação diminuída, tiques aumentados com doses mais altas e sibilos.

Fonte: Autores, 2023.

Após a análise dos artigos selecionados, os mesmos foram categorizados nas seguintes categorias temáticas: 1- Desordens nas quais foram encontrados benefícios do uso dos fitocanabinóides; 2- Efeitos adversos encontrados nos pacientes neuropsiquiátricos em uso de fitocanabinóides. Esta categorização é sumarizada na tabela 2.

Tabela 2. Categorias temáticas dos artigos avaliados.

Título da categoria	Artigos	Descrição da categoria
Categoria 1: Desordens nas quais foram encontrados benefícios do uso dos fitocanabinoides.	A2, A3, A5, A6, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15.	Descrição dos benefícios encontrados em pacientes com distúrbios neuropsiquiátricos e que fizeram uso de fitocanabinoides
Categoria 2: Efeitos adversos encontrados nos pacientes neuropsiquiátricos em uso de fitocanabinóides	A1, A3, A6, A7, A8, A9, A10, A12, A13, A15	Descrever os efeitos adversos que foram encontrados naqueles pacientes neuropsiquiátricos que fizeram uso de fitocanabinoides.

Fonte: Autores, 2023.

Com o intuito de analisar e obter um maior aproveitamento das informações adquiridas, desenvolveu-se a discussão em dois diferentes tópicos, de acordo com as categorias criadas a partir dos principais temas identificados nos artigos.

3.1 Categoria 1 - Desordens nas Quais Foram Encontrados Benefícios do Uso dos Fitocanabinoides

Nessa categoria foram incluídos os artigos A2, A3, A5, A6, A9, A10, A11, A12, A13, A14 e A15, os quais discorrem acerca dos benefícios que pacientes com desordens neuropsiquiátricas obtiveram com o uso de fitocanabinoides.

O conhecimento da ciência atual demonstra que os endocanabinoides estão envolvidos em diversos processos patológicos e fisiológicos do organismo humano. Em decorrência disso, busca-se como os canabinóides exógenos poderiam ser usados para minimizar algumas desordens (DI MARZO, 2018). O fato é que há séculos a *Cannabis sativa* vem sendo utilizada para variados fins, dentre eles o medicinal, sendo que ela possui uma diversidade de compostos químicos, como terpenos, alcaloides, flavonoides e os canabinóides (BONINI *et al.*, 2018).

De início, é válido ressaltar o amplo emprego da *Cannabis* com o intuito de complementar o tratamento de epilepsia e de crises convulsivas, com registros de que o CBD, inclusive, vem sendo explorado em pacientes epiléticos desde 1970. Cabe evidenciar que o CBD demonstrou ter, em estudos pré-clínicos e clínicos, propriedades antiepiléticas, além de revelar-se seguro e de boa tolerabilidade para os pacientes. Observa-se que algumas das formas mais complexas dessa condição obtiveram bons resultados nas pesquisas com o fitocanabinoide citado acima, a exemplo da Síndrome de Dravet (SD) e a Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG). Os efeitos antiepiléticos do CBD, assim como os ansiolíticos e anti-hiperalgésicos, estão relacionados com evidências de que este composto consegue ativar e dessensibilizar os Receptores de Potencial Transitório Vanilóide Tipos 1 e 2 (TRPV1 e TRPV2) (ELSAID *et al.*, 2019).

