

Ansiedade: o uso da Cannabis sativa como terapêutica alternativa frente aos benzodiazepínicos**Anxiety: the use of Cannabis sativa as an alternative therapy in front of benzodiazepinics**

DOI:10.34117/bjdv6n7-631

Recebimento dos originais: 03/06/2020

Aceitação para publicação: 23/07/2020

Luana dos Santos Fonseca Peixoto

Graduanda em Odontologia

Instituição: Universidade de Pernambuco

Endereço: Av. Gov. Agamenon Magalhães - Santo Amaro, Recife - PE , 50100-010 - Brasil

E-mail: luanasfpeixoto@gmail.com

Iasmin Fares Menezes de Lima

Graduanda em Odontologia

Instituição: Universidade de Pernambuco

Endereço: Av. Gov. Agamenon Magalhães - Santo Amaro, Recife - PE , 50100-010 - Brasil

E-mail: iasminfares@hotmail.com

Carolina Pereira da Silva

Graduanda em Odontologia

Instituição: Universidade de Pernambuco

Endereço: Av. Gov. Agamenon Magalhães - Santo Amaro, Recife - PE , 50100-010 - Brasil

E-mail: carolinapereira@gmail.com

Luana Gonçalves Pimentel

Graduanda em Odontologia

Instituição: Universidade de Pernambuco

Endereço: Av. Gov. Agamenon Magalhães - Santo Amaro, Recife - PE , 50100-010 - Brasil

E-mail: luanaapimentell8@gmail.com

Vanessa Bastos de Souza Rolim Lima

Graduanda em Odontologia

Instituição: Universidade de Pernambuco

Endereço: Av. Gov. Agamenon Magalhães - Santo Amaro, Recife - PE , 50100-010 - Brasil

E-mail: nessa.rolima@gmail.com

Kássia Regina de Santana

Graduanda em Odontologia

Instituição: Universidade de Pernambuco

Endereço: Av. Gov. Agamenon Magalhães - Santo Amaro, Recife - PE , 50100-010 - Brasil

E-mail: kassiaupe2016.1@gmail.com

Francisco Braga da Paz Júnior

Doutor em Biologia de fungos pela Universidade Federal de Pernambuco

Instituição: Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Luiz Freire, 500 - Cidade Universitária, Recife-PE, 50740-545 - Brasil
E-mail: franciscobraga@recife.ifpe.edu.br

Eliana Santos Lyra da Paz

Doutora em Microbiologia pela Universidade Federal de Pernambuco

Instituição: Universidade de Pernambuco

Endereço: Av. Gov. Agamenon Magalhães - Santo Amaro, Recife - PE, 50100-010 - Brasil
E-mail: eliana.lyra@upe.br

RESUMO

A *Cannabis sativa*, conhecida como maconha, é composta por mais de 400 substâncias dentre as quais se destacam o tetrahydrocannabinol (THC) e principalmente o canabidiol (CBD) pelos seus benefícios na ansiedade. Assim, este estudo descreve a possibilidade do uso da *Cannabis sativa* no controle da ansiedade. Realizou-se uma revisão de literatura, através do cruzamento dos descritores nas bases de dados SCIELO, LILACS e MEDLINE no período de 2016 a 2020. Ansiedade é um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo de algo desconhecido ou estranho, tendo como tratamento o uso principalmente de benzodiazepínicos (BZD). Porém, esses fármacos podem apresentar efeitos colaterais mesmo quando empregados em dose única ou por tempo restrito. A utilização terapêutica do CBD em um vasto espectro de concentrações da planta, não detectaram importantes efeitos colaterais e tóxicos, possuindo um perfil de segurança adequado, boa tolerabilidade e resultados positivos possibilitando seu uso na prática clínica. Diante disso, há evidências que a *Cannabis sativa*, em especial o CBD, pode ser uma terapia alternativa para o controle da ansiedade por apresentar uma menor recorrência de efeitos colaterais em comparação aos medicamentos geralmente utilizados.

Palavras-chave: canabidiol, *Cannabis sativa*, ansiedade, terapêutica, ansiolíticos.

