

O potencial terapêutico e farmacológico do canabidiol
The therapeutic and pharmacological potential of cannabidiol
El potencial terapéutico y farmacológico del cannabidiol

Recebido: 26/10/2020 | Revisado: 01/11/2020 | Aceito: 06/11/2020 | Publicado: 11/11/2020

Líria Marina Gomes da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7364-2691>

Centro Universitário UNINOVAFAPI, Brasil

E-mail: liriamarina@gmail.com

Raul Arrais de Alencar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7076-4004>

Centro Universitário UNINOVAFAPI, Brasil

E-mail: raul.alencar44@gmail.com

Antonio Luiz Gomes Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0585-3945>

Centro Universitário UNINOVAFAPI, Brasil

E-mail: gomesjunioral@gmail.com

Resumo

O artigo busca avaliar os efeitos terapêuticos e farmacológicos do canabidiol caracterizando possíveis efeitos adversos e toxicológicos. Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa realizada nas bases de dados do PubMed, Science Direct e LILACS com os descritores em inglês “efeito farmacológico”, “canabidiol” e “tratamento”, utilizando o operador booleano AND e restrito aos anos de 2015 a julho de 2020. Foram encontrados inicialmente 89 artigos, a partir da aplicação dos critérios de inclusão foi possível a seleção dos 27 artigos constituintes do trabalho, desses foi retirado as informações sobre autores, objetivo, amostra, tipo de pesquisa, dosagem e resultado para a composição do quadro de resultados. Conclui-se que o canabidiol apresenta efeitos terapêuticos em patologias relacionadas com o sistema nervoso central e o sistema imunológico, locais onde ele possui mecanismos de ação e que eventos de intoxicação não são frequentemente relatados, porém ele apresenta um vasto relato de efeitos adversos, em sua maioria, leves como sonolência e desconforto gástrico.

Palavras-chave: Cannabinóides; Canabidiol; Farmacoterapia; Toxicologia.

Abstract

The article reviews the therapeutic and pharmacological effects of cannabidiol, characterizing possible adverse and toxicological effects. This is an integrative bibliographic review carried out in the databases of PubMed, Science Direct and LILACS with the descriptors “drug effects”, “cannabidiol” and “treatment” in English, using the Boolean operator AND and restricted to the years 2015 to July 2020. 89 articles were initially found, from the application of the inclusion criteria, it was possible to select the 27 articles constituting the work, from which information about authors, objective, sample, type of research, dosage and result for the composition of results table were obtained. It can be concluded that cannabidiol has therapeutic effects in pathologies related to the central nervous system and the immune system, places where it has mechanisms of action and that intoxication events are not frequently reported, however it has a vast report of adverse effects, in mostly light such as drowsiness and gastric discomfort.

Keywords: Cannabinoids; Cannabidiol; Pharmacotherapy; Toxicology.

Resumen

El artículo analiza los efectos terapéuticos y farmacológicos del cannabidiol, caracterizando los posibles efectos adversos y toxicológicos. Se trata de una revisión bibliográfica integradora realizada en las bases de datos PubMed, Science Direct y LILACS con los descriptores en inglés “efecto de fármacos”, “cannabidiol” y “tratamiento”, utilizando el operador booleano AND y restringido a los años 2015 a julio de 2020. Inicialmente se encontraron 89 artículos, a partir de la aplicación de los criterios de inclusión, fue posible seleccionar los 27 artículos que conforman el trabajo, de los cuales se extrajo información sobre autores, objetivo, muestra, tipo de investigación, dosificación y resultado para la composición de la tabla. Resultados. Se puede concluir que el cannabidiol tiene efectos terapéuticos en patologías relacionadas con el sistema nervioso central y el sistema inmunológico, lugares donde tiene mecanismos de acción y que los eventos de intoxicación no se reportan con frecuencia, sin embargo tiene un vasto reporte de efectos adversos, en mayormente leves como somnolencia y malestar gástrico.

Palabras clave: Cannabinoides; Cannabidiol; Farmacoterapia; Toxicología.

1. Introdução

A Cannabis sativa é popularmente conhecida como maconha e trata-se de uma planta

amplamente utilizada de diversas formas, pertence à família Cannabaceae, e foi classificada pela primeira vez em 1753. A planta é originalmente da Ásia, porém encontra-se bem distribuída nas regiões tropicais e temperadas de todo o mundo, a composição química dessa é bastante estudada sendo assim, sabe-se que apresenta cerca de 500 compostos, dentre eles os canabinóides tem extrema importância, sendo conhecidos tipos diferentes de canabinóides (López, Brindis, Niizawa & Martínez, 2014).

O canabinóide em maior proporção é o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) que é associado aos efeitos psicomiméticos da planta como a sensação de ansiedade, as alterações perceptivas, déficit cognitivo e paranoia, porém o canabidiol (CBD), outro canabinóide abundante da planta não apresenta tais funções psicomiméticas (Elsaid; Kloiber & Le Foll, 2019).

Com a descoberta do sistema endocanabinóide na década de 1960, novas portas foram abertas no entendimento da fisiologia dos canabinóides e de como poderiam ser usados farmacologicamente. Anos depois foi comprovado que alguns canabinóides interagem com esse sistema antagonizando os efeitos psicoativos de outros compostos de sua classe, como por exemplo, o THC (Youssef & Irving, 2012). A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece os efeitos terapêuticos do CBD em diferentes patologias como ansiedade, depressão, Parkinson, esclerose, Alzheimer, dores crônicas e neuropáticas, entre outros (Nascimento, Schultz, Gonzalez & Oliveira, 2020).

Em 1963 a estrutura química do CBD foi devidamente elucidada pelo químico Raphael Mechoulam e com tal descoberta houve o impulsionamento das pesquisas sobre os possíveis potenciais farmacêuticos relacionados ao composto, já que o mesmo foi comprovado como um canabinóide não ativo (Crippa, Guimarães, Campos & Zuardi, 2018). De acordo com Mechoulam (2010), a maioria dos estudiosos diz que o sistema endocanabinóide está envolvido na maioria dos transtornos psiquiátricos.

