



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

REVISÃO NARRATIVA SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA
TERAPÊUTICA NO USO DO CANABIDIOL POR
INDIVÍDUOS COM DEPENDÊNCIA EM CANNABIS OU
TABACO

ÍTALO ADRIANO ALECRIM DOS SANTOS

Barreiras-BA

2022

ÍTALO ADRIANO ALECRIM DOS SANTOS

**REVISÃO NARRATIVA SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA
TERAPÊUTICA NO USO DO CANABIDIOL POR
INDIVÍDUOS COM DEPENDÊNCIA EM CANNABIS OU
TABACO**

Trabalho de Conclusão de Curso de
Graduação em Medicina (Bacharelado)
apresentado à Universidade Federal do Oeste
Bahia, como requisito para a conclusão do
componente curricular TCC II.

Orientadora: Pablinny Moreira Galdino de
Carvalho

Barreiras-BA

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

S237 Santos, Ítalo Adriano Alecrim dos.

Revisão narrativa sobre a eficácia e segurança terapêutica no uso do canabidiol por indivíduos com dependência em *cannabis* ou tabaco. / Ítalo Adriano Alecrim dos Santos. – 2022.

31f.

Orientador: Prof. Pablinny Moreira Galdino de Carvalho.

Monografia (Graduação) – Bacharelado em Medicina. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2023.

1. Transtorno por uso de substâncias. 2. Maconha. 3. Tabaco. 4. Canabidiol. I. Carvalho, Pablinny Moreira Galdino de. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 610



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA



ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos cinco dias do mês de agosto de 2022, às 10:30h, em sala virtual do Google Meet (<https://meet.google.com/omv-nxix-qwk>), na presença da Banca Examinadora presidida pela Professora **Pablinny Moreira Galdino de Carvalho** e composta pelos examinadores: **Bruno Klecius Andrade Teles e Breno Kaique Donato dos Santos**, o aluno **ÍTALO ADRIANO ALECRIM DOS SANTOS** apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: **REVISÃO NARRATIVA SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA TERAPÊUTICA NO USO DO CANABIDIOL POR INDIVÍDUOS COM DEPENDÊNCIA EM CANNABIS OU TABACO**, como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Bacharelado em Medicina. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou decidiu pela aprovação do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim e pelos demais examinadores.

Pablinny Moreira Galdino de Carvalho

Pablinny Moreira Galdino de Carvalho

Bruno Klecius

Bruno Klecius Andrade Teles

Breno Kaique Donato dos Santos

Breno Kaique Donato dos Santos

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu amado avô Edmundo (em memória) por todo amor e dedicação que me concedeu durante sua vida.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pela oportunidade de lutar pelos meus objetivos e ter a chance de realizar grandes sonhos.

A minha orientadora Prof. Pablinny Moreira Galdino de Carvalho, pela paciência, apoio e incentivo ao meu estudo, além da oportunidade de poder desfrutar de seus conhecimentos.

A minha mãe Tatiane, por todo alicerce construído para que eu pudesse correr atrás dos meus sonhos e todo apoio dado a cada passo.

Aos meus avós maternos Edmundo e Lindiomar, por toda a dedicação, entrega e paciência durante minha criação.

A toda minha família, que sempre me apoiou e mandou boas vibrações para que eu conseguisse chegar até aqui.

Ao meu filho Arthur, por me inspirar a ser alguém melhor a cada dia e a sentir o amor de maneira plena.

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.

Albert Einstein

RESUMO

Introdução: O Transtorno por Uso de Substâncias – TUS – é um problema de Saúde Mundial. Com o acometimento de importantes estruturas do sistema nervoso central responsáveis pela sensação de prazer e bem-estar, o TUS postula entre as principais causas de transtornos de Saúde Mental na atualidade. A cannabis e o tabaco são substâncias de abuso responsáveis por uma parcela altamente significativa do acometimento de TUS em uma esfera global. Diante da baixa eficácia das atuais abordagens terapêuticas frente a essa problemática, novas abordagens precisam ser estudadas. Neste contexto, o sistema endocanabinóide emerge do crescente número de pesquisas acerca do seu papel regulador de outros sistemas de seres vertebrados tais como processos fisiológicos e cognitivos. O canabidiol, um antagonista não competitivo do receptor canabinóide CB1 – que pode modular o mecanismo pelo qual se estabelece o TUS – surge como uma alternativa terapêutica na abordagem de dependentes por uso de cannabis e tabaco. **Metodologia:** Revisão bibliográfica narrativa de estudos com o uso do canabidiol isolado no tratamento da dependência em cannabis e tabaco. A busca foi feita nas bases de dados: *PubMed*; *Scielo*; *The Cochrane Library*; *Web of Science*; *Science Direct*; e *LILACS*. **Resultados:** Atualmente a literatura não traz uma quantidade satisfatória de artigos publicados sobre o tema abordado. No entanto, as recentes pesquisas dão luz a uma nova e potencial estratégia terapêutica para o tratamento do transtorno por uso de substâncias envolvendo a administração do canabidiol em indivíduos dependentes de cannabis ou tabaco. Diante do perfil farmacológico múltiplo proposto para o CBD, com suas propriedades ansiolíticas, antidepressivas ou antipsicóticas, este canabinóide pode ser útil diante do enfrentamento de entidades clínicas comórbidas, como depressão, ansiedade ou transtornos psicóticos. Espera-se que os estudos clínicos em andamento forneçam informações relevantes para melhorar nosso conhecimento sobre a eficácia e segurança do CBD para o tratamento do transtorno por uso de cannabis e tabaco.

