

UNIVERSIDADE CESUMAR UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE CURSO
DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

A EFETIVIDADE DO USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO

LORENA ALEXIA DE ARAÚJO

MARINGÁ – PR
2024

Lorena Alexia de Araújo

**A EFETIVIDADE DO USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR - como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Medicina, sob a orientação da Prof^ª Dra. Ligia dos Santos Mendes Lemes Soares.

MARINGÁ – PR

2024

FOLHA DE APROVAÇÃO
LORENA ALEXIA DE ARAÚJO

**A EFETIVIDADE DO USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR - como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Medicina, sob a orientação da Prof^a Dra. Ligia dos Santos Mendes Lemes Soares.

Aprovado em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

**A EFETIVIDADE DO USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO**

RESUMO

O Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) é um distúrbio neuropsicológico caracterizado por obsessões e/ou compulsões que causam grande prejuízo na vida do indivíduo. Seu diagnóstico é realizado por meio de critérios dispostos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). A fisiopatologia desse transtorno ainda não está totalmente elucidada, contudo diversos avanços no estudo da área têm mostrado novos circuitos neuronais envolvidos na fisiopatologia do TOC e, com isso, novas possibilidades de tratamento. Um desses tratamentos é a utilização do composto canabidiol (CBD), presente na *Cannabis sativa*, como farmacoterapia, já que o circuito do Sistema Endocanabinoide, segundo os estudos, tem se mostrado presente na fisiopatologia do TOC. Dados preliminares sugerem eficácia do CBD, influenciada por fatores como via de administração, sexo e dose. No entanto, ainda são necessários mais ensaios clínicos com amostras maiores e diversificadas para gerar evidências sólidas. As limitações dos estudos incluem barreiras legislativas, falta de incentivos, preconceitos sociais e desafios técnicos na extração do CBD. Com isso, essa revisão integrativa de literatura teve como objetivo analisar a efetividade do uso da cannabis no tratamento desse transtorno, bem como analisar os avanços na área e as questões éticas envolvidas.

Palavras-chave: Farmacoterapia; Sistema Endocanabinoide; Transtorno psiquiátrico.

THE EFFECTIVENESS OF USE OF CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

ABSTRACT

Obsessive Compulsive Disorder (OCD) is a neuropsychological disorder characterized by obsessions and/or compulsions that cause great harm to the individual's life. It is diagnosed using the criteria set out in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). The pathophysiology of this disorder has yet to be fully elucidated, but several advances in the study of the area have shown new neuronal circuits involved in the pathophysiology of OCD and, with this, new treatment possibilities. One of these treatments is the use of the compound cannabidiol (CBD), present in *Cannabis sativa*, as pharmacotherapy, since the circuitry of the endocannabinoid system, according to studies, has been shown to be present in the pathophysiology of OCD. Preliminary data suggests the efficacy of CBD, influenced by factors such as route of administration, gender and dose. However, more clinical trials with larger and more diverse samples are still needed to generate solid evidence. Limitations of the studies include legislative barriers, lack of incentives, social prejudices and technical challenges in extracting CBD. With this in mind, this integrative literature review aimed to analyze the effectiveness of cannabis use in the treatment of this disorder, as well as analyzing advances in the field and the ethical issues involved.

Keywords: Pharmacotherapy; endocannabinoid system; psychiatric disorder.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) é uma doença neuropsiquiátrica que tem como característica a presença de obsessões e/ou compulsões. Por definição, as obsessões são pensamentos, imagens ou impulsos que o paciente apresenta de forma repetitiva e intrusiva, que causam sofrimento. Já as compulsões condizem com o comportamento, podendo ser tanto atos físicos como mentais e podem ou não estar logicamente conectados às obsessões (Nussbaum, 2014). Os pacientes que sofrem desse transtorno podem vivenciar de forma concomitante outras comorbidades psiquiátricas como ansiedade e depressão. Sua origem é multifatorial, envolvendo diferentes etiologias. Diversos estudos têm proposto modelos fisiopatológicos que buscam explicar os fenômenos do TOC (Mauzay; LaFrance; Cuttler, 2021).

O diagnóstico do TOC é clínico, na quinta edição revisada do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (do inglês, *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5*) feito pela Associação Americana de Psiquiatria para definir como é feito o diagnóstico de transtornos mentais, o transtorno foi reclassificado numa seção única como Transtorno Obsessivo Compulsivo e Transtornos relacionados. Segundo Mauzay, LaFrance, Cuttler (2021), o tratamento atual é realizado com antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), sendo que, cerca de 70% dos pacientes que realizam o tratamento com essa classe consegue atingir redução significativa dos sintomas. Entretanto, ainda uma grande parte dos pacientes apresentam apenas modestas melhoras ou não respondem ao tratamento (paciente refratário). Além do tratamento medicamentoso, existe a terapia cognitivo comportamental (TCC) com base na exposição e prevenção de resposta que é essencial para melhora significativa dos sintomas (Kayser R. R., *et al*, 2020).

Observado esse cenário, estudos emergentes buscam alternativas para o tratamento do transtorno, sendo atualmente o canabidiol (CBD) um dos possíveis tratamentos para melhora dos sintomas do TOC, já que se foi observado relação do sistema endocanabinoide com a fisiopatologia da doença (Kayser R. R., *et al*, 2021).

Segundo Mauzay, D., La France, E. M., Cuttler, C. (2021), no TOC existe grande semelhança com a fisiopatologia da ansiedade com o complexo córtico-estriatal-tálamo-cortical, sendo um dos circuitos primários implicados nas obsessões e ansiedade característica da doença. Além disso, existem evidências de que o sistema endocanabinoide é um potencial agente terapêutico nesse circuito, já que os receptores canabinoides CB1 são amplamente

distribuídos em diversas regiões cerebrais - incluindo áreas responsáveis pela ansiedade e pelo TOC, como o córtex pré-frontal, corpo amigdalóide, gânglios da base e hipocampo.