Sabe-se que o CBD é um modulador alostérico negativo dos receptores CB1 e CB2 e que além da sua interação com o receptor 5-HT_{1A} favorecendo o acoplamento da serotonina o CBD tem a capacidade de aumentar os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro e outras proteínas sinápticas (Sales, Guimarães & Joca, 2020). De acordo com Santos et al. (2020) outro assunto relevante quando se fala do canabidiol são seus efeitos adversos que podem ser bem variados, mas em sua maioria são relatados sonolência, fadiga e distúrbios gastrointestinais.

Apesar das evidências, ainda se necessita de elucidações sobre os efeitos terapêuticos do CBD, uma vez que sua faixa de dosagem terapêutica ainda não é bem definida, assim como os efeitos adversos e seu comportamento em determinadas doses (Matos et al., 2017).

Portanto, apesar das descrições e elucidações existentes a cerca das propriedades farmacológicas do CBD, necessita-se de trabalhos reafirmativos de tais propriedades. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura integrativa sobre o potencial terapêutico e farmacológico do CBD, avaliando seus efeitos terapêuticos e caracterizando com base na sua ação farmacológica seus possíveis efeitos adversos e toxicológicos no organismo.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo retrospectivo de revisão bibliográfica integrativa, logo este estudo procura identificar, analisar e sintetizar resultados de estudos sobre o mesmo assunto, contribuindo para a pertinência do assunto ao longo do tempo estudado (Botelho, Cunha & Macedo, 2011; Souza, Silva & Carvalho, 2010).

Para a construção da revisão integrativa foi seguido o modelo proposto por Mendes, Silveira e Galvão (2008), sendo identificado o tema e definido a pergunta norteadora, para a partir disso estabelecer os critérios de inclusão e exclusão dos estudos. A pesquisa buscou responder as seguintes questões: Qual o potencial terapêutico do canabidiol? Quais os efeitos farmacológicos/tóxicos essa substância apresenta e por quais mecanismos de ação eles se estabelecem?

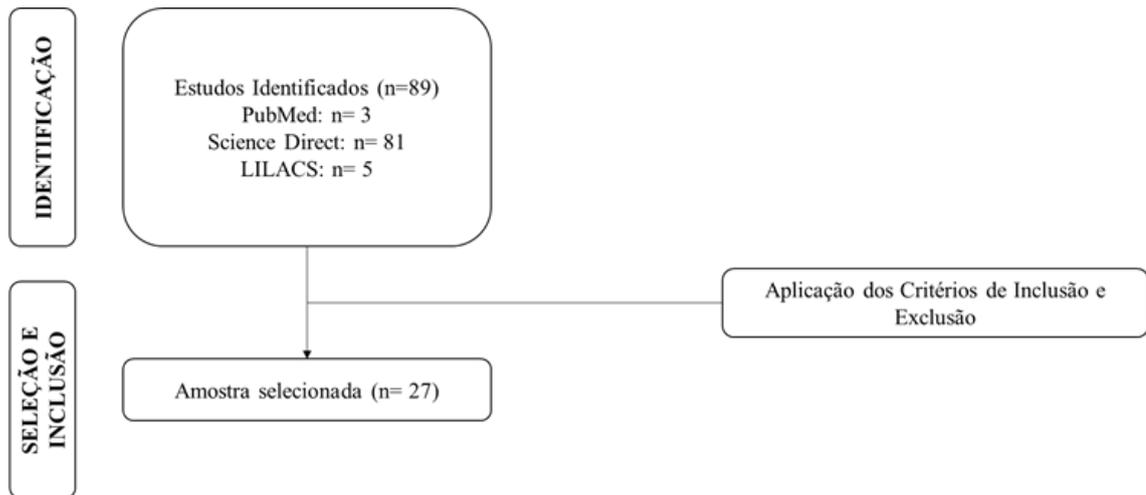
Os dados foram obtidos através de três bases de dados, são elas: PubMed; Science Direct e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), foram utilizados os seguintes descritores, com o operador booleano AND: “efeito dos fármacos”, “canabidiol” e “tratamento”. Além disso foi adaptado cada descritor para a língua de origem da base de dados, o inglês, e também foram previamente consultados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde).

Foram utilizados como critérios de inclusão artigos que fossem datados entre 2015 e julho de 2020, que fossem escritos em inglês, espanhol e português os quais abordassem o tema do estudo, já os critérios de exclusão foram artigos que tivessem enfoque em outros canabinóides que não fossem o canabidiol, artigos que não se encontrassem disponíveis na integra, estudos que não fossem clínicos e experimentais e que não contemplassem o tema do presente estudo. Esses artigos foram analisados inicialmente através do resumo e aqueles aptos a participarem da construção do estudo e que se enquadraram nos critérios de inclusão foram lidos na integra para a composição do mesmo.

3. Resultados e Discussão

Após a busca na base de dados foram encontrados 89 artigos, desses apenas 27 se enquadraram dentro dos critérios de inclusão e exclusão pré-definidos pelos autores (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de processos metodológicos para a obtenção de resultados.



Fonte: Carlos et al., (2017), adaptado.

Dos artigos analisados foram extraídas as seguintes informações para a composição do quadro de resultados: autores, objetivo, tipo de pesquisa – clínica ou experimental -, amostra, doses dos medicamentos utilizados e os resultados (Quadro 1). A maioria dos artigos analisou diversos aspectos terapêuticos e farmacológicos do canabidiol em doenças de cunho neurológico, seguido de doenças de cunho inflamatório e doenças cancerígenas.

Os principais mecanismos de ação relatados por eles foram as modulações do sistema endocanabionóide através da atividade antagonista sobre eles, dos receptores gabaérgicos e serotoninérgicos – em especial, o 5-HT_{1A}, aumentando a captação de serotonina -, dos receptores glutamatérgicos e dos níveis de glutamato sendo capaz de reduzi-los, da via mTOR, e dos receptores muscarínicos, onde o CBD consegue melhorar sua capacidade de ligação, logo o único mecanismo de ação antagonista encontrado na literatura analisada é em relação ao sistema endocanabinóide. As patologias mais encontradas, onde o CBD apresenta potencial terapêutico foram: epilepsia, esclerose múltipla, esquizofrenia, dores em geral e déficits cognitivos.

Quadro 1. Análise dos artigos selecionados.