Palavras-chave: Transtorno por uso de substâncias; maconha; tabaco; canabidiol.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

2-AG	2-araquidonoilglicerol
AEA	Anandamida
ATV	Áres Tegmentar Ventral
CBD	Canabidiol
CB1R	Receptor canabinóide 1
DA	Dopamina
DAGL	Diacilglicerol lipase
DSM V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EAs	Eventos adversos
FAAH	Amida hidrolase de ácido graxo
GABA	Ácido gama-aminobutírico
MAGL	Monoacilglycerol lipase
NAc	Núcleo accumbens
NAPeS	N-araquidonil-fosfatidiletanolaminas
RCs	Receptores canabinóides
SECB	Sistema endocanabinóide
SR	Sistema de recompensa
SNC	Sistema Nervoso Central
TCC	Terapia cognitivo comportamental
THC	Tetraidrocanabinol
TUS	Transtorno por uso de substâncias

SUMÁRIO

ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO	4
DEDICATÓRIA	5
AGRADECIMENTOS	6
RESUMO.....	8
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	9
1. INTRODUÇÃO	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO	10
4. PROBLEMA	15
5. HIPÓTESE.....	15
6. OBJETIVO	15
7. METODOLOGIA.....	16
8. RESULTADOS	18
9. DISCUSSÃO	28
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
REFERÊNCIAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno por Uso de Substâncias (TUS) é um problema de Saúde Mundial, que se postula entre as principais causas de transtornos de Saúde Mental na atualidade, e vem se tornando cada vez mais comum nos últimos tempos. No TUS, há o acometimento de importantes estruturas do nosso Sistema Nervoso Central (SNC) responsáveis pela sensação de prazer e bem-estar. Zonas cerebrais responsáveis pela atenção, memória, regulação da atividade cognitiva e emocional, entre outras, têm seu funcionamento alterado devido ao TUS, levando indivíduos com dependência em substâncias psicotrópicas a terem sérios problemas pessoais, sociais e de saúde.

Definido como uma doença crônica causada pela dependência à nicotina, o tabagismo frequentemente leva os seus usuários a desenvolverem o quadro de TUS, sendo uma das maiores ameaças à saúde pública que o mundo já enfrentou. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que o tabaco mata mais de 8 milhões de pessoas por ano, sendo 7 milhões dessas mortes resultado do uso direto do tabaco, enquanto mais de 1,2 milhão de mortes são resultado de não-fumantes expostos ao fumo passivo. (OMS, 2018).

Simultaneamente, estudos recentes têm comprovado que o uso crônico de cannabis – popularmente conhecida como maconha – está associado a um risco aumentado de desenvolver transtornos mentais, além de desencadear o transtorno por uso de substâncias. Isso acontece devido ao potencial psicotrópico do THC, uma substância presente na cannabis que pode atuar em receptores específicos no SNC e causar a liberação de neurotransmissores como a dopamina (DA). (VOLKOW ND, *et. al.*, 2019).

No ano de 2018, segundo o Relatório Mundial das Drogas da ONU, havia cerca de 192 milhões de usuários de maconha em todo o mundo, correspondendo a 3,9 por cento da população global. Estimou-se, ainda, que cerca de 11,6 milhões de pessoas eram consumidores diários ou quase diários da droga. Este dado levantou uma série de preocupações da comunidade médica acerca da saúde mental no mundo, diante da quantidade elevada de usuários crônicos de maconha identificados naquele ano e com a expectativa de crescimento gradual deste número. (ONU, 2020).

Neste contexto, publicações recentes apontam que o sistema endocanabinóide (SECB) desempenha um papel importante nos processos neurobiológicos comuns subjacentes ao TUS. Essa tese está relacionada com o fato de que a atividade de dopamina em áreas específicas do

cérebro que compõem o sistema de recompensa (SR) seja o principal fator responsável pelo estabelecimento do TUS. Em meio a isso, estudos comprovaram que a disponibilidade de DA está intrinsecamente ligada à atividade endocanabinóide devido ao papel neuromodulador do receptor canabinóide CB1 (CB1R) na fenda sináptica onde é liberada a DA. (CHYE Y., *et. al.*, 2019).

Ademais, derivado da *Cannabis*, o canabidiol (CBD) é um composto terpenofenólico de 21 carbonos com vários alvos moleculares dentro do SECB. Estudos recentes propuseram que o CBD é um antagonista não competitivo do CB1R com baixa afinidade para o sítio de ligante primário neste receptor. Embora seu mecanismo de ação precise ser melhor elucidado, alguns pesquisadores sugerem que o CBD possui um potencial de intervenção terapêutica no TUS, por, possivelmente, modular o funcionamento do SR. (IFFLAND; GROTENHERMEN, 2017).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 TABAGISMO

Derivada de uma planta, a nicotina é uma substância conhecida mundialmente pelo seu potencial de causar dependência e está presente na composição de diferentes produtos confeccionados a partir das folhas da *Nicotina tabacum*. O tabagismo é uma prática prevalente há várias gerações, em que diversos produtos ditos derivados de tabaco foram surgindo em diferentes épocas e civilizações na história da humanidade. Dentre os quais podemos citar: cigarro; charuto; cachimbo; cigarro de palha; cigarrilha; tabaco para narguilé; fumo-de-rolô; dispositivos vaporizadores e outros. (BRASIL, 2016).

Globalmente, estima-se que 942 milhões de homens e 175 milhões de mulheres com 15 anos ou mais são fumantes. No Brasil, calcula-se que ocorram 428 mortes por dia por causa da dependência à nicotina. Outros dados apontam para que cerca de 56,9 bilhões de reais são perdidos a cada ano devido a despesas médicas e perda de produtividade por indivíduos dependentes, além de que 156.216 mortes anuais poderiam ser evitadas. (DROPE J., *et. al.*, 2018).

Em 2016, cerca de um quinto dos homens e um terço das mulheres em todo o mundo foram expostos ao fumo passivo. A exposição indireta aos produtos tóxicos do tabaco está associada a vários efeitos adversos à saúde, mesmo entre crianças e bebês em gestação, e causa mortalidade e morbidade substanciais em todo o mundo. É evidente que a dependência ao tabaco não gera prejuízos apenas ao indivíduo dependente, como também às pessoas próximas a ele e até à economia em um contexto global. (OMS, 2018).

Em indivíduos adultos, o tabagismo contribui para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, além estar associado ao desenvolvimento de outras enfermidades, tais como tuberculose, infecções respiratórias, úlcera gastrintestinal, impotência sexual, infertilidade em mulheres e homens, osteoporose, catarata, entre outras. (Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2011).

Pessoas com doenças mentais têm maior probabilidade de fumar do que pessoas sem esses transtornos, sendo diretamente proporcional o número de diagnósticos psiquiátricos com a impulsão pelo tabagismo. Além de ser muito mais difícil parar de fumar, indivíduos com transtornos como ansiedade, esquizofrenia e doença bipolar têm seus sintomas exacerbados devido à prática do tabagismo. É provável que este mecanismo esteja relacionado com a diminuição da eficácia dos medicamentos psiquiátricos e parar de fumar pode melhorar os sintomas tanto quanto adicionar drogas psicotrópicas para melhorá-los. (DROPE J., *et. al.*, 2018).