Os estudos clínicos mais recentes envolvendo o CBD e formas graves de epilepsia, inclusive, demonstraram resultados favoráveis. Um estudo duplo-cego em crianças e adolescentes com SD concluiu que 43% dos pacientes que receberam CBD tiveram suas crises reduzidas pela metade. Um segundo estudo, semelhante ao anterior mas com pacientes portadores de SLG, obteve resultados com redução de 41,9% das crises ao administrar uma dose de 20 mg/kg do composto, enquanto o grupo que recebeu 10 mg/kg reduziu em 37,2% suas crises convulsivas. Os pesquisadores, contudo, interpretam com cautela os resultados, pois investigam também os efeitos e as interações do CBD com outros fármacos usados concomitantemente, a exemplo do Clobazam. Isso porque sabe-se que o CBD demonstrou ser inibidor potente de enzimas hepáticas CYP2C e CYP3A, e dessa forma pode interferir na resposta de fármacos metabolizados por elas (ELSAID *et al.*, 2019). Evidencia-se, ainda, um crescente interesse a outro fitocanabinoide com possível utilidade nesses casos, a canabidivarina (CBDV); mas, ainda há carência de resultados de melhor confiabilidade, visto que os trabalhos concentram-se principalmente em estudos com animais (ALVES *et al.*, 2020).

Análises também relatam benefícios, principalmente do CBD, para ansiedade e depressão envolvendo estudos animais e humanos. Em 1974 e 1982 aconteceram os primeiros estudos clínicos sugerindo que o CBD diminuiria a ansiedade relacionada ao THC. Depois disso, diversos trabalhos foram realizados para avaliar o potencial ansiolítico dessa substância em pacientes com transtornos de ansiedade. Os resultados demonstraram aumento da sedação mental, diminuição da sensação subjetiva de ansiedade, melhora nos distúrbios do sono, diminuição na gravidade do transtorno de estresse pós-traumático e diminuição de sintomas psicóticos. Para as ações ansiolíticas, estudos de neuroimagem realizados como parte dos ensaios clínicos, objetivando compreender a relação do CBD com a ansiedade, verificaram mudanças na ativação cerebral dos pacientes. Houve alterações nas conexões entre a região pré frontal e estruturas subcorticais, com interrupção da conexão entre o córtex cingulado anterior e a amígdala após a administração de CBD. Quanto a depressão, em modelos animais o CBD apresentou propriedades antidepressivas, no geral por ativação de receptores serotoninérgicos do tipo 5HT1A, se administrado em conjunto a fluoxetina ou a desipramina, ou mesmo quando usados isoladamente. O efeito foi sustentado, mantendo-se presente uma semana após a administração do CBD. Todavia, nota-se

ainda uma escassez de estudos clínicos; embora pesquisas abordam relatos de melhora de humor em questionários aplicados a usuários de CBD (GARCÍA-GUTIÉRREZ *et al.*, 2020).

O benefício no uso dos fitocanabinoides também é investigado para doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer e o Parkinson, as quais se tornam mais comuns, vide o envelhecimento populacional. Novas formas terapêuticas, em vista disso, são desejáveis, objetivando mitigar o quadro e ofertar melhor qualidade de vida aos acometidos. Os benefícios mais comumente relatados nesses casos são melhora na qualidade do sono, diminuição de sintomas agressivos e da agitação, aumento do apetite, melhora no humor e controle de dores, entretanto não se sabe se estes efeitos são duradouros e outros estudos similares não observaram os mesmos efeitos benéficos significativos. Achados tão divergentes dos ensaios clínicos são observados devido a diversidade de métodos de estudo, com análise ora do uso de extratos da *cannabis* medicinal, ora de formulações de fitocanabinoides, ora de formas sintéticas de THC, deixando mais difícil o entendimento dos achados e evidenciando a necessidade de maior rigor metodológico durante as pesquisas (REIS-ROSA-FRANCO *et al.*, 2021). É pertinente ressaltar, apesar disso, a existência de estudos que trabalham com o fator neuroprotetor e anti-inflamatório que alguns fitocanabinoides poderiam conter, devido a diminuição do efluxo celular imune para o SNC, associando-os aos possíveis benefícios que teriam, por conseguinte, nessas doenças, quando se pondera suas fisiopatologias (ALVES *et al.*, 2020).