Autores	Objetivo	Tipo de Pesquisa	Amostra	Dose	Resultado
Alalawi et al. (2019)	Avaliar os efeitos neuroprotetores e de recuperação cognitiva do CBD após um modelo de microlesão cerebral	Experimental	17 pássaros da espécie <i>Taeniopygia guttata</i> (Diamante-mandarim)	0 mg/kg CBD; 1 mg/kg CBD; 10 mg/kg CBD; 100 mg/kg CBD; 0.1 mg/kg WAY + 10 mg/kg CBD	O CBD se mostrou efetivo na melhora cognitiva e comportamental dos pássaros principalmente nas dosagens de 10 e 100 mg/kg, porém ele não diminuiu o tamanho da lesão de infarto. A dose de 10 mg/kg se mostrou mais efetiva na recuperação fonológica dos indivíduos de estudo
Barnett, Grispoon, Harisinghani, Caruso e Thiele (2020)	Investigar a relação do CBD com a regulação da mTOR em pacientes com esclerose tuberosa e o subsequente comportamento dos seus tumores	Clínica	9 indivíduos, três do sexo masculino e 6 do sexo feminino.	Até 50 mg/kg/dia de CBD, cada paciente utilizava doses diferentes	Dos 9 pacientes, apenas um apresentou diminuição de tumor, porém sua lesão era muito pequena e o resultado se tornou radiologicamente insignificante. Os outros pacientes todos apresentaram aumento de tamanho dos tumores
Callejas et al. (2018)	Avaliar a eficácia do Canabidiol no tratamento de Gastroschisis	Experimental	40 fetos de ratos Sprague-Dawley	30 mg/kg CBD	O tratamento foi capaz de reduzir a inflamação e a espessura da parede do intestino, além de diminuir a concentração de espécies reativas de oxigênio e de nitrato e nitrito.
Campos et al. (2015)	Avaliar a ação do CBD em um modelo murino de malária cerebral	Experimental	Ratos fêmeas C57BL/6	30 mg/kg CBD; 32 ou 64 mg/kg de Artesunato; 32 ou 64 mg/kg de Artesunato + 30 mg/kg CBD	Os ratos tratados com ambos os medicamentos apresentaram prevenção de déficit cognitivo, aumento de taxa de sobrevivência e eliminação de parasitas, além de um aumento nos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro e de

					fator de crescimento nervoso, enquanto os grupos tratados apenas com Artesunato tiveram déficits cognitivos severos e os tratados apenas com CBD não tiveram controle de parasitemia
Cuñetti et al. (2018)	Avaliar o uso do Canabidiol para o controle e a tolerabilidade da dor em pacientes de transplante renal e a interação do CBD com inibidores de calcineurina	Clínica	7 indivíduos, os quais quatro são do sexo masculino e três do sexo feminino	---	Dentre os pacientes dois apresentaram uma resposta ótima ao tratamento com controle da dor, quatro tiveram melhora parcial com alívio da dor e um não relatou mudanças, em relação aos inibidores, pacientes tratados com tracolimo apresentaram alterações dos níveis plasmáticos dele
Devinsky et al. (2018)	Estudar uso do canabidiol (CBD) para tratar epilepsia em pacientes com deficiência de CDKL5, síndrome de Doose, Dup15q e síndrome de Aicardi	Clínica	55 pacientes	5 mg/kg/dia A cada duas semanas ou menos, conforme o caso, em incrementos de 2-10 mg/kg/dia	Este estudo concluiu que o CDB adjuvante reduziu a frequência das convulsões nestas quatro etiologias da epilepsia. O principal resultado da eficácia foi a redução mediana das convulsões.
Ebrahimi-Fakhari, Agrícola, Tudor, Krueger e Franz (2019)	Analisar a interação farmacológica entre inibidores de mTOR e o CBD em pacientes com complexo de esclerose tuberosa	Clínica	25 indivíduos, os quais 18 são do sexo masculino e 7 do sexo feminino	---	76% dos pacientes apresentaram aumento dos níveis plasmáticos do inibidor de mTOR durante o tratamento com CBD, 40% apresentou efeitos adversos como sonolência, úlceras aftosas e dores abdominais, mas nenhum efeito severo.
Gobira et al. (2015)	Avaliar o efeito antiepiléptico do CBD em convulsões	Experimental	Ratos machos Swiss	15 mg/kg 30 mg/kg 60 mg/kg	Todas as doses testadas foram capazes de reduzir as convulsões e a sua duração

	induzidas pela cocaína			90 mg/kg	além de aumentar o tempo entre elas
Herlopian et al. (2020)	Avaliar a tolerabilidade, a eficácia e a segurança do uso do CBD em espasmos epilépticos	Clínica	9 indivíduos, os quais cinco são do sexo feminino e quatro do sexo masculino	As doses foram ajustadas de acordo com a tolerância de cada paciente, sendo a dose máxima de 25 mg/kg/dia e de 50 mg/kg/dia para pacientes com tolerância	Em torno de 34% dos pacientes tiveram redução \geq 95% com doses de 10 mg/kg/dia e 67% apresentou redução $>$ 50% das crises. Quatro pacientes tiveram melhoras cognitivas, como atenção e comunicação verbal e não verbal.
Jensen, Korbut, Kania e Buchmann (2018)	Avaliar mudanças comportamentais e imunes no uso do CBD	Experimental	Peixes da espécie <i>Danio rerio</i> (Peixe-Zebra)	40 mg/L CBD	Os peixes apresentaram déficits comportamentais identificados a partir da diminuição da distância percorrida e da velocidade, além de regulação positiva de genes de citocinas quando comparados aos peixes do grupo controle e do grupo de etanol.
Jeong et al. (2019)	Investigar a capacidade do CBD de induzir apoptose em células de câncer colorretal	Experimental	Células: HCT116; DLD-1; CCD-18Co; Animais: Camundongos fêmeas BALB/c	---	O CBD foi capaz de induzir apoptose nas células cancerígenas do colo retal, mas não nas células normais além de reduzir a sobrevivência clonogênica dessas células. O possível mecanismo de ação seria a regulação do mRNA e da proteína Noxa. Os resultados in vitro foram demonstrados também in vivo com a diminuição de tumores colorretais em camundongos
Kaplan, Offermann, Sievers e Comi	Avaliar a ação do CBD para o tratamento de	Clínica	5 indivíduos, os quais 4 são do sexo feminino e	Inicialmente de 2 mg/kg/dia e foi aumentada	Dois pacientes foram retirados do estudo por falta de eficácia e um foi retirado