A atual abordagem terapêutica ao tabagista que deseja parar de fumar inclui educação e aconselhamento, terapia comportamental cognitiva (TCC) e oferta de tratamento medicamentoso aos pacientes que apresentam indicação clínica. A associação de TCC e farmacoterapia leva a resultados superiores do que o emprego das estratégias isoladamente. No entanto, estudos apontam que a eficácia da abordagem farmacológica apresenta taxas de abstinência de apenas cerca de 23% a 33% aos 6 meses. (Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2011).

2.2 ABUSO DE CANNABIS

Há décadas dividindo opiniões sobre seu potencial medicinal ou causador de transtorno por uso de substâncias, cannabis é o nome científico de um gênero de plantas originárias da Ásia. Atualmente, a espécie *Cannabis sativa* é mais difundida e é constituída pelas subespécies: *Cannabis sativa ruderalis*; *Cannabis sativa indica*; e *Cannabis sativa sativa*. Sobre as duas últimas, a produção de suas flores gera a matéria prima de onde

podem ser extraídas mais de 400 substâncias, sendo o tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC ou simplesmente THC) e o CBD as substâncias presentes em maior concentração e, conseqüentemente, mais conhecidas. (HILLIG; MAHLBERG 2004).

A produção das flores pela *Cannabis sativa* dá origem à droga de abuso popularmente conhecida como maconha. Apesar de atualmente ilícita em grande parte do mundo, alguns estudos indicam que a erva é de uso milenar e sua existência está diretamente atrelada à própria existência humana. Alguns autores que desenvolveram pesquisas baseadas em dados históricos, arqueológicos e antropológicos afirmam que a maconha acompanha o homem desde o tempo dos antigos caçadores-coletores da Idade da Pedra. (ZUARDIAW, 2006).

Outros autores propõem que o uso medicinal das variedades de cannabis ocorram, pelo menos, desde 2.700 a.C, quando a erva era utilizada pelos chineses para tratar dores reumáticas, constipação intestinal, distúrbios do aparelho reprodutor feminino, malária e outros. Tais fatos corroboram a afirmativa de que a cannabis possa ter alguma aplicação medicinal. (ZUARDIAW, 2006).

No entanto, estudos recentes têm comprovado que o uso crônico de cannabis está associado a um risco aumentado de desenvolver transtornos mentais, além de desencadear o TUS. Isso acontece devido ao potencial psicotrópico do THC, uma substância presente na cannabis que pode atuar em receptores específicos no SNC e causar a liberação de neurotransmissores como a DA. Esta, quando liberada de forma exacerbada, está intrinsecamente relacionada com o processo de acometimento do TUS. (VOLKOW ND, *et. al.*, 2019).

Assim como o transtorno por uso de tabaco, no DSM V o abuso de cannabis está incluído na seção “Transtornos Relacionados a Substâncias e Adicção”, onde são incluídas: álcool, cafeína, alucinógenos, opióides, sedativos/hipnóticos/ansiolíticos, estimulantes (cocaína, anfetaminas e outros) e outras. Como na dependência à nicotina, a abordagem terapêutica ao usuário que deseja parar de fumar maconha inclui educação e aconselhamento, terapia comportamental cognitiva (TCC) e oferta de tratamento medicamentoso a indivíduos com indicação clínica sendo os sintomas da síndrome de abstinência o alvo da farmacoterapia. (5ª edição, American Psychiatric Association [APA], 2013).

3. JUSTIFICATIVA

Em uma época onde a saúde mental tem se tornado uma pauta de extrema importância na sociedade, proporcionar uma melhor qualidade de vida aos indivíduos é fundamental. Neste contexto, inovar e buscar novos meios para tratar problemas antigos torna-se indispensável.

Ademais, drogas como a cannabis e tabaco possuem alta probabilidade de causarem transtornos por uso de substâncias e estão presentes no cotidiano do homem desde a.C. São comumente utilizadas de maneira recreativa por indivíduos estressados ou ansiosos, estando seu uso presente em todas as partes do globo terrestre e tornando milhões de usuários dependentes das suas substâncias psicoativas.

Devido ao potencial de causar alterações sensoriais, visuais, além de adaptações a nível psíquico e neurológico, o TUS é um problema complexo, de resolução multifatorial e as atuais abordagens terapêuticas têm se mostrado pouco eficazes. Atualmente, sua abordagem medicamentosa adotada visa atenuar sintomas de abstinência. Estudos demonstram que a eficácia diante dos atuais medicamentos prescritos, como a Bupropiona, é em torno de 2-3 vezes maior do que o placebo, com taxas de cessação do uso de apenas cerca de 23 a 33% aos 6 meses.

Contudo, um novo sistema de abordagem tem sido debatido, tendo, o sistema endocanabinóide, demonstrado potencial de regulação de outros sistemas do corpo, inclusive o que está envolvido no estabelecimento do TUS. Receptores do SECB demonstram modular uma variedade de funções orgânicas além de cognitivas através do receptor CB1R.

Consistindo uma ironia quanto ao estabelecimento da dependência por abuso de drogas, a planta *Cannabis sativa* – precursora da maconha – produz um componente químico que pode modular a ativação do CB1R, podendo, talvez, ajudar no tratamento de TUS. Esta substância é o canabidiol e, embora seu mecanismo de ação ainda não esteja totalmente esclarecido, é importante investigar as potencialidades dessa substância no tratamento de TUS.

4. PROBLEMA

O uso do CBD pode ser uma opção terapêutica eficaz e segura no tratamento de dependência ao tabaco ou cannabis?

5. HIPÓTESE

O canabidiol é uma opção terapêutica eficaz e segura no tratamento de dependência ao tabaco ou cannabis.

6. OBJETIVO

6.1. OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa sobre as evidências científicas acerca da eficácia e segurança do CBD no tratamento de dependência ao tabaco e cannabis.

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Discorrer sobre os sistemas neurais envolvidos na dependência a cannabis e tabaco;

Discorrer sobre o papel do sistema endocanabinóide no estabelecimento do TUS;

Discorrer sobre os mecanismos de ação atualmente propostos para o CBD;

Reunir e apresentar resultados de estudos sobre a eficácia e segurança no uso de CBD isolado no tratamento de dependência a cannabis e ao tabaco.