Levando o exposto em consideração, o uso do canabidiol no tratamento do TOC vem sendo estudado, e os resultados são variados. Há evidências de que o CBD tem sido associado a vários efeitos positivos, incluindo o alívio da ansiedade (Gregório; Mascarenhas, 2019), propriedades anti-inflamatórias, alívio da dor, propriedades anticonvulsivantes (Gouveia *et al*; 2021), melhora do sono e potencial neuroprotetor (Fernandes *et al*; 2022). No entanto, é fundamental destacar que as pesquisas sobre o uso do CBD medicinal ainda estão em andamento, faltando informações sobre doses, modo de uso e reações adversas, pois os efeitos podem variar de indivíduo para indivíduo. Além disso, os estudos envolvendo CBD enfrentam vários impasses, principalmente devido a questões éticas, legais e científicas (Silva; Barboza; Ferreira, 2023).

Desse modo, esta pesquisa tem como objetivo identificar os avanços no tratamento do TOC utilizando CBD como uma nova abordagem de farmacoterapia, bem como compreender seus mecanismos de ação, explorar a sua eficácia, avaliar os riscos, interações medicamentosas e identificar os impasses enfrentados nesses estudos. Somado a isso, também consiste em explicar o sistema endocanabinoide e sua relação com o TOC.

2 METODOLOGIA

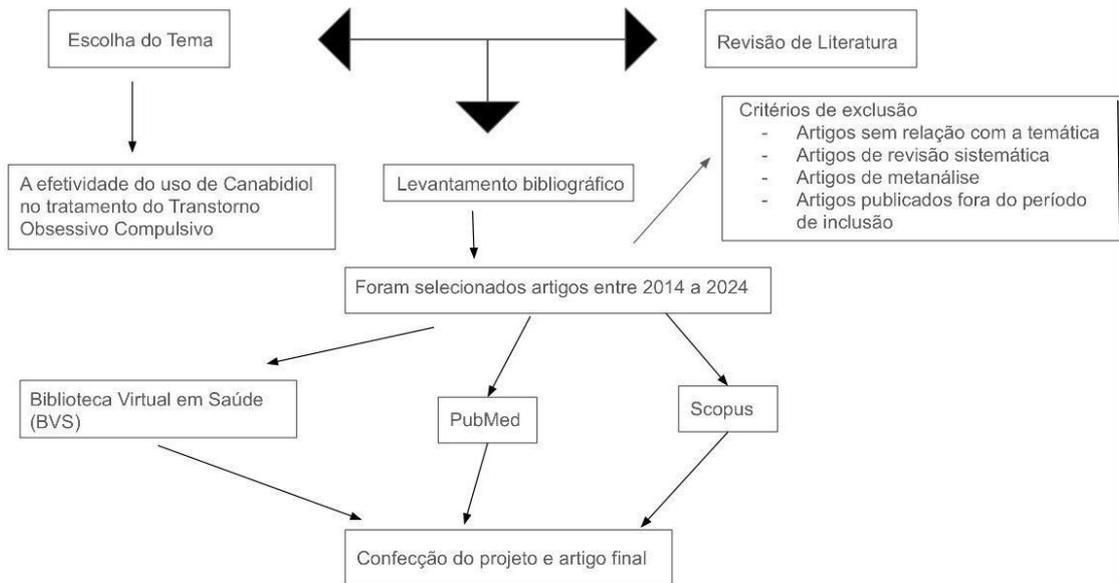
Este trabalho compreende a uma revisão bibliográfica de literatura de característica narrativa sobre os estudos relacionados ao uso de canabidiol no tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo. Para seu desenvolvimento, foram estabelecidas as seguintes etapas: (1) escolha do tema; (2) definição dos critérios de inclusão e exclusão; (3) estabelecimento dos descritores; (4) busca da literatura nas bases de dados estabelecidos; (5) avaliação dos estudos; (6) interpretação dos resultados; (7) confecção do projeto e artigo final. O primeiro passo consistiu, inicialmente, na escolha do tema; logo após identificaram-se os objetivos a serem alcançados com este estudo.

Foram realizadas buscas sistemáticas em três bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scopus. Para identificar estudos relevantes ao tema, foram aplicados os seguintes descritores: Transtorno Obsessivo Compulsivo, canabidiol, sistema endocanabinoide, *cannabis* e tratamento que foram combinados (“canabidiol” ou “CBD”),

(“Transtorno Obsessivo compulsivo” ou “TOC”), (“tratamento”, “intervenção” ou “terapia”) (“*cannabis*”), (“Sistema Endocanabinoide”, “endocanabinoide” ou “SEC”). A partir disso, por meio dos filtros das próprias bases de dados, estabeleceram-se os critérios de inclusão: artigos escritos em português, inglês ou espanhol; artigos publicados no período de 2014 a 2024; estudos clínicos relevantes; ensaios controlados randomizados; pesquisas que se utilizaram tanto de modelos animais, quanto de humanos, que abordem o canabidiol no tratamento do TOC e os critérios de exclusão; trabalhos de revisão sistemática; metanálises; artigos sem acesso; estudos que não abordem a temática e artigos fora do período de 2014 a 2024 (figura 1). As referências encontradas foram importadas para o programa Excel para análise dos artigos, verificação das duplicações entre as bases de dados e posteriormente suas exclusões.

As referências incluídas passaram por uma primeira etapa de avaliação que consistiu em uma leitura dos títulos dos artigos, na etapa subsequente ocorreu a leitura dos resumos. Na última etapa da leitura, foram avaliados na íntegra os estudos para se verificar a pertinência de sua inclusão.

FIGURA 1 - Fluxograma da Metodologia de Investigação.