(2017)	convulsões refratárias na Síndrome de Sturge-Weber		um do sexo masculino	progressivamente em 5 mg/kg/dia até atingir o máximo de 25 mg/kg/dia, mas nenhum paciente se manteve nessa dosagem, sendo a dose máxima de 20 mg/kg/dia	e reincluído devido ao aumento na frequência das crises, tal efeito foi associado a dosagem adotada que foi posteriormente adequada. Dos três participantes remanescentes a eficácia se mostrou satisfatória com reduções entre 64% a 100% das crises, ao longo do estudo foi relatada melhora na qualidade de vida com aprimoramento de habilidades cognitivas
Kosgodage et al. (2019)	Evidenciar o uso do CBD como tratamento coadjuvante para Glioblastoma	Experimental	LN18 (ATCC CRL-2610) LN229 (ATCC CRL-2611)	<p>CBD: 1µM 5µM</p> <p>Temozolomida: 100µM 200µM 400µM 800µM</p> <p>CBD 5µM + Temozolomida 800µM</p>	O CBD conseguiu reduzir a viabilidade das células de glioblastoma na concentração de 5µM e a temozolomida nas concentrações de 400 e 800µM na cultura LN18, porém na outra cultura apenas a temozolomina na concentração de 800µM reduziu a viabilidade das células. Em relação ao tratamento combinado foi possível visualizar redução significativa da viabilidade em ambas as culturas. Em relação as vesículas extracelulares na cultura LN18 o CBD diminuiu a liberação das vesículas nas duas concentrações e na LN229 teve redução na menor concentração e aumento na maior, em relação ao tratamento

					combinado foi retratada a diminuição das vesículas grandes na cultura LN18 e teve o aumento da liberação de vesículas na cultura LN229
Linge et al. (2016)	Avaliar a ação comportamental e neuroquímica do CBD na depressão através do modelo de bulbectomia olfatória em ratos	Experimental	26 ratos machos C57BL6	Estudo Agudo: 50 mg/kg CBD + 0,3 mg/kg WAY + 0,3 mg/kg AM251 Estudo Crônico: 50 mg/kg/dia CBD por três dias + 10 mg/kg/dia por onze dias	A administração aguda de CBD foi capaz de diminuir a distância percorrida no teste de campo aberto e aumentar a distância da área central do teste, além de aumentar a liberação de serotonina e glutamato, na administração crônica esses mesmos comportamentos foram observados. O CBD também foi capaz de aumentar a capacidade de ligação do receptor 5-HT _{1A} , todos esses efeitos foram evitados na presença do WAY comprovando que o receptor 5-HT _{1A} tem papel fundamental nos efeitos antidepressivos e ansiolíticos do canabidiol
Luján, Castro-Zavala, Alegre-Zurano e Valverde (2018)	Investigar a capacidade do CBD de modular as neuroadaptações comportamentais do uso da cocaína em um modelo animal	Experimental	Ratos machos CD1	5 mg/kg CBD 10 mg/kg CBD 20 mg/kg CBD 30 mg/kg CBD	Em relação aos comportamentos ansiolíticos do canabidiol, a dose de 20 mg/kg se mostrou significativamente efetiva aumentando o tempo dos ratos nos braços abertos do labirinto, além de melhorar a memória de reconhecimento. Em relação aos ratos que foram induzidos ao vício em cocaína e posteriormente

					<p>tratados com CBD, eles obtiveram uma menor preferência de compartimento em comparação aos ratos que utilizaram apenas a cocaína e também obtiveram uma menor busca por cocaína, porém o CBD não foi capaz de alterar a hiperatividade locomotora ocasionada pela cocaína. A dose mais efetiva de CBD foi a de 20 mg/kg, ela se mostrou capaz de aumentar a expressão de fator neurotrófico e transcricional.</p>
<p>Mitelpunkt et al. (2019)</p>	<p>Avaliar a segurança e eficácia do uso do CBD por administração oral no tratamento coadjuvante de epilepsia intratável pediátrica.</p>	<p>Clínica</p>	<p>16 pacientes, dentre eles 11 do sexo feminino e 7 do sexo masculino</p>	<p>Doses iniciais de 50 mg foram administradas e incrementadas em 50 mg até atingir a dose máxima de 450 mg/kg/dia</p>	<p>Dos 16, apenas 11 pacientes seguiram no estudo devido ao agravamento de crise, falta de compromisso, efeitos adversos e retirada de permissão. Dentre esses restantes foi observada significativa redução de crises convulsivas na maioria, com pequena porcentagem relatando igualdade do perfil epiléptico entre o começo do tratamento e o final. Em relação a eventos adversos os mais comumente observados foram nervosismo e distúrbios do sono.</p>
<p>Nascimento et al. (2019)</p>	<p>Avaliar os medicamentos que melhoram o limiar da dor na</p>	<p>Experimental</p>	<p>Foram utilizados 49 ratos adultos C57/BL6</p>	<p>Cannabidiol 10, 30 e 100 mg/kg; Morfina 10 mg/kg; Celecoxib, 20</p>	<p>Resultados sugerem que a CDB diminui o aumento da nocicepção de animais com perda selectiva da via</p>

	farmacoterapia da doença de Parkinson (DP).			mg/kg; URB597 (URB, inibidor FAAH) 0,5 mg/kg; AM251 (AM, antagonista CB1) 1 mg/kg; Capsazepina (CPZ, antagonista TRPV1) 5 mg/kg; SCH 336 (SCH, agonista inverso CB2) 2mg/kg	nigrostriatal dopaminérgica
Naranjo, Osborne e Weston-Green (2019)	Examinar o efeito do CBD na neurotransmissão muscarínica nas regiões do cérebro relacionadas na aprendizagem e na memória em um modelo de esquizofrenia de descendência pela poly I:C	Experimental	24 ratos Sprague-Dawley	10 mg/kg CBD	Os resultados foram mais significativos nos ratos machos, onde o CBD tratou a redução da capacidade de memória e de interação social, além de restaurar a capacidade de ligação dos receptores M1R e M4R e a expressão da colina acetiltransferase no hipocampo. Em relação as fêmeas o CBD não apresentou mudanças significativas
Neubauer, Benedik e Osredkar (2018)	Apresentar a experiência com CDB sintético para o tratamento de casos graves de epilepsia	Clínica	70 pacientes, deles 39 do sexo masculino e 31 do sexo feminino	A dose inicial de CBD foi de 1-3 mg/kg/dia, aumentando gradativamente por semana até uma dose terapêutica ou ao máximo de 16 mg/kg/dia.	O CDB apresentou propriedades antiepilépticas diminuindo a frequência das convulsões em pacientes com epilepsia refratária, tendo, entretanto, um perfil favorável de efeitos secundários.
Osborne et al.	Avaliar os efeitos do	Experimental	16 ratos fêmeas	10 mg/kg CBD	A infecção pré-natal com