Ainda no que se refere a esse contexto, estudos descrevem um potencial terapêutico do CBD frente a doença de Alzheimer (DA) mediante a inibição da fosforilação anormal da proteína *tau*, ao inibir as principais quinases envolvidas com esse processo, bem como ao promover a ubiquitinação dos precursores das placas beta-amiloides. Em ratos, o CBD promoveu a neurogênese e um estado anti-inflamatório pela redução de óxido nítrico (NO), do TNF-alfa e da IL-1beta, com a ativação dos receptores PPAR-gamma. Na doença de Parkinson (DP), Lastres-Becker (2005) demonstraram, pela primeira vez, o potencial neuroprotetor do CBD em modelos animais com DP expostos à neurotoxina 6-hidroxidopamina, com o impedimento na interrupção da homeostase da dopamina na presença do composto. Outro estudo, ao usar modelos celulares para avaliar a diferenciação neuronal, obteve resultados do efeito neuroprotetor do CBD nas células com a neurotoxina N-metil-4-fenilpirimidina.

Notou-se que o CBD diminui a atividade de caspases-3, induziu a diferenciação celular, assim como aumentou as proteínas relacionadas com a sinaptogênese. De fato, um ensaio clínico com pacientes com DP (n = 21) divididos em três grupos (placebo, CBD 75 mg/dia e CBD 300 mg/dia) encontrou, após 6 semanas, melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes tratados com 300 mg/dia de CBD quando comparados ao grupo placebo (ALVES *et al.*, 2020).

Já na esquizofrenia, observou-se alguns resultados promissores em estudos animais, os quais incentivaram a realização de estudos clínicos em humanos. Há diversas abordagens usadas nos modelos animais, habitualmente roedores, para que se possa analisar transtornos psíquicos de alta complexidade. Isto posto, os roedores são classificados em modelos: de desenvolvimento, farmacológico, de manipulação de lesão ou genético, nos quais diferentes abordagens e manipulações são realizados para induzir um quadro de esquizofrenia. Quanto à hiperatividade motora presente na doença, por exemplo, anfetaminas foram usadas em modelos animais, a fim de mimetizar esse sintoma, sendo que doses de CBD foram capazes de reduzi-la sem causar novos efeitos motores. Outros estudos evidenciaram melhora na interação social de camundongos modificados geneticamente após uso de altas dosagens de CBD. Já no que se refere aos resultados dos estudos clínicos, um ensaio duplo-cego randomizado controlado por placebo (n = 36) não evidenciou, segundo escalas utilizadas, nenhuma melhora nos sintomas positivos ou negativos da doença, ou mesmo na deficiência cognitiva em pacientes usando cronicamente o CBD (600 mg/dia - 6 semanas) junto às medicações antipsicóticas usuais. Cabe indicar que também não houve indução de sintomas motores. No segundo estudo clínico, um trabalho controlado randomizado e multicêntrico (n = 88), houve evidência de melhora dos sintomas positivos com o uso de CBD (1000 mg/dia; solução oral; pó; 6 semanas), evidenciado pelo uso da escala PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale), sendo que outras escalas revelaram também melhora no funcionamento geral e no desempenho cognitivo desses pacientes, sem encontrar alterações metabólicas, como o aumento da prolactina que pode ser verificado nos medicamentos antipsicóticos atuais. Vale realçar que mesmo os estudos que não encontraram melhora nos sintomas negativos ou positivos da doença, obtiveram a vantagem de não evidenciarem alterações motoras nos estudados, algo comum nas medicações antipsicóticas das

quais esses pacientes habitualmente fazem uso, revelando ser um campo favorável para manutenção dos esforços científicos (GARCÍA-GUTIÉRREZ *et al.*, 2020).