7. METODOLOGIA

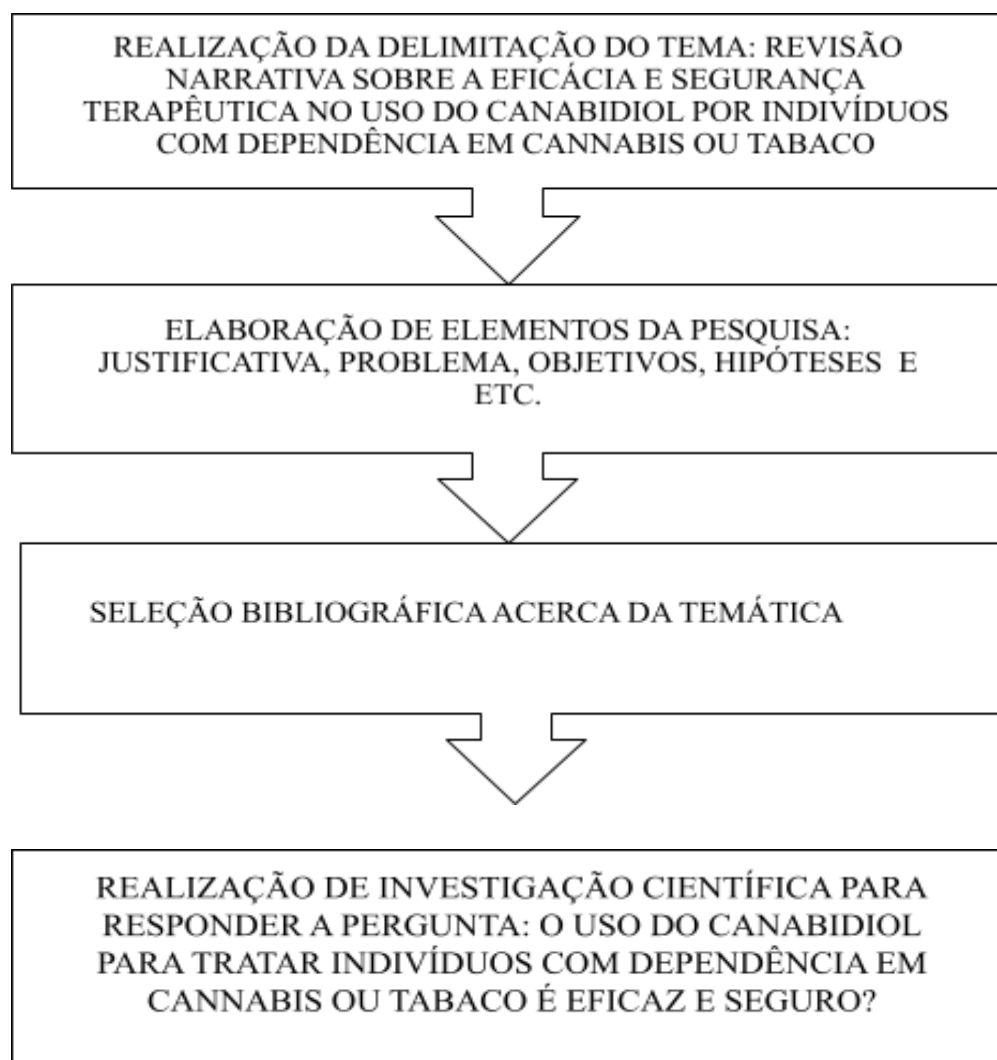
7.1. TIPO DE ESTUDO

A presente pesquisa se trata de uma revisão bibliográfica narrativa da literatura. Para isso foi utilizada pesquisa básica, com procedimento técnico de pesquisas bibliográficas, através de materiais já publicados.

Buscou-se ainda, abordagens qualitativas, coletando dados preexistentes diante da eficácia do canabidiol no tratamento de indivíduos dependentes de maconha e tabaco, bem como sua segurança na administração em humanos. Foram feitas buscas a fim de melhor elucidar o papel do sistema endocanabinóide na regulação de circuitos cerebrais envolvidos no transtorno de uso de substâncias, bem como foi estudado o mecanismo de ação do CBD diante o SECB afim de melhor determinar suas potencialidades terapêuticas para tratar o TUS.

Assim, foi realizada uma análise narrativa da literatura, mediante uma revisão qualitativa, objetivando assim responder o problema ensejador da presente pesquisa.

7.2. DESENHO DO ESTUDO



7.3. DESCRIÇÃO DO LEVANTAMENTO DE ARTIGOS PARA A REVISÃO

Para a revisão foram selecionados materiais bibliográficos, disponíveis virtualmente, em *sites* como: *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>); *Scielo* (<http://www.SciELO.org/php/index.php>); *The Cochrane Library* (<http://www.cochrane.org>); *Web of Science* (<http://apps-webofknowledge.ez>); *Science Direct* (<http://www.ScienceDirect.com>); *LILACS* (<http://LILACS.bvsalud.org>). Sendo assim analisadas todas as publicações datadas até o mês de junho de 2022.

Para tanto, diante de tais bases de dados, a busca e análise foram guiadas pelas palavras-chave em português: transtorno por uso de substâncias; dependência; tabaco;

nicotina; cannabis; maconha; sistema endocanabinóide; THC; e CBD. Os termos que foram traduzidos para língua inglesa, foram as palavras chaves: “*substance use disorders*”; “*addiction*”; “*tobacco*”; “*nicotine*”; “*marijuana*”; e “*endocannabinoid system*”. Para a língua espanhola usou-se “*trastorno por consumo de sustancias*”; “*adiccion*”; “*marihuana*”; e “*sistema endocannabinoide*”.

7.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ARTIGOS

Para a seleção dos artigos foram adotados os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos que demonstram o funcionamento do sistema endocanabinóide em humanos e animais;
- Estudos que elucidam acerca dos compostos presentes na cannabis, bem como suas potencialidades medicinais ou causadoras de vícios;
- Estudos que dissertam sobre o tabagismo e o papel da nicotina no estabelecimento do vício;
- Estudos que investigam a neurofisiologia do transtorno por uso de substâncias;
- Estudos que elucidam o mecanismo de atuação do CBD no contexto do TUS;
- Estudos clínicos sobre o uso de CBD isolado no tratamento de TUS;
- Artigos publicados em português, inglês ou espanhol.