(2019)	CBD no sistema endocanabinóide e nos marcadores gabaérgicos e glutamatérgicos em um modelo poly I:C de deficiência cognitiva de descendentes		grávidas Sprague-Dawley e sua prole	dissolvido em Tween 80 e salina, duas vezes ao dia em intervalos de 12 horas.	poly I:C foi capaz de diminuir a capacidade de ligação dos receptores CB1 no córtex pré-frontal, porém o tratamento com CBD foi capaz de restaurar a capacidade de ligação do receptor, já em relação aos marcadores glutamatérgicos e gabaérgicos apenas um resultado foi significativo, sendo ele a redução dos níveis de GAD ₆₇ no hipocampo e esse efeito do poly I:C foi atenuado pelo tratamento com CBD.
Osborne et al. (2019)	Caracterizar os efeitos comportamentais e neuroquímicos do uso do canabidiol em um modelo de esquizofrenia por poly I:C em descendência feminina	Experimental	16 ratos fêmeas grávidas Sprague-Dawley e sua prole feminina	10 mg/kg CBD	A infecção por poly I:C prejudicou o reconhecimento de memória na prole e a interação social, porém o CBD foi capaz de tratar tais efeitos. O CBD reduziu a densidade de ligação do receptor CB1 no córtex pré-frontal da prole normal, em relação aos marcadores glutamatérgicos o tratamento com CBD foi capaz de aumentar a capacidade de ligação do receptor NMDA e nos marcadores gabaérgicos o CBD aumentou os níveis das proteínas GAD ₆₇ e Parvalbumina no hipocampo da prole afetada pelo poly I:C
Palmiere, Laurino e Valadà (2017)	Avaliar a eficácia do tratamento com óleo de cânhamo	Clínica	21 pacientes do sexo feminino com idade entre	5 gotas/dia de óleo durante a primeira semana com	Apenas duas pacientes foram excluídas do estudo, as pacientes restantes

	enriquecido com CBD em garotas com disfunção autonômica após vacinação do papiloma vírus humano		12 e 24 anos	aumento de 5 gotas por semana até atingir o máximo de 30 gotas/dia e posterior diminuição de 5 gotas por semana até atingir o mínimo de 5 gotas/dia novamente	tiveram melhoras significativas no quadro com reajuste do sono, aumento da capacidade física, do bem estar emocional e do estado geral de saúde além de uma diminuição na dor. Dentre os efeitos adversos relatados, o mais comum foi a fadiga.
Porcari, Fu, Doll, Carter e Carson (2018)	Relatar a eficácia do CBD no tratamento de convulsões refratárias	Clínica	174 pacientes, os quais 110 era ≤ 18 anos e 64 era > 19 anos	Média de 2,9 mg/kg/dia no grupo do CBD e de 5,8 mg/kg/dia no grupo CBD+clobazam com variação de 0,018 a 50 mg/kg/dia de CBD	Pacientes que fizeram uso do CBD apresentaram maior porcentagem de redução de convulsões enquanto pacientes que fizeram uso do CBD + clobazam apresentaram menor percentual de piora nas crises e maior percentual de redução acima de 75% e entre 50% e 75%. O uso do CBD em ambos os grupos foi capaz de melhorar a comunicação verbal, a interação social e o humor.
Rahimi, Faizi, Talebi, Noorbakhsh e Naderi (2015)	Investigar os efeitos da coadministração de canabidiol e de palmitoiletanolamida em um modelo de esclerose múltipla	Experimental	40 ratos fêmeas C57BL/6	5 mg/kg CBD 5 mg/kg PEA 5 mg/kg CBD+PEA	O uso isolado de CBD e PEA e de ambos combinados foi capaz de reduzir os sinais neurológicos da esclerose, dentre os modelos de tratamento o mais efetivo foi o uso isolado do PEA. Em relação a infiltração celular e a desminielização os três padrões de tratamento apresentaram resultados significativos com melhor perfil no tratamento

					<p>combinado, porém esse tratamento combinado não foi capaz de melhorar o dano axonal. A expressão de genes inflamatórios também foi reduzida pelos três perfis de tratamento</p>
<p>Sonego, Gomes, Del Bel e Guimarães (2016)</p>	<p>Testar a mediação do CBD nos receptores 5-HT_{1A} e sua possível atenuação da catalepsia causada por haloperidol em ratos</p>	<p>Experimental</p>	<p>Ratos machos Swiss</p>	<p>15 mg/kg CBD 30 mg/kg CBD 60 mg/kg CBD + 0.6 mg/kg Haloperidol + 0,1 mg/kg WAY</p>	<p>O CBD foi capaz de reduzir a catalepsia em todas as suas doses testadas sendo a de 60 mg/kg a de resposta mais rápida – 30 minutos após a administração – porém depois de 4 horas a redução diminuiu, em ralação a c-Fos, 30 mg/kg de CBD foi capaz de atenuar o aumento da mesma ocasionado pelo haloperidol, mas não 60 mg/kg. O uso do WAY bloqueou a redução da catalepsia e da c-Fos ocasionada pelo CBD indicando que o receptor 5-HT_{1A} faz parte do mecanismo de ação.</p>
<p>Tzadok et al. (2016)</p>	<p>Apresentar a experiência de hospitais israelitas com o uso do CBD em crianças com epilepsia intratáveis</p>	<p>Clínica</p>	<p>74 pacientes</p>	<p>1 a 20 mg/kg/dia</p>	<p>89% dos pacientes relataram alguma redução na frequência de crises, com a maior parte deles tendo reduções entre 50% e 75%, além disso, resultados positivos nos eletroencefalogramas permitiu que esses pacientes tivessem reduções na dosagem de outros medicamentos antiepilépticos utilizados. Cinco pacientes foram</p>