Observa-se, ainda, trabalhos que tratam da aplicação dos fitocanabinoides no Transtorno do Espectro Autista (TEA). Sugere-se que haja envolvimento do sEC nessa patologia porque evidencia-se menores quantidades de endocanabinóides, a exemplo da anandamida, em pessoas com TEA se comparadas a grupos controle. Assim, estudos com CBD e com a CBDV, principalmente, buscam resultados nessa área. Trabalhos envolvendo adultos com TEA, os quais receberam uma dose única oral com 600 mg de CBDV, evidenciaram interferência do composto em vias GABAérgicas e glutamatérgicas cerebrais, mas com respostas diferentes entre os indivíduos autistas, uma vez que, como sugere o nome, esse é um transtorno com um espectro heterogêneo de apresentações. Já o uso oral de extratos enriquecidos com CBD, por exemplo, demonstrou melhoras comportamentais em 61% das crianças estudadas com TEA, entretanto é importante salientar que como o transtorno de espectro autista possui um rol amplo de manifestações, que podem diferir grandemente de um caso a outro, não há por parte dos autores uma descrição de quais características comportamentais foram mais afetadas. Assim, efeitos semelhantes puderam ser observados entre o CBD e o CBDV, embora com diferenças nas respostas de melhoras entre os pacientes. Mediante esse cenário, ambas as substâncias encontram-se na fase 2 de estudos clínicos para o TEA, com o intuito de elucidar o papel de tais compostos nessa patologia (ALVES *et al.*, 2020).

No que concerne à esclerose múltipla (EM), outra doença neurodegenerativa, há também abordagens do emprego da *Cannabis* como uma possibilidade de complementar o esquema terapêutico. Isso porque, alguns autores sugerem que o CBD apresenta propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras que seriam benéficas nesses casos. No entanto, estudos mais robustos são necessários visando comprovar tais efeitos nos pacientes com EM. Além disso, a espasticidade, comum nessa condição, pode ser aliviada com a redução da liberação excessiva de glutamato que se consegue quando os canabinóides agem em receptores pré-sinápticos do tipo CB1, ofertando uma regulação da excitabilidade glutamatérgica (INGRAM; PEARSON, 2019).

Por fim, é indispensável observar outros usos que vêm sendo dado aos fitocanabinoides, como no tratamento das dores crônicas. Entretanto, se reconhece que

há uma enorme complexidade do sEC, o que pode dificultar a utilização desses compostos, fazendo necessárias pesquisas mais rigorosas (DI MARZO, 2018). Há de se destacar, ainda, que as vias de administração, bem como as formulações farmacêuticas, influenciam nos efeitos desejados. A biodisponibilidade do CBD pode ser muito maior se administrado conjuntamente a lipídios, por exemplo, e a sua possível interação com outras medicações é algo que precisa ser melhor esclarecido e explorado pelos estudos científicos (ELSAID *et al.*, 2019).

3.2 Categoria 2 - Efeitos Adversos Encontrados nos Pacientes Neuropsiquiátricos em Uso de Fitocanabinóides

Nessa categoria foram englobados os artigos: A1, A3, A6, A7, A8, A9, A10, A12 e A15, os quais abordam os efeitos adversos do uso de fitocanabinóides. O fato da *cannabis* ser uma planta complexa, devido suas cepas de combinações únicas de canabinóides, e a existência de poucos estudos sobre sua segurança, eficácia e dosagem, faz com que a prescrição desse fitocanabinoide se torne um desafio, podendo produzir efeitos divergentes e inesperados e, até mesmo, nenhum efeito, com isso, não contribuindo de forma eficaz em alguns casos, especialmente naqueles em que não se há controle da forma de administração e da posologia (FONSECA *et al.*, 2019). Além disso, as informações divergentes sobre a proporção ideal de THC e CBD nas preparações também limitam o uso dos fármacos à base da *cannabis* (CARVALHO *et al.*, 2017). Dessa forma, o prescritor deve ter um conhecimento básico sobre os riscos associados a essas terapias a depender da origem do composto e da via de administração, seja fumado, vaporizado, inalado, óleo ou comestível, já que essas diferentes formas podem gerar várias possibilidades de início de ação e duração do efeito do fármaco (BRUCKI *et al.*, 2021).