Os critérios de exclusão foram:

- Artigos duplicados;
- Relatos de caso.

8. RESULTADOS

8.1. SISTEMAS NEURAIIS ENVOLVIDOS NA DEPENDÊNCIA A CANNABIS E TABACO

Envolvido diretamente no estabelecimento do abuso de drogas como a maconha e o tabaco, o sistema de recompensa cerebral é um ponto chave para entender o que leva os indivíduos a continuarem buscando tais substâncias mesmo reconhecendo que estas estão fazendo-o algum mal. O SR compreende as vias mesolímbica e mesocortical que funcionam paralelamente entre si e com as demais estruturas cerebrais, sendo a DA o principal neurotransmissor presente nesse sistema, porém, não o único. (VOLKOW ND, *et. al.*, 2019).

O sistema mesolímbico é composto por projeções dopaminérgicas que partem da área tegmental ventral (ATV), área onde estão localizados corpos neuronais dopaminérgicos, e chegam, principalmente, ao núcleo accumbens (NAc) e demais estruturas do SR. O NAc é responsável pelo aprendizado e pela motivação, bem como pela valorização de cada estímulo. Ademais, o sistema mesolímbico está relacionado ao mecanismo de condicionamento ao uso da substância, bem como à fissura, à memória e às emoções ligadas ao uso. (VOLKOW ND, *et. al.*, 2019).

O sistema mesocortical é composto pela ATV, pelo córtex pré-frontal, pelo giro do cíngulo e pelo córtex orbitofrontal. O córtex pré-frontal é responsável pelas funções cognitivas superiores e pelo controle do sequenciamento de ações. O giro do cíngulo, por estar localizado acima do corpo caloso, tem conexões com diversas outras estruturas do sistema límbico e é responsável por funções como a atenção, memória e a regulação da atividade cognitiva e emocional. Já o córtex orbitofrontal é responsável pelo controle do impulso e da tomada de decisão, regulando, portanto, a saliência motivacional e determinando a intensidade da resposta comportamental. As alterações que ocorrem no sistema mesocortical em decorrência do abuso de substâncias psicoativas como o THC e a nicotina estão relacionadas com a compulsão e a perda do controle para o consumo de drogas. (VOLKOW ND, *et. al.*, 2019) .

É importante salientar que existem projeções dopaminérgicas para outras estruturas cerebrais, tais como o hipocampo, estrutura associada com aprendizagem e memória espaciais; e a amígdala, estrutura responsável pelo processamento do conteúdo emocional de estímulos ambientais. Cabe a amígdala e ao NAc determinar se o estímulo é positivo ou negativo. Vale ressaltar também que neurotransmissores como a serotonina, noradrenalina, glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA) são responsáveis pela modulação do SNC e estão presentes no sistema de recompensa. (VOLKOW ND, *et. al.*, 2019).

Drogas causadoras de dependência, tais como o THC e a nicotina, irão ativar o sistema de recompensa existente no cérebro, provocando um rápido e exagerado aumento na liberação

de dopamina, neurotransmissor envolvido nas sensações de prazer. O prazer intenso dá origem ao aprendizado associativo (droga-prazer-droga), que constitui a base do condicionamento. O uso continuado dessas substâncias não produz habituação. Com a repetição da experiência, os neurônios que liberam dopamina começam a entrar em atividade ao reconhecer os estímulos ambientais e psicológicos vividos nos momentos que antecedem o uso da substância, fenômeno conhecido popularmente como fissura. (UHL G., *et. al.*, 2019).

Os efeitos agudos do consumo de THC e nicotina resultam na liberação de quantidades supra-fisiológicas de dopamina no circuito de recompensa, que promovem mudanças na sinalização da célula. Ao ligar-se aos receptores dopaminérgicos tipo 1, a dopamina desencadeia uma cascata de reações no interior da célula, induzindo a produção de produtos gênicos que alteram a conformação dendrítica e a resposta à ação das drogas por algumas horas. Então, ocorre produção de fatores gênicos com meia-vida prolongada, capaz de estabilizar as modificações estabelecidas nas fases agudas. (VOLKOW ND, *et. al.*, 2019).

Em um indivíduo portador de TUS os sistemas de recompensa e motivação vão sendo reorientados para os picos de DA provocados pela droga e seus gatilhos antecipatórios. Com o tempo, a alta concentração de DA na fenda sináptica faz com que haja uma maior expressão dos seus receptores. No entanto, a afinidade pelo neurotransmissor diminui à medida que ocorre o aumento na densidade de receptores dopaminérgicos. Portanto, o aumento da dose e a repetição do uso tornam os neurônios do sistema de recompensa cada vez mais insensíveis aos efeitos da droga, fenômeno conhecido como tolerância. Isso reduz o grau de euforia experimentado no passado, aprofunda a apatia motivacional na vida diária e leva o usuário a aumentar progressivamente a quantidade de droga administrada. (VOLKOW ND, *et. al.*, 2019).

Responsável pela modulação fisiológica do sistema de recompensa, o sistema anti recompensa exerce um papel determinante no estabelecimento do comportamento de abuso de drogas. Em resposta ao mecanismo que leva o indivíduo viciado a ir aumentando progressivamente o consumo de maconha ou tabaco, os neurônios que formam o sistema anti recompensa ficam hiper-reativos. A sensação de prazer, agora mais fugaz e menos intensa, vem seguida de uma fase disfórica, que se instala no espírito do dependente, assim que o efeito da droga se dissipa. (UHL G., *et. al.*, 2019).

Muitos indivíduos que sofrem de TUS por vezes falham ao tentar abandonar o vício em tabaco ou maconha. Além de fatores sociais e comportamentais, o estado de abstinência é um grande vilão para o dependente, que passa a apresentar sintomas opostos aos observados

quando ela está sob o efeito agudo dessas drogas. Quando é cessado o uso da substância de abuso de maneira repentina, pode haver a instalação da síndrome de abstinência em que o indivíduo passa a apresentar sintomas ansiosos ou depressivos, desconforto generalizado, diminuição do apetite, insônia, agressividade, irritabilidade entre outros. Nesses casos, observa-se uma depleção dos níveis de DA – isto é, uma redução importante devido ao excesso de liberação que ocorreu durante o uso da droga –, principalmente no núcleo accumbens, o que acaba por desencadear um forte desejo (fissura) de usar a droga novamente. (UHL G., *et. al.*, 2019).