ABSTRACT

Cannabis sativa, known as dope, is composed of more than 400 substances, among which tetrahydrocannabinol (THC) and mainly cannabidiol (CBD) stand out for its benefits in anxiety. Thus, this study describes the possibility of using *Cannabis sativa* to control anxiety. A literature review was carried out by crossing the descriptors in the databases SCIELO, LILACS and MEDLINE in the period from 2016 to 2020. Anxiety is a vague and unpleasant feeling of fear, apprehension, characterized by tension or discomfort derived from anticipation of danger of something unknown or strange, having as treatment the use mainly of benzodiazepines (BZD). However, these drugs can have side effects even when used in a single dose or for a limited time. The therapeutic use of CBD in a wide range of plant concentrations, did not detect important side and toxic effects, having an adequate safety profile, good tolerability and positive results allowing its use in clinical practice. Given this, there is evidence that *Cannabis sativa*, especially CBD, can be an alternative therapy for controlling anxiety because it has a lower recurrence of side effects compared to the drugs generally used.

Keywords: cannabidiol, *Cannabis sativa*, anxiety, therapeutics, anti-anxiety agents.

1 INTRODUÇÃO

Cannabis é o gênero de uma planta, popularmente conhecida no Brasil como maconha, cuja espécie mais notória é a *Cannabis sativa* (Matos et al., 2017). É composta por mais de 400 substâncias, abrange 60 tipos de canabinóides, dentre os quais dois se destacam pela finalidade

terapêutica: o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). O THC, não obstante seus efeitos medicinais, possui efeitos cognitivos e psicológicos conhecidos como “alucinógeno” da planta que origina uma limitação ao seu uso. Já o CBD, vem recebendo expressiva atenção da medicina por causa dos seus benefícios em diversas patologias e por não causar, a princípio, dependência química (Nunes et al., 2017).

No Brasil, o uso e plantio recreativo da maconha está proibido. Porém, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) juntamente com o senado e o congresso atualmente discutem uma nova regulamentação quanto ao seu uso medicinal. Além disso, algumas pessoas de diferentes estados já conseguiram na justiça a legalização do uso medicinal. A ANVISA e o Conselho Federal de Medicina (CFM) autorizaram o uso do canabidiol para fins terapêuticos, todavia, com limitações. Estas limitações se devem por não haver importantes estudos desta substância no mundo. Até o momento, as pesquisas estão restritas a experimentos com animais e estudos clínicos fase I e II em humanos (Silva et al., 2017).

Pesquisas mostraram que o CBD se tornou alvo de vários estudos experimentais nas últimas décadas por ter um amplo espectro de propriedades farmacológicas como ação analgésica e imunossupressora, tendo ação no tratamento de isquemias, náuseas, câncer, diabetes e efeitos sobre os distúrbios de ansiedade (Rodrigues, 2019).

Ansiedade é um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo de algo desconhecido ou estranho, interferindo na qualidade de vida, no controle emocional, bem como o desempenho diário do indivíduo. (Silva et al., 2017). Dados publicados em 2017 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que a prevalência mundial do transtorno de ansiedade é de aproximadamente 3,6% (264 milhões). O Brasil, onde o transtorno de ansiedade está presente em 9,3% da população geral, se destaca, possuindo o maior número de casos de ansiedade entre todos os países do mundo (Costa et al., 2019).

Os Benzodiazepínicos (BZD), fármacos desenvolvidos na década de 1960, têm sido amplamente utilizados no tratamento de diversas doenças de origem psiquiátrica e neurológica, incluindo a ansiedade. De acordo com estudos, estima-se que 2% da população brasileira adulta faz uso crônico do BZD, sendo a maioria pertencente ao sexo feminino e com número crescente conforme o envelhecimento. Porém, esses medicamentos podem ocasionar maior risco de intoxicação e efeitos adversos, além da maioria dos pacientes não saber o risco do uso indiscriminado desses fármacos (Xavier Neto et al., 2018).

O presente estudo visa descrever as evidências científicas sobre a utilização da *Cannabis sativa* para fins medicinais, relacionada ao controle da ansiedade e a possibilidade terapêutica de se utilizar frente aos benzodiazepínicos já utilizados para esse fim.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura, desenvolvida por meio de fontes indexadas nas bases de dados do *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Buscou-se por artigos em português, inglês e espanhol publicados entre o período de 2016 a 2020, considerando os descritores: “Cannabidiol”, “Cannabis sativa”, “Anxiety”, “Therapeutics”, “Anti-Anxiety Agents”. Além desses descritores foram analisados trabalhos que tratavam sobre as questões legais da utilização da *Cannabis sativa* para fins medicinais.