Fonte: Do autor, (2024).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC): definição, fisiopatologia e envolvimento do Sistema endocanabinóide

O Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) é uma condição psiquiátrica crônica, definida pela presença de obsessões, compulsões, ou ambas, sendo a primeira caracterizada pela existência de pensamentos intrusivos e persistentes causando grande ansiedade nos pacientes; já a segunda é caracterizada pela presença de comportamentos observáveis ou atos mentais repetitivos que visam diminuir o desconforto sentido pelas obsessões (Mauzay; Lafrance; Cuttler, 2021). Segundo Nussbaum (2015), para ser realizado o diagnóstico de TOC tem-se como critérios de inclusão a presença de comportamentos compulsivos e/ou pensamentos obsessivos, definidos anteriormente. Como outro critério de inclusão para o diagnóstico, o paciente portador dessa condição, apresenta tais sintomas por pelo menos uma hora do seu dia, ou grande prejuízo na qualidade de vida e funcionamento social, familiar, profissional e outros (Nussbaum, 2015). Além desses aspectos, o surgimento dos primeiros sintomas do TOC se dá de forma insidiosa ou aguda. Por se tratar de uma doença crônica, o portador dessa condição pode apresentar fases de melhora ou de piora no curso da doença, sendo que, raramente, o paciente vem a ficar assintomático em alguma fase da vida (Costa, 2016).

A etiologia do TOC é complexa e ainda não bem elucidada, entretanto, sabe-se que é multifatorial, tendo correlação entre fatores neurobiológicos, genéticos e ambientais (Nicolini *et al.*, 2021). Apesar disso, sabe-se atualmente, que este transtorno apresenta alterações em alguns neurotransmissores como: serotonina, glutamato, ácido gamaaminobutírico (GABA) e dopamina (Nicolini *et al.*, 2021). Segundo Costa (2016), a fisiopatologia do TOC apresenta-se principalmente na alteração do circuito que ocorre entre o córtex orbitofrontal, estriado e tálamo, no qual existe uma via direta e outra indireta responsáveis pelo controle das atividades nessas regiões, comandadas principalmente pelo glutamato e GABA.

Em relação às vias que mantêm a fisiopatologia do TOC, acredita-se que a via direta, quando hiperativa, controlada principalmente pelo glutamato (Costa, 2016), é responsável pela desinibição do tálamo, resultando num ciclo que se autoperpetua entre o tálamo e córtex orbitofrontal, levando ao surgimento de sintomas do TOC (Mauzay; Lafrance; Cuttler, 2021). Segundo Raminelli (2020), quando as conexões neurais estão em bom funcionamento na região do córtex orbitofrontal, estriado e tálamo através das vias direta e indireta, os comportamentos passam a ser inibidos, permitindo a realização de movimentos voluntários de forma fisiológica.

Outro sistema que se tem investigado o envolvimento com a sintomatologia das obsessões e/ou compulsões no TOC é o sistema endocanabinoide (SEC), já que diversos

receptores desse sistema estão distribuídos em regiões envolvidas na fisiopatologia da doença (Mauzay; Lafrance; Cuttler, 2021). Segundo Kayser, Haney, Raskin, Arout e Simpson (2020), os receptores CB1 e CB2 compõem o sistema endocanabinóide, e são capazes de modular a atividade de outros neurotransmissores, como: o glutamato, GABA, serotonina e dopamina. Os receptores CB1 estão distribuídos amplamente em neurônios de projeção inibitórios e excitatórios para o córtex orbitofrontal (Gremel *et al.*, 2016), que participa no circuito neural da fisiopatologia do TOC (Kayser *et al.*, 2020). Segundo Kayser e col, (2020), os pacientes com TOC apresentam anormalidade nas conexões entre o córtex orbitofrontal com o tálamo e, ainda, o SEC possui a capacidade de regular comportamentos compulsivos através de receptores CB1 nessa região neural, o que poderia influenciar nos sintomas do transtorno (Gremel *et al.*, 2016).

3.1.1 Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinóide (SEC) consiste em um sistema de sinalização celular presente em todos os mamíferos, incluindo os humanos. Ele participa na regulação de diversas funções fisiológicas, como humor, memória, processos metabólicos, respostas imunológicas e dor (Lowin; Pongratz; Straub, 2016; Donvito *et al.*, 2017). Esse sistema é composto por dois tipos principais de receptores que são amplamente distribuídos pelo organismo: o CB1, encontrado majoritariamente no sistema nervoso central (SNC), e o CB2, presente principalmente no sistema imunológico, em menor quantidade no sistema nervoso periférico e, também, em células das glia no SNC (Zoue; Kumar, 2018).

O receptor CB1 é do tipo metabotrópico, acoplado a uma proteína G inibitória e são ativados por seus ligantes endógenos, os endocanabinoides (Shao *et al.*, 2016; Kumar *et al.*, 2019; Glenn *et al.*, 2024). Esses compostos são produzidos naturalmente pelo corpo, sendo os mais estudados a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), moléculas lipídicas que têm o ácido araquidônico como precursor (Lu; Mackie, 2016). A AEA é degradada pela Amida Hidrolase de Ácido Graxo (FAAH) em dois componentes, o ácido araquidônico livre e a etalonamina, já o 2-AG é hidrolisado pela Lipase Monacilglicerol (MAGL) em ácido araquidônico e glicerol (Aaltonen *et al.*, 2016) No SNC, esses ligantes endógenos são produzidos sob demanda pelos neurônios pós-sinápticos e por meio de diferentes mecanismos resultam na diminuição da excitabilidade neuronal (Marzo; Stella; Zimmer., 2015).