O CBD e o THC são os principais compostos presentes na *Cannabis*, sendo que o CBD, diferentemente do THC, consegue exercer uma ampla variedade de ações farmacológicas sem precisar interagir com os receptores canabinóides (CB1 e CB2), dessa maneira o uso da forma isolada do CBD não produz os efeitos psicoativos que são comuns ao se usar o THC, sendo considerado seguro e tolerável por não gerar efeitos graves, apenas sedação leve, diarreia e náuseas na utilização de doses altas (OSHIRO; CASTRO, 2022). Além de ter esses benefícios, o CBD ainda é capaz de amenizar as repercussões adversas causadas pelo THC, como a letargia, falha na

memória curta e a dependência química, por exemplo (SANTOS *et al.*, 2019), pois é um antagonista não competitivo do receptor CB1 e agonista inverso do receptor CB2, diminuindo a potência de ligação do THC. Assim, o uso do CBD isolado ou da combinação do CBD e THC é preferível em comparação ao uso do THC puro, ainda, como o THC age no GABA e na dopamina e possui a capacidade de gerar tolerância e abstinência, sendo que quando estabelecidas, maiores deverão ser as doses e o número de uso ao longo do dia para se obter algum efeito, o que pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis (SILVA *et al.*, 2022).

Estes compostos agem de maneira diferente de acordo com o indivíduo, a forma de administração e a dosagem. Com essa ideia, dependendo da forma de administração a farmacocinética do CBD será diferente e, conseqüentemente, a eficácia da sua ação e os potenciais efeitos adversos. Por ser um composto muito lipofílico, quando administrado na forma oral, sua biodisponibilidade é relativamente baixa e no uso crônico passa a se acumular no tecido adiposo, como resultado, em situações de emagrecimento o CBD acumulado pode ser ativado, mesmo após semanas da administração (COSTA *et al.*, 2022). Ainda, o CBD tem efeitos bifásicos, ou seja, atuando áreas paralímbicas e límbicas, como alguns outros ansiolíticos, sendo, portanto, necessário prudência na administração e também estabelecer uma faixa terapêutica adequada para evitar comprometimentos à saúde (SANTOS *et al.*, 2019).

Já se tem conhecimento que o THC é o principal responsável pelos efeitos adversos, principalmente psicoativos, pois aumenta o efluxo pré-sináptico de dopamina no córtex pré-frontal medial, podendo gerar efeitos similares àqueles observados pelos usuários recreativos de *Cannabis*. Assim como o CBD, é um composto lipossolúvel e tem baixa biodisponibilidade oral e seus resultados dependem da dose administrada e da coadministração ou não do CBD (COSTA *et al.*, 2022). Os principais efeitos adversos trazidos pela literatura e que também são abordados pelos artigos encontrados são: **1. Neurológicos:** alteração na memória de curto prazo, redução da capacidade de manter a concentração, sonolência, visão turva, ataxia, tontura; **2. Psicológicos:** alterações de comportamento e de humor, ideação suicida, alucinações, paranóia, depressão, euforia, disforia, psicose, ansiedade e dependência; **3. Risco de psicose:** particularmente em indivíduos com histórico familiar ou pessoal de doenças psiquiátricas; **4. Cardiovasculares:** palpitação, taquicardia, síncope, vasodilatação com diminuição da pressão arterial e hipotensão postural; **5.**

Gastrintestinais: alterações do apetite, náuseas, dor abdominal e **6. Outros:** fraqueza, fadiga, sintomas vago-vagais (CARVALHO *et al.*, 2017).

Ademais, autores como Filev (2020) faz uma relação da quantidade de THC e os efeitos adversos, na qual quando o teor de THC é baixo as principais repercussões negativas são: distúrbios do sono, gastrointestinais, tontura, fadiga, riscos hepáticos (alterações nas enzimas hepáticas) e, mais raro, convulsões. Já quando a quantidade é maior destacam-se os efeitos de boca seca, taquicardia, olhos vermelhos, visão turva, alterações na percepção do tempo e espaço, hipotensão arterial, ataxias, alterações na memória operacional e na cognição, paranoia e vômitos, além de, em casos mais graves, convulsões, surtos de ansiedade ou psicóticos.