3 DISCUSSÃO

A maconha pertence à família Cannabaceae, que inclui o gênero *Cannabis*, cujo nome deriva do persa kannab (cânhamo) sendo originária na Ásia, cujas subespécies mais notórias são *Cannabis sativa sativa*, *Cannabis sativa indica* e *Cannabis sativa ruderalis*. Devido ao clima temperado e tropical, a espécie predominante em solo brasileiro é a *Cannabis sativa sativa*. Ela é composta por fitocanabinoides, substâncias lipofílicas derivadas do resorcinol, com ação farmacológica similar aos endocanabinoides, que são canabinóides produzidos pelo próprio corpo humano. Entre os fitocanabinóides, o THC e o CBD são os principais compostos responsáveis pelas ações farmacológicas da planta, que pode ser usada como hipnótico e tranquilizante no tratamento de ansiedade, histeria e compulsividade reportado na Índia antes de 1.000 a.C. (Escobar, 2018; Gurgel et al., 2019).

Mesmo com seu histórico de uso medicinal milenar, a *Cannabis* se manteve por muito tempo como uma fonte de controvérsia, com inúmeras restrições legais ao seu uso medicinal (Costa, 2017). Na realidade, por sua extração ter sido atrelada à droga vegetal ilícita, o CBD tem seu uso para tratamento de doenças permeado por um grande embate administrativo-legal, fundamentado em discursos que, na maior parte das vezes, possuem conotação moralista (Gurgel et al., 2019).

No segundo semestre de 2019, através da RDC 327/2019, a ANVISA criou a regulamentação “dos produtos à base de *Cannabis*”, facilitando o registro desse tipo de produto que após receberem a autorização sanitária necessária, poderão ser vendidos aos pacientes em farmácias e drogarias do país (com exceção das farmácias de manipulação). Contudo, a resolução sobre o plantio de *Cannabis* em território brasileiro para fins medicinais e de pesquisa não foi aprovada, o que restringe de certa forma a acessibilidade. Já a mais recente resolução, aprovada no dia 22 de janeiro de 2020 e chamada de RDC 335/2020, simplifica e traz agilidade ao acesso a esses produtos. Nela, definiu-se novos critérios e procedimentos para a importação do canabidiol no Brasil por pessoa física, para uso

próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde (Anvisa, 2019; Anvisa, 2020).

O interesse no estudo desta planta se deve à identificação de seus principais constituintes ativos, os fitocanabinóides Δ 9-THC e CBD e à descoberta de receptores canabinóides e de substâncias endógenas (endocanabinóides) agindo sobre eles (Costa, 2017). O sistema endocanabinóide é considerado um regulador fisiológico homeostático único e difundido. Sua principal função é a neuromodulação, capaz de gerar efeitos que alteram a percepção da dor, fome, esquecimento, ansiedade, aprendizado e memória. Além disso, influencia no controle motor, na imunidade, na proliferação de células tumorais e, inclusive, no processo inflamatório (Noronha, 2018).

Os CB1 e CB2 são receptores canabinóides do tipo 1 e tipo 2, respectivamente. Ambos, estão acoplados à proteína G inibitória (proteína G) (Oliveira & Lima, 2016). Os CB1 estão distribuídos preferencialmente no sistema nervoso central (SNC), principalmente na pré-sinapse e medeiam os efeitos psicotrópicos dos canabinóides. Quando ativados, inibem a adenilato ciclase diminuindo a conversão de ATP em AMPc o que gera hiperpolarização neuronal e diminui a liberação de neurotransmissores tais como GABA, glutamato, noradrenalina, serotonina e dopamina, podendo influenciar a cognição, percepção, funcionamento motor, apetite, sono, neuroproteção, neurodesenvolvimento e liberação hormonal. Ao ligar-se ao receptor CB1, o Δ 9-THC medeia à maioria dos efeitos no SNC. Os receptores CB2 estão localizados preferencialmente no sistema imunológico e hematopoiético, mas também já foram encontrados em algumas áreas do SNC, havendo uma expressão aumentada deles em determinados estados patológicos, tal como dor crônica. Neste contexto, os receptores canabinóides interferem com várias vias de sinalização para exercerem os seus efeitos nos diferentes tecidos e órgãos (Nunes, 2016; Costa, 2017).