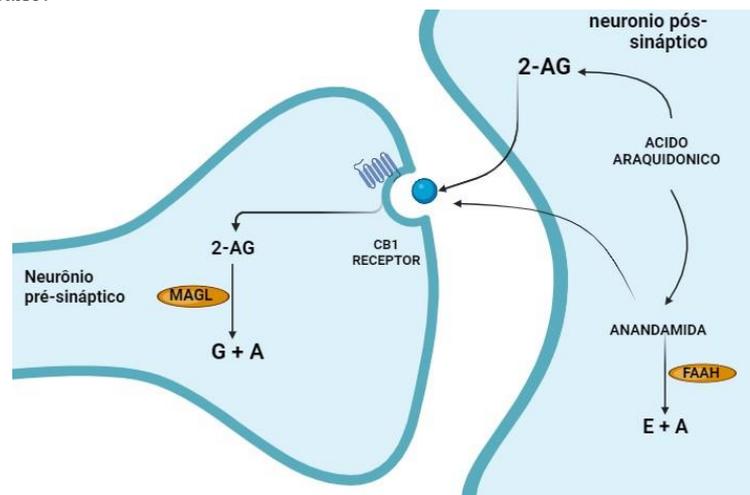
Em um processo conhecido como sinalização retrógrada, o 2-AG é liberado na fenda sináptica para agir no receptor CB1 do neurônio pré-sináptico onde, por meio da supressão do influxo de cálcio e inibição da adenilil ciclase (AC), impede a liberação do neurotransmissor,

diminuindo assim a excitabilidade desse neurônio findando o processo pela MAGL que degrada o 2-AG. Já o AEA tem várias contribuições para essa transmissão sináptica sendo um agonista completo do TRPV1 receptor que age na depressão desse sistema, além de regular negativamente o metabolismo do 2-AG contribuindo também com a supressão da transmissão sináptica (Colangeli *et al.*, 2020; Macarrone *et al.*, 2014).

Com isso, quando há ligação de um agonista canabinoide, seja ele endógeno ou exógeno, ocorre a ativação de uma cascata intracelular do tipo inibitória, que inibe a adenilato ciclase, diminui o AMP cíclico, reduz o influxo de cálcio e estimula o efluxo de potássio, entre outros processos, resultando na diminuição da excitabilidade neuronal.

A ação neuromoduladora do SEC influencia todos os sistemas de neurotransmissores, incluindo sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, gabaérgico (Chiarlone *et al.*, 2014) norepinefrinérgico, acetilcolinérgico e serotoninérgico, desse modo, participa de diversas funções fisiológicas, incluindo a regulação do humor e da resposta ao estresse (Bluett *et al.*, 2014; Morena *et al.*, 2016). Por isso é um alvo terapêutico promissor para vários distúrbios clínicos, como transtornos de ansiedade, TOC, dor crônica, epilepsia e doenças neurodegenerativas. (Chiarlone *et al.*, 2014; Morena *et al.*, 2016) (figura 2).

Figura 2 - Visão geral da síntese, ação e degradação dos compostos endocanabinóides. Esquema de um neurônio pós-sináptico onde são produzidos os endocanabinóides anandamida e 2-AG a partir do ácido araquidônico. O neurônio pós-sináptico com o receptor CB1 acoplado a proteína Gi, local de ação dos endocanabinóides. A enzima FAAH é responsável pela degradação da anandamida, enquanto a enzima MAGL degrada o 2-AG. Abreviações: CB1, receptor canabinoide CB1; 2-AG, 2-araquidonoilglicerol; MAGL, monoacilglicerol lipase; FAAH, amida hidrolase de ácido graxo.



Fonte: Do autor (2024).

3.1.2 Sistema endocanabinoide e o TOC

A relação entre o SEC e o TOC é um campo de estudo promissor e em crescimento na neurociência e psiquiatria. Seu envolvimento na fisiopatologia do TOC é apoiado principalmente pela alta presença dos receptores endocanabinóides CB1 em áreas cerebrais

como córtex pré-frontal, amígdala, que estão envolvidas na regulação das emoções, comportamentos compulsivos e na resposta ao stress (Lutz *et al.*, 2015).

Em um estudo recente, realizado em indivíduos com TOC, foram analisadas células monoculares sanguíneas periféricas com o objetivo de explorar a regulação transcricional de genes envolvidos no SEC. O primeiro resultado observado foi a regulação negativa de genes que codificam as enzimas e que sintetizam respectivamente os endocanabinoides 2-AG e AEA, sugerindo uma possível deficiência na produção desses moduladores-chave no TOC. Esse mesmo estudo, analisou modelos animais utilizando ratos. Foram encontrados níveis reduzidos dos genes que codificam a transcrição do receptor CB1 e, também, níveis reduzidos das enzimas responsáveis pela síntese dos endocanabinoides, reforçando a hipótese do envolvimento do SEC no TOC (Bellia *et al.*, 2024).

Além disso, o Sistema Endocanabinoide (SEC) atua na regulação da liberação de neurotransmissores como dopamina, serotonina, GABA e glutamato, sendo essencial para a modulação de processos sinápticos e plasticidade sináptica, ou seja, a capacidade de adaptação das sinapses em resposta a estímulos. Estudos indicam que o SEC influencia a plasticidade de longo prazo e a neurogênese, o que pode afetar diretamente o equilíbrio excitatório-inibitório no cérebro (Augustin; Lovinger, 2018).

A interação entre o SEC e esses neurotransmissores é especialmente relevante no contexto de distúrbios psiquiátricos como o Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC). Neurotransmissores como dopamina e serotonina têm papéis fundamentais na regulação da ansiedade, controle dos impulsos e comportamento repetitivo, circuitos neurais desregulados no TOC. O SEC modula esses sistemas, contribuindo para o equilíbrio das atividades sinápticas e a homeostase neuronal (Sim; Rajamani; Levine, 2017; Li *et al.*, 2019; Zhong *et al.*, 2015).

Com base nessas evidências, o SEC emerge como um alvo terapêutico promissor e o desenvolvimento de fármacos que modulam este sistema pode abrir novas possibilidades para o tratamento eficaz do TOC, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo a carga dos sintomas.

3.1.3 CBD e seu potencial terapêutico no TOC

O Canabidiol (CBD) é um fitocanabinoide não psicotrópico proveniente da flor da *cannabis sativa* (Schier *et al.*, 2014). Possui baixa afinidade com os receptores CB1 e CB2 e atua como modulador alostérico negativo nesses receptores, alterando suas conformações e, com isso, reduzindo a ação dos endocanabinoides endógenos (Tham *et al.*, 2019; Laprairie *et*

al., 2015). Apesar dessa fraca interação, o CBD pode modular o SEC por meio de diferentes alvos moleculares e por esse motivo tem se mostrado promissor em seu uso terapêutico.