					retirados do estudo por agravamento das crises, 34 pacientes relataram efeitos adversos, dentre eles agravamento das crises, sonolência e irritabilidade gástrica
Xu et al. (2019)	Explorar a eficácia da administração periódica a longo prazo da CDB em stress suave (CMS) através de duas dosagens	Experimental	60 ratos machos ICR	Oral: 10 e 100 mg/kg Intravenosa: 10 mg/kg	O CDB exibiu eficácia significativa em relação aos comportamentos depressivos nas doses intravenosas e de 100 mg/kg oral, porém a sua baixa biodisponibilidade através da administração oral ou inalação demonstrou limitar as suas aplicações.

--- Informações não fornecidas. Fonte: Autores.

Dos artigos que compõem a tabela 16 (59,26%) são artigos experimentais e 11 (40,74%) são clínicos. A maioria dos artigos apresenta o uso do canabidiol para o tratamento da epilepsia, seguida da esquizofrenia.

Em diversos artigos – Alalawi et al., 2019; Campos et al., 2015; Osborne et al., 2019 e Palmiere et al., 2017 - estudados o canabidiol se mostrou capaz de atenuar déficits cognitivos relacionados a doenças neurológicas e tal ação se mostrou atrelada a sua capacidade de remielinização de axônios e aumento dos fatores de crescimento neural e de fator neurotrófico derivado do cérebro. Dentre as ações farmacológicas do CBD a menos elucidada é a sua regulação da via mTOR e nos modelos de esquizofrenia, enquanto Barnett et al (2020) encontrou evidências de que o CBD é capaz de regular positivamente essa via, Ebrahimi-Fakhari et al. (2019), Gobira et al. (2015) e Kaplan et al. (2017) apresentam o contrário, o primeiro mostrou que quando utilizado em conjunto com inibidores de mTOR, ele pode aumentar seus níveis agindo como um regulador negativo dessa via.

Já no caso dos modelos de esquizofrenia, a principal problemática é que os efeitos são mais bem observados em ratos machos e não nas fêmeas, ou então não são significativos, logo se vê uma necessidade de maiores estudos sobre esses dois modelos, principalmente o da esquizofrenia, onde se fazem necessários estudos clínicos que avaliem melhor o comportamento do uso do CBD em humanos nesses casos. O efeito do canabidiol sobre a

esquizofrenia ocorre principalmente através da ação nos receptores muscarínicos aumentando sua capacidade de ligação e reduzindo seus déficits cognitivos, além do efeito antipsicótico devido ao antagonismo do sistema endocanabinóide (Naranjo et al., 2019).

Geralmente o canabidiol é utilizado como um fármaco de tratamento alternativo ou combinado, ou seja, em casos onde o tratamento convencional não tem gerado bons resultados. Sendo assim, seu uso mais comum são em casos de epilepsia intratáveis, onde ele se mostrou capaz de reduzir significativamente a frequência das crises convulsivas dos usuários, porém a utilização do mesmo deve ser acompanhada de maneira criteriosa, uma vez que sua interação com outros medicamentos pode causar aumento de níveis plasmáticos destes podendo até mesmo ocasionar intoxicações (Ebrahimi-Fakhari et al., 2019).

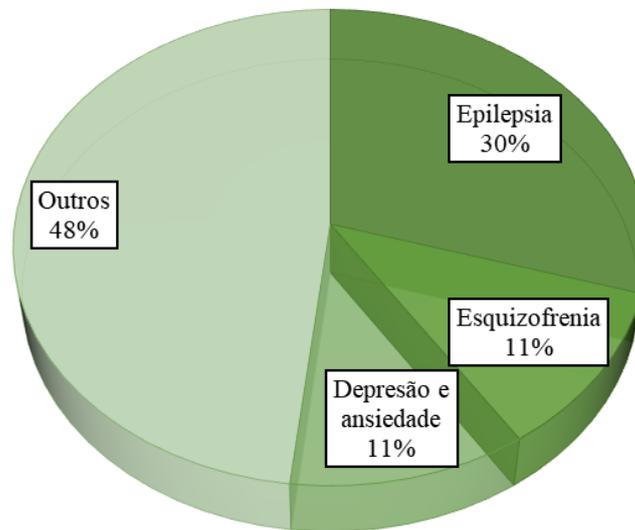
Diante das informações analisadas também foi possível observar que a maior parte dos mecanismos de ação farmacológica do CBD são não canabinóides e sim de mecanismos secundários já citados, logo, seus efeitos terapêuticos estão mais relacionados a sua regulação de receptores neurais e respostas inflamatórias, do que sua modulação dos receptores CB1 e CB2. Tal informação fica evidenciada em Sonogo et al. (2016), onde o uso do WAY – antagonista do receptor 5-HT_{1A} – foi capaz de bloquear a redução da catalepsia observada na presença do CBD e o uso de antagonistas canabinóides não ocasionou nenhuma alteração, resultados semelhantes foi observado por Linge et al. (2016).

O canabidiol se apresentou como um fármaco de escolha para tratamento de patologias como: epilepsia (Herlopian et al., 2020; Devinsky et al., 2018; Tzadok et al., 2016), esquizofrenia (Osborne et al., 2019), Alzheimer (Luján et al. 2018), Parkinson (Nascimento et al. 2019), esclerose múltipla (Rahimi et al., 2015), dores crônicas (Cuñetti et al., 2018), doenças inflamatórias infiltrativas (Kosgodage et al., 2019), entre outras (Figura 2). O maior desafio ao uso do canabidiol ainda é a sua afirmação como fármaco e não um componente descendente de uma droga ilícita, uma vez que não é psicotrópico e apresenta efeitos neuroprotetores, anti-inflamatórios, antioxidantes, analgésicos, antidepressivos e ansiolíticos. Em relação aos dois últimos, o CBD vem se mostrando bem eficaz em modelos experimentais no controle da ansiedade e depressão devido a sua ação nos receptores 5-HT_{1A}, aumentando a captação da serotonina e a sua inibição da degradação da anandamida (Linge et al., 2016 e Xu et al., 2019).