Estudos mostram que o mecanismo de ação do canabidiol (CBD) é distinto ao do delta nove-tetraidrocanabinol (Δ 9-THC). Em termos da farmacocinética, o CBD sofre metabolismo de primeira passagem e é transformado em vários metabólitos ativos para o SNC, dentre eles pode-se citar: 7-hidroxi-CBD, ácido 7-oic-CBD. Além disso, o tempo de meia vida em humanos, foi determinado por pesquisadores e é em torno de 18 a 33 horas em administração intravenosa, 27 a 35 horas através do fumo, e 2 a 5 dias em administração via oral. Pesquisas também apontam que o canabidiol tem uma afinidade com o receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}, no que concerne ao efeito ansiolítico (Oliveira & Lima, 2016; Silva et al., 2017).

A ansiedade é um estado emocional com componentes psicológicos e fisiológicos, podendo ser benéfica ou prejudicial à saúde do ser humano. A ansiedade chamada de patológica é a doença em si e não o estado passageiro de estar ansioso. Essa doença, acredita-se, é causada por falhas ou mudanças de alguns neurotransmissores (Silva et al., 2019). Quando a ansiedade está presente,

ocorrem respostas psicofisiológicas que alteram a atividade do ramo simpático do sistema nervoso autônomo, e então há mudanças no sistema cardiovascular, aumentando pressão arterial e frequência cardíaca. As glândulas sudoríparas produzem mais suor, os músculos apresentam movimentos espasmódicos, há sensação ofegante e/ou suspiros, xerostomia entre outros sintomas (Barasuol et al., 2016).

Segundo a classificação do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), agorafobia, transtorno de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), fobia social, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno de ansiedade generalizada (TAG) são alguns dos transtornos de ansiedade. As situações que provocam ansiedade algumas vezes são suportadas com grande sofrimento e muitas das atividades exigem a participação de outras pessoas para que sejam realizadas – o que pode afetar a qualidade de vida e diminuir o grau de independência. Rompimentos sociais e de relacionamentos e abandono de atividades consideradas prazerosas também podem acontecer. Dessa forma, a identificação desses acontecimentos pode direcionar ao tratamento precoce, diminuindo a gravidade desses quadros ao longo do desenvolvimento da doença (Costa et al., 2019).

Os benzodiazepínicos constituem o grupo de psicotrópicos mais comumente utilizados na prática clínica devido a sua atividade ansiolítica (Naloto et al., 2016). O problema é que muitos ansiolíticos apresentam efeitos colaterais que podem ser perigosos ou não confortáveis para alguns pacientes (Barasuol et al., 2016). Os BZD podem apresentar efeitos colaterais mesmo quando empregados em dose única ou por tempo restrito. A sonolência é o mais comum desses efeitos, principalmente com o uso do midazolam e do triazolam, por conta de sua ação hipnótica (indução do sono fisiológico). A amnésia anterógrada é outro efeito colateral dos benzodiazepínicos, que pode ocorrer mesmo quando empregados em dose única, sendo definida como o esquecimento dos fatos que se ligam a um evento tomado como ponto de referência. (Baeder et al., 2016). Os efeitos dessas substâncias, decorrentes do seu uso crônico, por meses ou anos, podem resultar na dependência química do usuário, sendo que a abstinência prejudica severamente a sua vida social, devido à irritabilidade, à insônia excessiva, à sudoração, à dor no corpo a até mesmo às convulsões (Fávero et al., 2017).

Isso parece não acontecer com o uso do canabidiol, pois pesquisas relatam que diversos estudos *in vivo* e *in vitro* da utilização terapêutica do Canabidiol em um vasto espectro de concentrações da planta, não detectaram importantes efeitos colaterais e tóxicos, contrastando com os fármacos atualmente utilizados como ansiolíticos (Matos et al., 2017). De acordo com Oliveira & Lima (2016), foi realizado um estudo em humanos saudáveis com o CBD (via oral, inalatória ou endovenosa), em um procedimento de simulação do falar em público, onde foram comparados o

canabidiol (300mg), o placebo e dois ansiolíticos, o diazepam (10mg) e a ipsapirona (5mg) num procedimento duplo cego. A pesquisa relatou que assim como os dois ansiolíticos, o CBD diminuiu a ansiedade induzida pela simulação do falar em público sem efeitos colaterais significantes. Posteriormente, foi feita uma avaliação, em um estudo duplo-cego, do efeito do CBD (400mg) no fluxo sanguíneo cerebral regional, medido a partir de um SPECT em pacientes saudáveis submetidos a situação de ansiedade. Nessa pesquisa, mais uma vez foi possível comprovar os efeitos ansiolíticos do CBD comparados à pacientes que receberam apenas placebo (Silva et al., 2017).