O uso crônico da droga também desencadeia a produção deficitária de serotonina no lobo pré-frontal, área do cérebro que modula a flexibilidade, a seleção e a iniciação das ações, a tomada de decisões e a avaliação dos erros e acertos. Neste sentido, o desarranjo das sinapses dos neurônios pré-frontais enfraquece a resistência aos apelos da droga, mesmo quando a intenção de abandonar a nicotina ou o THC é verdadeira. As alterações dos circuitos pré-frontais, ao lado das que acontecem na circuitaria responsável pelas sensações de prazer, recompensa e respostas emocionais tecem o substrato para a instalação gradual do comportamento compulsivo, descontrolado, que compromete a motivação para enfrentar a abstinência, mesmo diante de consequências pessoais catastróficas. (VOLKOW ND, *et. al.*, 2019).

8.2. O PAPEL DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE NO ESTABELECIMENTO DO TUS

O sistema endocanabinóide é um sistema biológico complexo que merece atenção diante de potenciais novas alternativas terapêuticas para uma gama de patologias. Os receptores canabinóides (RCs), onde se ligam os neurotransmissores endocanabinóides, e proteínas G em que os RCs ficam acoplados, são expressos em todo o SNC dos vertebrados além do sistema nervoso periférico. (TERRY GE, *et. al.*, 2009).

É crescente o número de pesquisas sobre o SECB nos últimos anos, mas já é certo que o mesmo é responsável por regular e equilibrar outros sistemas de seres vertebrados tais como processos fisiológicos, cognitivos e imunológicos além de estarem relacionados com as sensações de apetite e dor. (SVÍŽENSKÁ I., *et. al.*, 2008).

Os ligantes endógenos do SECB, chamados de endocanabinóides, funcionam como neuromoduladores que são liberados – principalmente – por neurônios pós-sinápticos se ligando aos RCs pré-sinápticos para modular a liberação de neurotransmissores, como o GABA, o glutamato e a DA. (TERRY GE, *et. al.*, 2009).

O SECB, mais detalhadamente, consiste em receptores canabinóides (sendo CB1 e CB2 os principais), os ligantes endocanabinóides que se ligam a esses receptores [anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG)], além de enzimas para sua biossíntese e degradação. A AEA, é biossintetizada a partir de precursores dos fosfolipídios membranares [N-araquidonil-fosfatidiletanolaminas (NAPEs)] e degradada pela amida hidrolase de ácido graxo (FAAH). Por sua vez, o 2-AG tem sua biossíntese a partir do precursor diacilglicerol (DAG) que é hidrolisado pela Diacilglicerol lipase (DAGL) e sua degradação é feita pela monoacilglyrecol lipase (MAGL). (ZHOU J., *et. al.*, 2019).

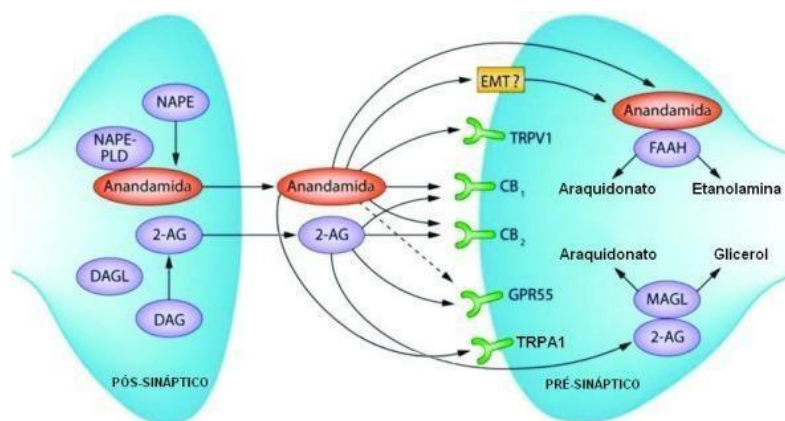


Figura 1: Representação do sistema endocanabinóide em uma sinapse. Na fenda sináptica pode-se observar os receptores CB1, CB2, GPR55, TRPV1 e TRPA1, além dos dois principais endocanabinóides, 2-AG e anandamida. É mostrada também a formação do 2-AG a partir da degradação do diacilglicerol pela diacilglicerol lipase, e a da anandamida, a partir da degradação da N-araquidonil fosfatidiletanolamina (NAPE) pela N-acil fosfatidiletanolamina-fosfolipase D (NAPE-PLD). Além disso, pode-se observar a degradação do 2-AG pela enzima MAGL em araquidonato e glicerol, e a degradação da anandamida pela enzima FAAH em araquidonato e etanolamina. Há controvérsias em relação à presença do transportador de membrana de endocanabinóide (EMT), e por isso há um ponto de interrogação na indicação da mesma (Figura adaptada e traduzida de Zhou et al., 2019).

Nos últimos anos, o interesse primário se concentrou nos receptores CB1 (CB1Rs), devido a seu suposto papel em uma variedade de funções fisiológicas, incluindo o estabelecimento do efeito psicoativo do canabinóide THC. Os CB1Rs são um dos receptores acoplados à proteína G mais comuns no sistema nervoso central, localizados em neurônios pré-sinápticos em regiões como o hipocampo, neocórtex e corpo estriado. Sua ampla

distribuição permite que orientem uma série de funções como respostas sensoriais, cognição, memória, humor e até o apetite. (ZHOU J., *et. al.*, 2019).

Embora a função específica do CB1R ainda esteja a ser totalmente elucidada e dependa da população celular e da região em que residem, seu papel na sinalização retrógrada, permitindo a regulação da atividade de sinalização nessa gama de funções envolvidas com o SNC, faz com que surja um alvo promissor de novas estratégias terapêuticas.

Estudos recentes têm defendido que o SECB desempenha um papel importante nos processos neurobiológicos comuns subjacentes ao transtorno de uso de substâncias, em particular mediando a recompensa e efeitos motivacionais de substâncias e pistas relacionadas a substâncias. Essa tese está relacionada com o fato de que a atividade da dopamina em áreas específicas do cérebro que compõem o sistema de recompensa seja o principal fator responsável pelo estabelecimento do TUS. Em meio a isso, temos que a atividade de DA está intrinsecamente ligada à atividade endocanabinóide devido ao papel neuromodulador do receptor CB1 na fenda sináptica onde é liberada a DA. (CHYE Y., *et. al.*, 2019).