Em sua maioria os artigos desse estudo afirmam os efeitos terapêuticos do CBD através da sua ação no sistema nervoso central e no sistema imune. Jensen et al. (2018) e Campos et al. (2015) demonstraram que ele pode reduzir a expressão de genes de citocinas e de proteínas inflamatórias em geral.

Figura 2. Divisão dos artigos de acordo com a patologia que o CBD é escolha de tratamento.

CANABIDIOL COMO ESCOLHA DE TRATAMENTO



Fonte: Autores.

Jeong et al. (2019) evidenciou a utilidade do canabidiol no tratamento de câncer colorretal, onde ele foi capaz de causar apoptose nas células cancerígenas por uma via de superoxidação, tal mecanismo de ação necessita de uma elucidação mais específica já que outros artigos citam o CBD como um fármaco antioxidante. Além disso, Barnett et al. (2020) não corrobora como esse artigo, evidenciando que o tratamento com CBD não foi capaz de reduzir o tamanho dos angioliomas renais e astrocitoma subependimários dos pacientes participantes do estudo. Porém deve ser levado em consideração que em Barnett et al. (2020) tais tumores tem ligação com irregularidade da via mTOR.

4. Considerações Finais

Devido aos seus locais de ação o CBD é utilizado como fármaco de tratamento alternativo e combinado principalmente em patologias de cunho neurológico, ainda assim, seus mecanismos de ação já descritos são relativamente elucidados por isso ainda se fazem necessários maiores estudos sobre eles. O fármaco é cada vez mais aceito, porém maiores esclarecimentos sobre seus efeitos toxicológicos, principalmente em tratamentos combinados, são necessários além disso, apesar dos muitos efeitos adversos relatados, eles são em sua maioria leves, sendo os mais comuns sonolência e o desconforto gástrico.

A partir desse estudo sugere-se que sejam realizadas pesquisas sobre o papel do

cannabidiol na regulação da via mTOR, além de estudos clínicos do tratamento de esquizofrenia com o fármaco e sobre a segurança do uso combinado do mesmo com clobazam.

Referências

Alalawi, A., Dodu, J. C., Woolley-Roberts, M., Brodie, J., Di Marzo, V., & Soderstrom, K. (2019). Cannabidiol improves vocal learning-dependent recovery from, and reduces magnitude of deficits following, damage to a cortical-like brain region in a songbird pre-clinical animal model. *Neuropharmacology*, 158.

Barnett, J. R., Grinspoon, R. A., Harisinghani, M., Caruso, P. A., Thiele, & E. A. (2020). The efficacy of cannabidiol on renal angiomyolipoma and subependymal giant cell tumor volume in tuberous sclerosis complex. *Journal of Clinical Neuroscience*, 77, 85–88.

Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. de. A., & Macedo, M. (2011). O Método Da Revisão Integrativa Nos Estudos Organizacionais. *Revista Eletrônica Gestão e Sociedade*, 5(11), 121-136.

Callejas, G. H., Figueira, R. L., Gonçalves, F. L. L., Zuardi, A. W., Crippa, J. A., Hallak, J. E., & Sbragia, L. (2018) Maternal administration of cannabidiol promotes an anti-inflammatory effect on the intestinal wall in a gastrochisis rat model. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51(5), 1-9.

Campos, A. C., Brant, F., Miranda, A. S., Machado, F. S., & Teixeira, A. L. (2015). Cannabidiol increases survival and promotes rescue of cognitive function in a murine model of cerebral malaria. *Neuroscience*, 289, 166–180.

Cuñetti, L., Manzo, L., Peyraube, R., Arnaiz, J., Curi, L., & Orihuela, S. (2018). Chronic Pain Treatment with Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in Uruguay. *Transplantation Proceedings*, 50(2), 461–464.

Carlos, D. M., Campeiz, A. B., Silva, J. L. da, Fernandes, M. I. D., Leitão, M. N. da. C., Silva, M. A. I., & Ferriani, M. das. G. C. (2017). Intervenções na escola para prevenção da

violência nas relações de intimidade entre adolescentes: revisão integrativa da literatura. *Revista de Enfermagem Referência*, IV(14), 133-146.

Crippa, J. A., Guimarães, F. S., Campos, A. C., & Zuardi, A. W. (2018). Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Frontiers in Immunology*, 09, 1-16.

Devinsky, O., Verducci, C., Thiele, E. A., Laux, L. C., Patel, A. D., Filloux, F., Szaflarski, J. P., Wilfong, A., Clark, G. D., Park, Y. D., Seltzer, L. E., Bebin, E. M., Flamini, R., Wechsler, R. T., & Friedman, D. (2018). Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy and Behavior*, 86, 131–137.

Ebrahimi-Fakhari, D., Agricola, K. D., Tudor, C., Krueger, D., & Franz, D. N. (2020). Cannabidiol Elevates Mechanistic Target of Rapamycin Inhibitor Levels in Patients With Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatric Neurology*, 105, 59–61.

Elsaid, S., Kloiber, S., & Le Foll, B. (2019). Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 167, 25-75.

Gobira, P. H., Vilela, L. R., Gonçalves, B. D. C., Santos, R. P. M., de Oliveira, A. C., Vieira, L. B., Aguiar, D. C., Crippa, J. A., & Moreira, F. A. (2015). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, inhibits cocaine-induced seizures in mice: Possible role of the mTOR pathway and reduction in glutamate release. *NeuroToxicology*, 50, 116–121.

Herlopian, A., Hess, E. J., Barnett, J., Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Skirvin, L., Bruno, P., Sourbron, J., & Thiele, E. A. (2020). Cannabidiol in treatment of refractory epileptic spasms: An open-label study. *Epilepsy and Behavior*, 106.

Jensen, H. M., Korbut, R., Kania, P. W., & Buchmann, K. (2018). Cannabidiol effects on behaviour and immune gene expression in zebrafish (*Danio rerio*). *PLoS ONE*, 13(7).

Jeong, S., Yun, H. K., Jeong, Y. A., Jo, M. J., Kang, S. H., Kim, J. L., Kim, D. Y., Park, S.