Vale destacar que, a fim de reduzir os efeitos adversos, é preferível que os fitocanabinoides sejam evitados em pacientes menores de vinte e cinco anos, ou que tenha histórico familiar de psicose, uso prévio com experiência ruim, doenças cardíacas, fumantes e/ou etilistas crônicos (BRUCKI *et al.*, 2021), além de ser contraindicado para mulheres grávidas ou que estejam amamentando (SPEZZIA, 2022) já que o THC atravessa a placenta e pode ser excretado no leite (COSTA *et al.*, 2022).

Apesar dos efeitos negativos aqui mencionados, quando confrontados aos efeitos positivos observados, observa-se a necessidade de mais estudos na tentativa de favorecer os efeitos benéficos e mitigar os efeitos colaterais e maléficos do uso da planta o seus compostos, permitindo estabelecer faixas terapêuticas seguras e eficientes para cada patologia e tipo de paciente.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os artigos estudados demonstram que os fitocanabinóides apresentam ação terapêutica no tratamento de condições como ansiedade, depressão e distúrbios psicóticos. Apresenta benefícios no tratamento de doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Doença de Parkinson e Esclerose Múltipla, apresentando propriedades anti-inflamatórias e neuro protetoras que podem ser benéficos em várias doenças de caráter desmielinizantes, com destaque a ação sinérgica do THC e CBD para atingir tal efeito. Além disso, alguns estudos também beneficiam o tratamento de esquizofrenia em animais, sem apresentar efeitos motores adversos, como ocorre com o uso de psicóticos. No tratamento do Autismo, houve melhorias no comportamento,

ansiedade e comunicação, com uso de extratos enriquecidos com CBD. Também apresenta efeito no tratamento de dores crônicas, embora, seja necessário, mais estudos envolvendo funcionamento do sEC, vias de administração e formas terapêuticas.

Por outro lado, foi mostrado que o uso dessas substâncias apresenta inúmeros efeitos adversos que devem ser considerados no tratamento de pacientes neuropsiquiátricos. As reações encontradas com uso de CBD aparentam ser dependentes tanto de dose como da via de administração e divergem com uso oral ou inalatório. Já o THC, é a substância que apresenta maior gama de efeitos adversos, como os neurológicos, psicológicos, cardiovasculares, gastrointestinais, entre outros. Sendo assim, há várias nuances que devem ser consideradas no uso terapêutico dos fitocanabinóides, como efeitos adversos, a via de administração, condição do paciente, idade, peso, quantidade de substância ingerida ou inalada, concentração, entre outras.

Desta forma, faz-se necessário intensificar esforços em pesquisas que possam maximizar os efeitos benéficos do uso de fitocanabinóides no tratamento de doenças neuropsiquiátricas, através principalmente de ensaios clínicos nos quais possam abordar diferentes vias de administração, melhores posologias, diminuição de possíveis interações medicamentosas, bem como na padronização das concentrações presentes nas formulações. Ainda, faz-se também necessário estudos que visem diminuir ou mitigar os efeitos adversos observados, a fim de tornar os fitocanabinóides em uma opção farmacológica segura.

Finalmente, destacamos que apesar desta revisão integrativa ter sido baseada em trabalhos de qualidade e rigor metodológico publicados nos últimos 7 anos e ter analisado um número satisfatório de artigos sobre a temática, o mesmo apresenta limitações, principalmente frente a realização de trabalhos que não estavam disponíveis na íntegra nos bancos de dados analisados.

AGRADECIMENTO

Agradecemos à Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas - MS e a Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação (PROPP).