A exposição aguda THC, um agonista do receptor CB1, aumenta a transmissão de DA no NAc, desencadeando a liberação em níveis supra fisiológicos do neurotransmissor nas fendas sinápticas. Quando a intoxicação pelo canabinóide acontece de maneira frequente, haverá um remodelamento neuronal e posterior redução da sensibilidade dos receptores dopaminérgicos. Dessa forma, usuários crônicos de maconha tendem a uma auto administração persistente e com o aumento gradativo das doses. Enquanto isso, os antagonistas CB1R (por exemplo, rimonabanto) mostraram atenuar os efeitos de reforço de substâncias de abuso, ao bloquear o aumento da liberação de DA no NAc. (CHYE Y., *et. al.*, 2019).

Tendo em vista que os receptores CB1 estão densamente localizados nas regiões estriadas que medeiam a função de recompensa (NAc e ATV), seu papel regulador na via ATV-NAc pode ser crucial na modificação do tom geral de recompensa. Este papel é proposto visando uma modulação negativa dos receptores CB1 que poderiam inibir uma liberação exacerbada de DA (processo pelo qual se estabelece o TUS). (CHYE Y., *et. al.*, 2019).

8.3. MECANISMOS DE AÇÃO PROPOSTOS PARA O CBD NO CONTEXTO DO TRANSTORNO POR USO DE SUBSTÂNCIAS

Derivado da *Cannabis*, nome científico da maconha, o canabidiol é uma substância que compõe até 40% dos extratos da planta. Apesar de ser visto com desconfiança devido sua origem a partir de uma planta ilegal e com efeitos psicoativos, é importante ressaltar que o CBD tem um mecanismo de ação – apesar de não totalmente elucidado – diferente do THC. (LAPRAIRIE RB, *et. al.*, 2015).

Recentemente, o canabidiol foi proposto como um tratamento potencialmente eficaz para o manejo do transtorno por uso de substâncias. Estudos em animais e humanos sugerem que o CBD tem o potencial de reduzir o desejo e a recaída em portadores de TUS em abstinência, prejudicando a reconsolidação da memória de recompensa por drogas, a saliência dos sinais de drogas e inibindo o efeito do sistema de recompensa das drogas. Essas funções provavelmente surgem por meio do envolvimento dos sistemas endocanabinóide e serotoninérgico, embora o mecanismo exato ainda não tenha sido elucidado. (RODRIGUEZ ME, *et. al.*, 2011).

O THC, canabinóide mais abundante na maconha e mais conhecido mundialmente, é um agonista do CB1R e sua exposição aguda aumenta a transmissão de DA no SNC, mecanismo proposto para explicar as alterações sensoriais causadas pelo uso da maconha. Enquanto isso, estudos recentes propuseram que, dentro do sistema canabinóide, o CBD se comporta como um modulador alostérico negativo do CB1R, não tendo potencial de ativar diretamente o receptor mas alterando a potência e eficácia dos ligantes ortostéricos do mesmo. Estes resultados preliminares precisam de validação adicional, mas podem explicar a capacidade do CBD em antagonizar alguns dos efeitos do THC. (LAPRAIRIE RB, *et. al.*, 2015).

Evidências apontam que o CBD tem o potencial de afetar o sistema endocanabinóide de maneira indireta levando a um aumento na disponibilidade de anandamida. Propõe-se que haja a inibição da amida hidrolase do ácido graxo (FAAH), a enzima que hidrolisa o endocanabinóide anandamida, hormônio conhecido por proporcionar sensação de felicidade. (IZZO AA, *et. al.* 2009).

As pistas disponíveis encontradas em estudos já publicados permitem afirmar que o CBD administrado sistemicamente regula a atividade de DA no sistema mesolímbico, além de atenuar a desregulação induzida por substância de abuso neste circuito, sugerindo sua utilidade contra o TUS. Evidências recentes também sugerem que, dentro do sistema mesolímbico, o CBD influencia o sistema serotoninérgico, como agonista do receptor da

serotonina 1A (5-HT_{1A}). Desta forma, o canabinóide contribuiria para a redução do estresse, da ansiedade e de sintomas depressivos, mecanismo que reafirmaria seu potencial no tratamento de TUS. (CAMPOS; GUIMARÃES, 2008) (RODRIGUEZ ME, *et. al.*, 2011) (CRIPPA JA, *et. al.* 2018).

8.4. RESULTADOS DE ESTUDOS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA NO USO DE CBD NO TRATAMENTO DE DEPENDÊNCIA A CANNABIS E AO TABACO

8.4.1. RESULTADOS DE ESTUDOS SOBRE A EFICÁCIA NO USO DE CBD NO TRATAMENTO DE DEPENDÊNCIA À CANNABIS

Um estudo cruzado randomizado, duplo-cego testou uma faixa (200, 400 e 800 mg) de doses orais únicas de CBD puro em 31 fumantes ativos de cannabis que não procuravam tratamento para a dependência. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos reforçadores, subjetivos, cognitivos e psicológicos do vício da cannabis fumada. O método de avaliação empregado consistia em administrar uma cápsula de CBD via oral e, 90 minutos após, um cigarro de maconha era fumado. O estudo visou avaliar os efeitos agudos do CBD em relação às propriedades viciantes do THC. (HANEY M, *et. al.* 2016).

Após oito sessões ambulatoriais, Haney (2016) não encontrou evidências com o esquema de tratamento e dose empregado em seu estudo, e os achados sugeriram que o CBD oral não reduz os efeitos reforçadores, fisiológicos ou positivos da cannabis fumada em fumantes atuais. No entanto, é importante ressaltar que o estudo foi feito com voluntários que não estavam em busca de tratamento para o seu vício em cannabis. (HANEY M, *et. al.* 2016).