Um dos mecanismos de ação do CBD é inibir a enzima FAAH; esta inibição eleva os níveis de Anandamida, resultando em uma maior ativação dos receptores CB1, o que pode contribuir com a redução da ansiedade e das compulsões presentes no TOC (Solowij *et al.*, 2018; Hua *et al.*, 2023; Gianessi; Groman; Taylor, 2021). Além disso, esse fitocanabinoide parece atuar de forma dose dependente na rede cerebral córtico-estrial modulando a expressão e a sinalização de fatores neutróficos que possuem papel crucial na regulação da neuroplasticidade cerebral (Mottarlini *et al.*, 2022). O CBD também interage com outros sistemas de neurotransmissores, como os de serotonina (5-HT1A), que estão envolvidos na regulação do humor e da ansiedade, áreas frequentemente desreguladas no TOC (Gregorio *et al.*, 2019).

Estudos clínicos em relação ao uso do CBD no TOC ainda são altamente limitados, mas os dados preliminares de pesquisas em modelos animais e alguns estudos pilotos envolvendo humanos são promissores.

Em pesquisas realizadas em modelos animais utilizando CBD, houve redução nos comportamentos repetitivos e de ansiedade, indicando um alvo potencial terapêutico no TOC. Em um experimento feito por pesquisadores de uma universidade da Flórida, com 116 camundongos machos e fêmeas de 3 meses de idade, que exibiam comportamentos do tipo ansiogênico, fora administrado o CBD em sua forma pura - por injeção intraperitoneal - em duas concentrações, dose de 20mg/kg e 10mg/kg. Após 30 minutos da injeção do medicamento, esses animais foram submetidos ao teste de enterrar bolinhas de gude, que avalia o comportamento semelhante ao observado no TOC. Quando aplicada uma dose de 10mg/kg nos camundongos machos, eles enterraram menos bolinhas; quando aplicada a dose de 20mg/kg nesses mesmos camundongos, não houve diferença no número de bolinhas enterradas entre o grupo tratado e o grupo veículo. Nos camundongos fêmeas, não houve redução dos números de bolinhas enterradas com nenhuma das doses aplicadas do CBD em relação ao grupo controle. Concluiu-se que o CBD pode afetar algumas áreas cerebrais dependendo da dose e do gênero (Huffstetler *et al.*, 2023).

Estudo em humanos ainda são limitados e, até o momento, o primeiro estudo realizado para avaliar o efeito de um canabinoide no TOC consistiu em um estudo piloto com nabilona, uma forma sintética do THC (D⁹-tetraidrocanabinol), com o objetivo de avaliar se o composto aumentava a extinção do medo, melhorando assim os sintomas da doença. Nesse estudo, os pesquisadores deram aos participantes, quem tinham o diagnóstico do TOC, uma dose de 1mg

de nabilona por via oral durante 28 dias e, em conjunto a isso, a uma parcela desses participantes fora aplicada também a terapia de exposição e prevenção de resposta (TEPR) que é uma abordagem baseada a exposição gradual e controlada do paciente a situações, pensamentos ou objetos que desencadeiam sua ansiedade ou obsessões, na prevenção de resposta o paciente é orientado a não realizar os comportamentos compulsivos que normalmente faz para aliviar a ansiedade causada pelas obsessões. Ao fim do estudo, notou-se que a nabilona por si só não produziu grandes efeitos; no entanto, quando combinada à TEPR, produziu quase o dobro de efeito do que ao grupo que recebeu apenas a terapia ou apenas a nabilona. (Kayser *et al.*, 2020).

A maioria dos estudos consistem no uso dos compostos da cannabis fumados ou inalados, o que pode provocar diferentes efeitos já que a planta possui diversos compostos além do CBD, como o THC que é psicotrópico e pode aumentar a ansiedade em indivíduos com TOC. A primeira investigação controlada por placebo de *Cannabis* em adultos com TOC incluiu uma amostra heterogênea quanto ao sexo e raça de 12 participantes; o objetivo do estudo era determinar se diferentes combinações de THC e CBD no cigarro de *cannabis* afetavam os sintomas do TOC. Os participantes foram informados de que teriam que fumar uma porção de cigarro em três diferentes sessões, mas sem saber as concentrações de cada substância e, também, não foram informados que em uma das sessões fumariam um placebo de cannabis. O resultado disso foi que o THC aumentou os sintomas de intoxicação autoavaliados e sintomas cardiovasculares em comparação ao CBD e ao placebo. Além disso, tanto o THC quanto o CBD não afetaram significativamente os sintomas do TOC em relação ao placebo (Kayser *et al.*, 2020).

3.1.4 Relação de indivíduos com TOC e o uso de Cannabis

Enquanto os estudos envolvendo o canabidiol no tratamento TOC surgem lentamente, o uso da cannabis pelos indivíduos que possuem o diagnóstico da doença é bastante frequente. Uma pesquisa feita pela internet, nos Estados Unidos, com o intuito de caracterizar o uso da cannabis por adultos com TOC e avaliar os sintomas autorrelatados após o uso, recebeu respostas de 601 participantes. Nessa amostra, a maioria relatou utilizar mais frequentemente métodos de inalação e não possuíam conhecimento da concentração do CBD. A maioria relatou, também, melhoras em seus sintomas do TOC, mas nas obsessões de maior gravidade não houve benefícios (Kayser *et al.*, 2021).

Assim, essas descobertas predizem que o efeito do CBD no TOC é dependente de alguns elementos, como dose, via de administração e sexo. Apesar de essas evidências serem

encorajadoras, há uma necessidade urgente de ensaios clínicos mais robustos para determinar a eficácia, dosagem apropriada e mecanismos de ação do CBD no tratamento do TOC.