REFERÊNCIAS

ABI-JAOUDE, E., *et al.* Preliminary Evidence on Cannabis Effectiveness and Tolerability for Adults With Tourette Syndrome. **The Journal Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 29, n. 4, p. 391-400, 2017. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16110310>.

ALLISON, K. Weighing the Benefits and Risks of Medical Marijuana Use: A Brief Review. **Pharmacy**, v. 6, n. 4, 2018. <http://doi.org/10.3390/pharmacy6040128>.

ALVES, P., *et al.* Cannabis sativa: much more beyond δ 9-tetrahydrocannabinol. **Pharmacological Research**, [S.L.], v. 157, p. 104822, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104822>.

ANTONSDOTTIR, I.M., MAKINO, K.M., PORSTEINSSON, A.P. Dazed and Confused: Medical Cannabis in Alzheimer Disease. **The American Journal Geriatric Psychiatry**, v.24, n. 11, p. 1004-1006, 2016. <http://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.08.015>.

BATALLA, A., *et al.* The potential of cannabidiol as a treatment for psychosis and addiction: Who benefits most? A Systematic Review. **Journal of Clinical Medicine**, v.8, n. 7, p. 1-14, julho 2019. <https://doi.org/10.3390/jcm8071058>.

BITENCOURT, R.M., TAKAHASHI, R.N., CARLINI, E.A. From an Alternative Medicine to a New Treatment for Refractory Epilepsies: Can Cannabidiol Follow the Same Path to Treat Neuropsychiatric Disorders? **Frontiers in Pharmacology**, v.12, 2021, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.638032>.

BONINI, S.A., *et al.* Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 227, p. 300-315, dez. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>.

BRUCKI, S.M.D., *et al.* Cannabinoids in neurology – position paper from scientific Department from Brazilian Academy of Neurology. **Brazilian Academy of Neurology**, v.79, n.4, p. 354-369, 2021. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0432>

CARVALHO, C.R., *et al.* Canabinóides e epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. **Vitalle – Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 54-63, 2017. <https://doi.org/10.14295/vitalle.v29i1.6292>

CHEUNG, K.A.K., MITCHELL, M.D., HEUSSLER, H.S. Cannabidiol and neurodevelopmental disorders in children. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 2021. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.643442>.

COSTA, P. A., *et al.* CBD de espectro completo ou purificado: qual o melhor tratamento para epilepsia? **Revista Neurociências**, 30, 1–24, 2022. <https://doi.org/10.34024/rnc.2022.v30.12864>

COSTA, R. Análise Das Evidências Científicas Do Uso Do Canabidiol Em Doenças Psiquiátricas E Neurológicas. **Centro de Ciências Biológicas Universidade Federal de Santa Catarina**, 4, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/183416/349821.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

CRIPPA, J.A., *et al.* Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. **Frontiers in immunology** v.9, p. 1-16, 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02009>.

CRIPPA, J.A., *et al.* Δ 9-THC Intoxication by Cannabidiol Enriched Cannabis Extract in Two Children with Refractory Epilepsy: Full Remission after Switching to Purified Cannabidiol. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, 2016. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00359>.

CROCQ, M-A., *et al.* History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues In Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 223-228, 30 set. 2020. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/MCROCQ>

SOUZA, M.T; SILVA, M.D., CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Revista Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-6, mar. 2010. DOI: 10.1590/S1679-45082010RW1134.

DI MARZO, V. New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. **Nature reviews - Drug discovery** vol. 17,9 (2018): 623-639. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.115>

FEINSTEIN, A., *et al.* Impaired awareness: Why people with multiple sclerosis continue using cannabis despite evidence to the contrary. **Brain and Behavior (Wiley)**, v. 11, n.8, 2021. <https://doi.org/10.1002/brb3.2220>.

FRANCO, G.R.R., *et al.* Phytocannabinoids: general aspects and pharmacological potential in neurodegenerative diseases. **Current Neuropharmacology**, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 449-464, abr. 2021. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200720172624>

ELSAID, S., KLOIBER, S., FOLL, B.L. Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v.167, p. 25-75, 2019. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.06.005>.