Em mais estudos realizados, apontaram-se benefícios do CBD quanto ao seu potencial ansiolítico, e, por não apresentar efeitos psicoativos e não alterar a cognição, possui um perfil de segurança adequado, boa tolerabilidade, resultados positivos em testes com seres humanos e um amplo espectro de ações farmacológicas. (Silva et al., 2017).

4 CONCLUSÕES

Diante desse estudo, há evidências que a *Cannabis sativa*, em especial o seu fitocanabinóide canabidiol (CBD), pode servir como uma alternativa terapêutica para o controle da ansiedade devido ao seu potencial ansiolítico e menor recorrência de efeitos colaterais em comparação aos benzodiazepínicos geralmente utilizados. Entretanto, mais estudos clínicos são necessários para medir sua eficácia, definindo uma terapêutica adequada e averiguando os riscos relacionados ao seu uso a longo prazo que ainda não são conhecidos. Assim, será possível definir um protocolo de segurança para que os profissionais de saúde possam indicar o uso do CBD a fim de garantir uma melhor qualidade de vida para portadores de transtorno de ansiedade.

REFERÊNCIAS

1. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de diretoria colegiada – RDC nº327, de 09 de dezembro de 2019. Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acessado em: 27 jun. 2020.
2. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de diretoria colegiada – RDC nº335, de 24 de janeiro de 2020. Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acessado em: 27 jun. 2020.
3. BAEDER, F.M. Conhecimento de pacientes sobre o uso de benzodiazepínicos no controle da ansiedade em Odontologia. Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas, v. 70, n. 3, p. 333-337, 2016.

4. BARASUOL, J.C. et al. Abordagem de pacientes com ansiedade ao tratamento odontológico no ambiente clínico. *Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas*, v. 70, n. 1, p. 76-81, 2016.
5. COSTA, R. Análise das evidências científicas do uso do canabidiol em doenças psiquiátricas e neurológicas. DISSERTAÇÃO (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, 2017.
6. ESCOBAR, M.B. O potencial do canabidiol na terapêutica veterinária: revisão de literatura. TCC (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Roraima, Boa Vista-RR, 2018.
7. FÁVERO, V.R. et al. Uso de ansiolíticos: abuso ou necessidade? *Revista Visão Acadêmica*, v. 18, n. 4, p. 98-106, 2017.
8. GURGEL, H.L.C. et al. Therapeutic use of cannabidiol: the lawsuit in the state of Pernambuco, Brazil. *Revista e Sociedade*, v. 28, n. 3, p. 283-295, 2019.
9. MATOS, R.L.A. et al. O uso do Canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química*, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.
10. NALOTO, D.C.C. et al. Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*, v. 21, n. 4, p. 1267-1276, 2016.
11. NORONHA, F.A. Efeito do canabidiol no processo cicatricial de defeitos ósseos críticos mecanicamente induzidos em calota craniana de ratos: avaliação clínica e histológica. DISSERTAÇÃO (Mestrado em Estomatologia) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS, 2018.
12. NUNES, K.M.S. et al. Canabidiol (*Cannabis sativa*): associada no tratamento de doenças neurológicas e sua legalização. *Revista Brasileira Militar de Ciências*, v. 7, p. 14-21, 2017.
13. NUNES, P.H.G. Envolvimento do sistema endocanabinóide sobre os efeitos comportamentais e moleculares induzidos pela cocaína. TESE (Doutorado em Fisiologia e Farmacologia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, 2016.
14. OLIVEIRA, K.L.B.; LIMA, T. P. S. *Cannabis sativa*: Potencial terapêutico. TCC (Graduação em Biomedicina) - Faculdade São Lucas, Porto Velho-RO, 2016.
15. RODRIGUES, T.O.G. Uso do Canabidiol como anticonvulsivante: uma revisão de literatura. TCC (Graduação em Farmácia) - Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira-BA, 2019.
16. SILVA, D.O.F. et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Ansiedade. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, v. 6, n. 2, p. 255-260, 2017.
17. SILVA, F.L.M. Tráfico de drogas ilícitas no Brasil e a consequência na saúde pública. TCC (Graduação em Direito) - Faculdade Raízes, Anápolis, 2019.
18. XAVIER NETO, A.G. et al. Prevalência do uso de benzodiazepínicos em idosos no Hospital dia do idoso em Anápolis-GO. TCC (Graduação em Medicina) - Centro Universitário de Anápolis, Anápolis-GO, 2018