3.2 DESAFIOS EM PESQUISAS ENVOLVENDO CANABIDIOL

Atualmente, os fitocanabinoides são utilizados para o tratamento de diversas doenças, dentre elas dor crônica, reumatismo e doenças neurodegenerativas, causando curiosidade nas outras possibilidades de tratamento com a substância. Porém, poucos médicos prescrevem canabinoides para doenças psiquiátricas pela falta evidências sobre os possíveis efeitos benéficos. (Müller-Vahl, 2024).

Os desafios das pesquisas com CBD são diversos, dentre eles destacam-se as dificuldades na regulamentação envolvendo seu uso, já que a legislação é um fator variável em cada país. No Brasil, o cenário sobre o uso da cannabis e seus derivados como tratamento medicamentoso é dependente de órgãos específicos para sua regularização, dentre eles a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Conselho Federal de Medicina (CFM). Em 2015, a ANVISA atualizou a lista de substâncias de controle especial, sendo incluído o CBD. Já o CFM, por meio de uma resolução em 2014, aprovou o uso do CBD para as epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais em crianças e adolescentes. Porém o próprio CFM, em uma nova resolução de 2022, restringiu ainda mais a prescrição do CBD como terapia medicamentosa. Atualmente, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 327/2019 dispõe de 14 produtos aprovados para uso no Brasil, sendo cinco a base de extrato de *Cannabis sativa* e nove do fitofármaco Canabidiol. (tabela 1).

Tabela 1 - Produtos aprovados pela ANVISA.

Produtos	Concentração do Canabidiol
Canabidiol Prati-Donaduzzi	20 mg/mL; 50 mg/mL; 200 mg/mL
Canabidiol NuNature	17,18 mg/mL
Canabidiol NuNature	34,36 mg/mL
Canabidiol Farmanguinhos	200 mg/mL
Canabidiol Verdemed	50 mg/mL
Extrato de Cannabis sativa Promediol	200 mg/mL
Extrato de Cannabis sativa Zion Medpharma	200 mg/mL
Canabidiol Verdemed	23,75 mg/mL
Extrato de Cannabis sativa Alafiamed	200 mg/mL

Extrato de Cannabis sativa Greencare	79,14 mg/mL
Extrato de Cannabis sativa Ease Labs	79,14 mg/mL
Canabidiol Belcher	150 mg/mL
Canabidiol Aura Pharma	50 mg/mL
Canabidiol Greencare	23,75 mg/mL

Fonte: Do autor (2024).

Além disso, pesquisas envolvendo substâncias controladas como o CBD, necessitam de aprovação de comitês de ética, o que pode ser um processo longo e demorado. A falta de apoio financeiro a esses estudos também é um desafio, visto que o cultivo e extração do CBD em laboratórios controlados possuem um alto custo. A maior parte dos investimentos governamentais ou de empresas privadas ainda são voltadas para as terapêuticas tradicionais, deixando essas pesquisas com escassez de recursos (Cooper *et al.*, 2021).

A ausência de padronização relacionada à produção e análise do CBD também é um obstáculo, visto que os produtos contendo esse fitocanabinoide podem variar nas concentrações e purezas (Palrasu *et al.*, 2022). Ademais, a diferença na via de administração e farmacocinética da substância no organismo dos roedores e do ser humanos se configura em um impasse, pois segundo (Iffland e Grotenhermen 2017), a administração nos camundongos, na maioria das vezes, é feita por injeção intraperitoneal ou via oral, já nos humanos é administrada de forma oral ou inalada, o que pode levar a diferentes níveis plasmáticos de CBD ativa, dificultando assim a quantidade da dosagem que deve ser utilizada no tratamento da condição psiquiátrica (Zhou *et al.*, 2021).

Outro fator preponderante nos desafios do tratamento com canabidiol é o preconceito em relação a cannabis e seus derivados. Esse estigma social pode afetar negativamente o apoio a pesquisas e, também, à adesão ao tratamento com o CBD pelos pacientes, o desconhecimento sobre as propriedades não psicotrópicas desse composto contribui para o preconceito (Troup *et al.*, 2022; Fehr *et al.*, 2023).

4 CONCLUSÃO

Quanto mais estudos forem realizados para compreender a interação do Sistema Endocanabinoide com os demais sistemas do organismo e conhecer os benefícios terapêuticos do uso do canabidiol, mais possibilidades terapêuticas surgirão. Os dados preliminares sugerem

que o CBD tem potencial terapêutico para o TOC, mas sua eficácia parece depender de fatores, como via de administração, sexo e dose. Ainda são poucos os estudos *in vivo*, por isso é essencial que as pesquisas futuras incluam ensaios clínicos com amostras maiores e diversificadas para avaliar o potencial terapêutico do CBD no TOC e, com isso, ter uma base sólida de evidências para o uso do composto. É notório também que indivíduos que têm doenças psiquiátricas como o TOC possuem maiores tendências ao consumo de cannabis; este fato reforça ainda mais a necessidade de estabelecer doses eficazes e seguras, oferecendo esperança para pacientes que enfrentam os desafios diários do TOC

As limitações envolvidas nessa área podem ser decorrentes de impasses legislativos envolvendo a cannabis: falta de incentivos financeiros, preconceitos sociais ou ainda devido à quantidade de compostos presentes na planta, que pode dificultar a extração do CBD. Superar esses desafios requer uma combinação de fatores, que incluem reformas regulatórias.

REFERÊNCIAS

AALTONEN, N. *et al.* In Vivo Characterization of the Ultrapotent Monoacylglycerol Lipase Inhibitor (1H-1,2,4-triazol-1-yl) methanone (JJKK-048). **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 359, n. 1, p. 62–72, 22 jul. 2016.

AUGUSTIN, S. M.; LOVINGER, D. M. Functional Relevance of Endocannabinoid-Dependent Synaptic Plasticity in the Central Nervous System. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 9, p. 2146–2161, 5 fev. 2018.