H., Kim, B. R., Na, Y. J., Lee, S. Il, Kim, H. Do, Kim, D. H., Oh, S. C., & Lee, D. H. (2019). Cannabidiol-induced apoptosis is mediated by activation of Noxa in human colorectal cancer cells. *Cancer Letters*, 447, 12–23.

Kaplan, E. H., Offermann, E. A., Sievers, J. W., & Comi, A. M. (2017). Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*, 71, 18-23.

Kosgodage, U. S., Uysal-Onganer, P., MacLatchy, A., Mould, R., Nunn, A. V., Guy, G. W., Kraev, I., Chatterton, N. P., Thomas, E. L., Inal, J. M., Bell, J. D., & Lange, S. (2019). Cannabidiol Affects Extracellular Vesicle Release, miR21 and miR126, and Reduces Prohibitin Protein in Glioblastoma Multiforme Cells. *Translational Oncology*, 12(3), 513–522.

Linge, R., Jiménez-Sánchez, L., Campa, L., Pilar-Cuéllar, F., Vidal, R., Pazos, A., Adell, A., & Díaz, Á. (2016). Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: Role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology*, 103, 16–26.

Luján, M. Á., Castro-Zavala, A., Alegre-Zurano, L., & Valverde, O. (2018). Repeated Cannabidiol treatment reduces cocaine intake and modulates neural proliferation and CB1R expression in the mouse hippocampus. *Neuropharmacology*, 143, 163–175.

López, G. E. Á., Brindis, F., Niizawa, S. C., & Martínez, R. V. (2014). Cannabis sativa L., uma planta singular. *Revista Mexicana de Ciências Farmacéuticas*, 45(4).

Matos, R. L. A., Spinola, L. A., Barboza, L. L., Garcia, D. R., França, T. C. C., & Affonso, R. S. (2017). O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química*, 9(2).

Mechoulam, R. (2010). Endocannabinoides e transtornos psiquiátricos: a estrada á frente. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 32(Suppl. 1), 5-6.

Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, C. M. (2008) Revisão Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto –*

Enfermagem, 17(4), 758-764.

Mitelpunkt, A., Kramer, U., Hausman Kedem, M., Zilbershot Fink, E., Orbach, R., Chernuha, V., Fattal-Valevski, A., Deutsch, L., Heffetz, D., & Sacks, H. (2019). The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. *Epilepsy and Behavior*, 98, 233–237.

Naranjo, C. J., Osborne, A. L., & Weston-Green, K. (2019). Effect of cannabidiol on muscarinic neurotransmission in the pre-frontal cortex and hippocampus of the poly I: C rat model of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 94.

Nascimento, G. C. do, Ferrari, D. P., Guimaraes, F. S., Del Bel, E. A., Bortolanza, M., & Ferreira- Junior, N. C. (2020). Cannabidiol increases the nociceptive threshold in a preclinical model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 163.

Nascimento, P. A., Schultz, J., Gonzalez, M. H., & Oliveira, A. (2020). Simple GFAAS Method for determination of Pb, as and Cd in Cannabidiol Extracts used for therapeutic purposes. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 31(5), 894-903.

Neubauer, D., Perković Benedik, M., & Osredkar, D. (2018). Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy and Behavior*, 81, 79–85.

Osborne, A. L., Solowij, N., Babic, I., Lum, J. S., Huang, X. F., Newell, K. A., & Weston-Green, K. (2019). Cannabidiol improves behavioural and neurochemical deficits in adult female offspring of the maternal immune activation (poly I:C) model of neurodevelopmental disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 81, 574–587.

Osborne, A. L., Solowij, N., Babic, I., Lum, J. S., Newell, K. A., Huang, X. F., & Weston-Green, K. (2019). Effect of cannabidiol on endocannabinoid, glutamatergic and GABAergic signalling markers in male offspring of a maternal immune activation (poly I:C) model relevant to schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 95.

Palmieri, B., Laurino, C., & Vadalà, M. (2017). Short-term efficacy of CBD-enriched hemp oil in girls with dysautonomic syndrome after human papillomavirus vaccination. *Israel Medical Association Journal*, 19(2), 79–84.

Porcari, G. S., Fu, C., Doll, E. D., Carter, E. G., & Carson, R. P. (2018). Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center. *Epilepsy and Behavior*, 80, 240–246.

Rahimi, A., Faizi, M., Talebi, F., Noorbakhsh, F., Kahrizi, F., & Naderi, N. (2015). Interaction between the protective effects of cannabidiol and palmitoylethanolamide in experimental model of multiple sclerosis in C57BL/6 mice. *Neuroscience*, 290, 279–287.

Sales, A. J., Guimarães, F. S., & Joca, S. R. L. (2020). CBD modulates DNA methylation in the pré-frontal córtex and hippocampus of mice exposed to force swim. *Behaviour Brain Research*, 388.

Santos, R. G. dos., Guimarães, F. S., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Rossi, G. N., Rocha, J. M., & Zuardi, A. W. (2020) Serious adverse effects of cannabidiol (CBD): a review of randomized controlled trials. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16(6), 517-526.

Sonego, A. B., Gomes, F. V., Del Bel, E. A., & Guimaraes, F. S. (2016). Cannabidiol attenuates haloperidol-induced catalepsy and c-Fos protein expression in the dorsolateral striatum via 5-HT_{1A} receptors in mice. *Behavioural Brain Research*, 309, 22–28.

Souza, M. T., Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1 Part 1), 102-106.

Tzadok, M., Uliel-Siboni, S., Linder, I., Kramer, U., Epstein, O., Menascu, S., Nissenkorn, A., Yosef, O. B., Hyman, E., Granot, D., Dor, M., Lerman-Sagie, T., & Ben-Zeev, B. (2016). CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure*, 35, 41–44.

Xu, C., Chang, T., Du, Y., Yu, C., Tan, X., & Li, X. (2019). Pharmacokinetics of oral and intravenous cannabidiol and its antidepressant-like effects in chronic mild stress mouse model. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 70.

Youssef, F. F., & Irving, A. J. (2012). From Cannabis to the Endocannabinoid System: Refocusing Attention on Potential Clinical Benefits. *West Indian Medical Journal*, 61(3), 264-270.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Líria Marina Gomes da Silva – 50%

Raul Arrais de Alencar – 25%

Antonio Luiz Gomes Júnior – 25%