FILEV, R. Cânabis como terapia. **BIS. Boletim do Instituto de Saúde**, v.21, n.2, p.142–158, 2020. <https://doi.org/10.52753/bis.2020.v21.34627>

FONSECA, B.M., *et al.* Canábis e Canabinoides para fins medicinais. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, v.11, n. 1, 2019. <https://doi.org/10.25756/rpf.v11i1.210>

GALVÃO, C.M. Níveis de evidência. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 19, n. 2, p. 5, jun. 2006. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002006000200001>

GARCÍA-GUTIÉRREZ, M.S., *et al.* Cannabidiol: a potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. **Biomolecules**, v. 10, n. 11, p. 1575, 19 nov. 2020. <https://doi.org/10.3390/biom10111575>

GRACZYK, M., LUKOWICZ, M., DZIERŻANOWSKI, T. Prospects for the use of cannabinoids in psychiatric disorders. **Frontier in Psychiatry**, v.12, 2021. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.620073>.

INGRAM, G., PEARSON, O.R. Cannabis and multiple sclerosis. **Practical Neurology**, v. 19, n. 4, p. 310–315. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002137>.

MOJAVERROSTAMI, S., *et al.* A review of Herbal Therapy in Multiple Sclerosis. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 8, n. 4, p.575-590, 2018. <https://doi.org/10.15171/apb.2018.066>.

NETO, M. S. *et al.* Alterações de Sono em Pacientes Depressivos Adultos: Uma Revisão Integrativa. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar, Umuarama**, v.27, n.4, p.1704-1714, 2023. <https://ojs.revistasunipar.com.br/index.php/saude/article/view/9636>

OSHIRO, C.A., CASTRO, L.H.M. Cannabidiol and epilepsy in Brazil: a current review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, (5 suppl 1), p. 182–192. <https://doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2022-s137>

PAVISIAN, B., STAINES, W.R., FEINSTEIN, A. Cannabis induced alterations in brain activation during a test of information processing speed in patients with MS. **Multiple sclerosis Journal, Experimental translational and clinical**, v. 1, 2015. <https://doi.org/10.1177/2055217315588223>.

PISANTI, S., BIFULCO, M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 6, p. 8342-8351. <https://doi.org/10.1002/jcp.27725>

RAUCCI, U. *et al.* Cannabidiol Treatment for refractory epilepsies in pediatrics. **Frontiers in Pharmacology**, v.11, 2020. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.586110>.

REDDY, V., *et al.* Targeting the endocannabinoid system: a predictive, preventive, and personalized medicine-directed approach to the management of brain pathologies. **EPMA Journal**, v. 11, n. 2, p. 217-250, 2020. <https://doi.org/10.1007/s13167-020-00203-4>

ROMERO, K., *et al.* Multiple sclerosis, cannabis, and cognition: A structural MRI study. **Neuroimage Clin**, v.8, p. 140-147, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.04.006>.

RUGGIERO, R.N., *et al.* Cannabinoids and Vanilloids in Schizophrenia: Neurophysiological Evidence and Directions for Basic Research. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, 2017. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00399>.

SANTOS, A.B., SCHERF, J.R., MENDES, R.C. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. **Acta**

Brasiliensis, v.3, n. 1, 2019. <https://doi.org/10.22571/2526-4338131>

SILVA, L.M., LACERDA, I.J.M., SWIECH, J.N.D. O mecanismo de ação da Cannabis sativa L. enquanto indutora do sono e suas consequências neuropsicológicas - uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, n.11, n.2, 2022. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25866>

SPEZZIA, S. O emprego da Cannabis medicinal no enfrentamento à doenças. **Revista de Ciências Médicas**, v.31, 2022. <https://doi.org/10.24220/2318-0897v31e2022a5398>.