BAKSHAIE, J.; STORCH, E. A.; TRAN, N.; ZVOLENSKY, M. J. ObsessiveCompulsive Symptoms and Cannabis Misuse: the explanatory role of cannabis use motives. **Journal Of Dual Diagnosis**, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 409-419, 7 ago. 2020. Informa UK Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/15504263.2020.1786616>.

BELLIA, F. *et al.* Selective alterations of endocannabinoid system genes expression in obsessive compulsive disorder. **Translational Psychiatry**, v. 14, n. 1, p. 118, 26 fev. 2024.

BENATTI, B., *et al.* Cannabis use and related clinical variables in patients with obsessivecompulsive disorder. **Cns Spectrums**, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 505-513, 23 set. 2022. Cambridge University Press (CUP). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1017/s1092852922001006>.

BLUETT, R. J. *et al.* Central anandamide deficiency predicts stress-induced anxiety: behavioral reversal through endocannabinoid augmentation. v. 4, n. 7, p. e408–e408, 8 jul. 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Anvisa autoriza mais três produtos derivados de *Cannabis*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias/anvisa/2022/anvisa-autoriza-mais-tres-produtos-derivados-decannabis#:~:text=A%20Resolu%C3%A7%C3%A3o%20da%20Diretoria%20Colegiada,ser%20disponibilizados%20%C3%A0%20popula%C3%A7%C3%A3o%20brasileira...> Acesso em: 13 set. 2024.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Aprovado relatório de Análise de Impacto Regulatório sobre *Cannabis*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias/anvisa/2024/aprovado-relatorio-de-analise-de-impacto-regulatorio-sobre-cannabis>. Acesso em: 13 set. 2024.

CHIARLONE, A. *et al.* A restricted population of CB 1 cannabinoid receptors with neuroprotective activity. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 111, n. 22, p. 8257-8262, 19 maio 2014. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1400988111>.

COLANGELI, R. *et al.* Anandamide Signaling Augmentation Rescues Amygdala Synaptic Function and Comorbid Emotional Alterations in a Model of Epilepsy. **The Journal of Neuroscience**, v. 40, n. 31, p. 6068–6081, 29 jun. 2020.

COSTA, Daniel Lucas da Conceição. Potencialização de inibidores da recaptura de serotonina com N-acetilcisteína no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo resistente: estudo duplo-cego e controlado. 2016. 120 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. doi:10.11606/T.5.2016.tde-05122016-164417. Acesso em: 202407-22.

COOPER, Z. D. *et al.* Challenges for Clinical Cannabis and Cannabinoid Research in the United States. **JNCI Monographs**, v. 2021, n. 58, p. 114–122, 27 nov. 2021.

DE AQUINO, J. P. *et al.* The Psychiatric Consequences of Cannabinoids. **Clinical Therapeutics**, v. 40, n. 9, p. 1448–1456, set. 2018.

DE GREGORIO, D. *et al.* Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. **PAIN**, v. 160, n. 1, p. 136–150, jan. 2019.

DI MARZO, V.; STELLA, N.; ZIMMER, A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 1, p. 30–42, 19 dez. 2014.

DONVITO, G. *et al.* The Endogenous Cannabinoid System: A Budding Source of Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain. **Neuropsychopharmacology**, v. 43, n. 1, p. 52–79, 31 ago. 2017.

ELMES, M. W. *et al.* Fatty Acid-binding Proteins (FABPs) Are Intracellular Carriers for Δ^9 Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD). **Journal Of Biological Chemistry**, [S.L.], v. 290, n. 14, p. 8711-8721, abr. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m114.618447>.

EXNER, C. *et al.* Metacognitive therapy versus Exposure and response prevention for obsessive-compulsive disorder – a non-inferiority Randomized controlled trial. **Journal of anxiety disorders**, p. 102873–102873, 1 maio 2024.

FERNANDES, Roberth Geraldo Braga Martins *et al.* Efeitos terapêuticos do uso de canabinoides em doenças neurológicas e sistêmicas. **Revista Neurociências**, v. 30, p. 1-18, 2022.

GIANESSI, C. A.; GROMAN, S. M.; TAYLOR, J. R. The effects of fatty acid amide hydrolase inhibition and monoacylglycerol lipase inhibition on habit formation in mice. **European Journal of Neuroscience**, v. 55, n. 4, p. 922–938, 19 fev. 2021.

GREGORIO, L. E; MASCARENHAS, N. G. O uso medicinal da Cannabis sativa L.: regulamentação, desafios e perspectivas no Brasil. **Concilium**, v. 22, n. 3, p. 191-212, 2022.

GOUVEIA, L. D. G. *et al.* Uso e eficácia de cannabidiol em pacientes com epilepsia: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 5209-5220, 2021.

GREMEL, C. M. *et al.* Endocannabinoid Modulation of Orbitostriatal Circuits Gates Habit Formation. **Neuron**, [S.L.], v. 90, n. 6, p. 1312-1324, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.043>.

HUA, D. Y.-H. *et al.* Effects of cannabidiol on anandamide levels in individuals with cannabis use disorder: findings from a randomised clinical trial for the treatment of cannabis use disorder. **Translational Psychiatry**, v. 13, n. 1, 21 abr. 2023.

HUFFSTETLER, C. M. *et al.* Single cannabidiol administration affects anxiety-, obsessive compulsive-, object memory-, and attention-like behaviors in mice in a sex and concentration dependent manner. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 222, p. 173498, jan. 2023.

IFFLAND, Kerstin; GROTENHERMEN, Franjo. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. **Cannabis And Cannabinoid Research**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 139-154, jan. 2017. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/can.2016.0034>.

KAYSER, R. R., *et al.* Acute effects of cannabinoids on symptoms of obsessive-compulsive disorder: a human laboratory study. **Depression And Anxiety**, [S.L.], v. 37, n. 8, p. 801-811, 7 maio 2020. Hindawi Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/da.23032>.

KAYSER, R. R. *et al.* Cannabinoid Augmentation of Exposure-Based Psychotherapy for Obsessive-Compulsive Disorder. **J Clin Psychopharmacol**, v. 40, p. 207-210, março 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32068563/>>.

KAYSER, R. R., *et al.* Patterns of cannabis use among individuals with obsessive-compulsive disorder: results from an internet survey. **Journal Of Obsessive-Compulsive And Related Disorders**, [S.L.], v. 30, p. 100664, jul. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocrd.2021.100664>.

KRISHNA KUMAR, K. *et al.* Structure of a Signaling Cannabinoid Receptor 1-G Protein Complex. **Cell**, v. 176, n. 3, p. 448-458.e12, jan. 2019.

LAPRAIRIE, R. B. *et al.* Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 20, p. 4790–4805, out. 2015.

LI, Y. *et al.* Investigation of anterior cingulate cortex gamma-aminobutyric acid and glutamate-glutamine levels in obsessive-compulsive disorder using magnetic resonance spectroscopy. **BMC Psychiatry**, v. 19, n. 1, 30 maio 2019.

LU, H.-C.; MACKIE, K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. **Biological Psychiatry**, v. 79, n. 7, p. 516–525, 1 abr. 2016.

LUTZ, B. *et al.* The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 12, p. 705–718, 20 nov. 2015.

MARTINS, Denise do Amaral; POSSO, Irimar de Paula. Legislação atual sobre cannabis medicinal. Histórico, movimentos, tendências e contratendências no território brasileiro. **Brazilian Journal Of Pain**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 75-79, abr. 2023. GN1 Sistemas e Publicacoes Ltd. <http://dx.doi.org/10.5935/2595-0118.20230026-pt>.

MAUZAY D.; LAFRANCE E. M.; CUTTLER C. Acute Effects of Cannabis on Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 279, p. 158-163, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33049434/>.

MOTTARLINI, F. *et al.* Single and Repeated Exposure to Cannabidiol Differently Modulate BDNF Expression and Signaling in the Cortico-Striatal Brain Network. **Biomedicines**, v. 10, n. 8, p. 1853, 1 ago. 2022.

MÜLLER-VAHL, Kirsten R.. Cannabinoids in the Treatment of Selected Mental Illnesses: practical approach and overview of the literature. **Pharmacopsychiatry**, [S.L.], v. 57, n. 03, p. 104-114, 1 mar. 2024. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/a-2256-0098>.

NATHANIEL *et al.* RAMP and MRAP accessory proteins have selective effects on expression and signalling of the CB1, CB2, GPR18 and GPR55 cannabinoid receptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 181, n. 14, p. 2212–2231, 1 jun. 2023.

NICOLINI, H., *et al.* Cannabis Use in People With Obsessive-Compulsive Symptomatology: Results From a Mexican Epidemiological Sample. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, 10 maio 2021, DOI: 10.3389/fpsy.2021.664228. ISSN: 16640640. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.664228>>.

NUSSBAUM, A. M. **Guia para o exame diagnóstico segundo o DSM-5**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

PALRASU, M. *et al.* Perspectives on Challenges in Cannabis Drug Delivery Systems: Where Are We? *Medical Cannabis and Cannabinoids*, p. 102–119, 25 jul. 2022.

RAMINELLI, Adrieli Oliveira. Modelos experimentais para o estudo do transtorno obsessivo compulsivo: perspectivas e limitações. 2020. 94 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Usf, Ribeirão Preto, 2020.

SCHIER, A. *et al.* Antidepressant-Like and Anxiolytic-Like Effects of Cannabidiol: A Chemical Compound of Cannabis sativa. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, v. 13, n. 6, p. 953–960, 12 jun. 2014.

SCHRÖDER, J. *et al.* Unguided Internet-based cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. **Depression And Anxiety**, [S.L.], v. 37, n. 12, p. 1208-1220, 10 nov. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1002/da.23105>.

SHAO, Z. *et al.* High-resolution crystal structure of the human CB1 cannabinoid receptor. **Nature**, v. 540, n. 7634, p. 602–606, 16 nov. 2016.

SHUKLA, R.; SHUKLA, N. Cannabis-induced obsessive-compulsive disorder: Is it a paradox? **Indian Journal of Psychiatry**, v. 65, n. 11, p. 1200–1201, 1 nov. 2023.

SOLOWIJ, N. *et al.* Therapeutic Effects of Prolonged Cannabidiol Treatment on Psychological Symptoms and Cognitive Function in Regular Cannabis Users: A Pragmatic Open-Label Clinical Trial. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 3, n. 1, p. 21–34, maio 2018.

THAM, M. *et al.* Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidioldimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 176, n. 10, 10 ago. 2018.

TROUP, L. J. *et al.* Perceived Stigma of Patients Undergoing Treatment with Cannabis-Based Medicinal Products. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 12, p. 7499, 19 jun. 2022.

WU, Y. *et al.* Efficacy and Cost-Effectiveness Analysis of Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder: randomized controlled trial. **Journal Of Medical Internet Research**, [S.L.], v. 25, p. 41283, 24 maio 2023. JMIR Publications Inc. <http://dx.doi.org/10.2196/41283>.

YEH, M. L.; SELVAM, R.; LEVINE, E. S. BDNF-induced endocannabinoid release modulates neocortical glutamatergic neurotransmission. **Synapse**, v. 71, n. 5, p. e21962, 11 fev. 2017.

ZHONG, P. *et al.* BDNF Interacts with Endocannabinoids to Regulate Cocaine-Induced Synaptic Plasticity in Mouse Midbrain Dopamine Neurons. **Journal of Neuroscience**, v. 35, n. 10, p. 4469–4481, 11 mar. 2015.

ZHOU, Z. *et al.* Cannabis for Medical Use: Clinical Pharmacology Perspectives on Scientific and Regulatory Challenges. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 16 nov. 2021.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p. 833, 13 mar. 2018.