Em um estudo publicado em 2020, autores realizaram um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, para identificar doses eficazes de CBD em cápsulas VO (200, 400 e 800mg) por 4 semanas no tratamento do transtorno por uso de cannabis em 48 voluntários diagnosticados através do DSM-V. Os participantes deste estudo expressaram o desejo de parar de fumar, mas não conseguiram em, pelo menos, uma tentativa anterior de cessação. É importante ressaltar que o canabidiol não diferiu do placebo no número de eventos adversos leves ou moderados em doses de 200, 400 ou 800 mg. Nenhum evento adverso grave foi

registrado e nenhum participante desistiu por causa do tratamento. (FREEMAN TP, *et. al.*, 2020).

Após o primeiro estágio do estudo de Freeman (2020) a dose de 200 mg de CBD foi eliminada e continuou-se a randomização com as doses de 400 e 800mg de CBD além do placebo. Na análise final dos desfechos primários as doses testadas foram mais eficazes do que o placebo na redução do uso de cannabis. Para a análise de eficácia do CBD, foram analisadas as quantidades de THC-COOH, o metabólito formado como resultado da oxidação do THC pelas enzimas hepáticas e excretado na urina. As doses de 400 e 800 mg de CBD mostraram-se eficazes na diminuição do THC-COOH urinário e aumentaram o período de abstinência em cannabis nos participantes. Além desses achados, comparado ao placebo, o CBD demonstrou potencial de redução dos sintomas de abstinência em cannabis, bem como redução nos sintomas de ansiedade, características que vêm criando grande expectativa sobre o potencial desse canabinóide no tratamento do TUS relacionado à cannabis. (FREEMAN TP, *et. al.*, 2020).

8.4.2. RESULTADO DE ESTUDOS SOBRE A EFICÁCIA NO USO DE CBD NO TRATAMENTO DE DEPENDÊNCIA AO TABACO

Um estudo duplo-cego controlado com placebo foi realizado com o objetivo de avaliar o impacto do uso de CBD inalado em tabagistas que queriam parar de fumar. Os autores recrutaram 24 fumantes, homens e mulheres entre 18 e 35 anos que fumavam mais de 10 cigarros por dia e manifestaram o desejo de abandonar o vício. Metade dos voluntários receberam inaladores com 400 µg/dose de CBD (a outra metade placebo) e foram instruídos a utilizá-lo sempre que sentissem vontade de fumar, além de anotar, em um diário, o número de cigarros fumados bem como a quantidade diária de inalações. Além disso, a equipe do estudo enviava mensagens de texto diariamente perguntando aos participantes do estudo qual o tamanho da sua vontade de fumar naquele momento, em que o indivíduo deveria responder de 1 a 100 para quantificar seu desejo pelo cigarro. (MORGAN CJ, *et. al.* 2013).

O principal achado do estudo com o uso do inalador contendo o CBD puro foi uma redução drástica no número de cigarros fumados durante um período de 7 dias. No entanto, essa redução não se associou com uma mudança no desejo de se fazer o uso do cigarro, medido pela autoavaliação do desejo coletada via mensagens de texto. Chegou-se à conclusão

que o uso opcional de CBD puro inalado (400 µg/dose) por 1 semana produziu efeitos positivos em relação à dependência de nicotina, medido pela redução em cerca de 40% do número de cigarros fumados em um grupo de fumantes saudáveis dispostos a abandonar o hábito. No entanto, o CBD não afetou o desejo sentido pela nicotina. (MORGAN CJ, *et. al.* 2013).

Um estudo pioneiro com 30 fumantes entre 18 e 50 anos e que fizeram uso de, pelo menos, 10 cigarros por dia no último ano, investigou os efeitos do CBD na abstinência de nicotina. Antes da primeira sessão os participantes fumaram normalmente para se traçar uma linha de base com o monóxido de carbono (CO) expirado. Passada a primeira sessão, os voluntários participaram de duas sessões após abstinência noturna confirmada pela quantidade de CO expirado. Um projeto duplo-cego, controlado por placebo e cruzado foi usado para comparar os efeitos de 800 mg de CBD oral com placebo combinado após a abstinência de fumar durante a noite. Foram realizadas tarefas a fim de medir o viés de atenção aos sinais de cigarro, bem como a agradabilidade e saliência durante a abstinência de nicotina. (HINDOCHA C, *et. al.* 2018).

No estudo de Hindocha (2018), doses únicas de 800 mg de CBD reduziram a saliência e a agradabilidade dos sinais de cigarro após a abstinência noturna de tabaco, o que poderia indicar que o CBD tem um efeito potencial nos aspectos motivacionais do vício. Diante dos achados, o estudo evidencia a potencialidade do CBD como tratamento para componentes neurocognitivos específicos do transtorno por uso de tabaco. Identifica-se, portanto, que um mecanismo potencial pelo qual o CBD pode exercer seus efeitos sobre o vício é por meio de uma redução na saliência quando o viciado é exposto aos sinais de drogas. Tal fato, gera a ideia de que a terapia com CBD poderia reduzir o consumo da substância de abuso devido a uma diminuição dos mecanismos psicológicos que levam o fumante a se tornar um dependente da nicotina presente no tabaco. (HINDOCHA C, *et. al.* 2018).

8.4.3. RESULTADO DE ESTUDOS SOBRE A SEGURANÇA NA ADMINISTRAÇÃO DE CBD EM HUMANOS

Em um estudo de Taylor (2018), 68 voluntários adultos saudáveis foram separados em grupos e submetidos a diferentes doses de CBD oral, sendo a dose mais alta 6000 mg, para avaliar a segurança e tolerabilidade do canabinóide. Todos os indivíduos completaram as fases

estabelecidas para o teste. Doses diárias únicas variando de 1500 a 6000 mg de CBD foram bem toleradas, bem como doses múltiplas de 750 e 1500 mg administradas duas vezes ao dia. Diarréia, náusea, dor de cabeça e sonolência foram os efeitos adversos mais comuns relatados em todos os grupos do estudo. Não houve mortes e nenhum indivíduo abandonou o estudo devido aos efeitos adversos apresentados. (TAYLOR L, *et. al.* 2018).

Em um estudo para avaliar a segurança e a farmacocinética de uma formulação farmacêutica de CBD purificado em crianças com Síndrome de Dravet, recrutou-se pacientes com idade entre 4 e 10 anos. No estudo, 34 pacientes foram randomizados em grupos que receberam 5, 10 e 20 mg/kg de CBD, além do grupo placebo, e 32 pacientes completaram o experimento. As avaliações de segurança foram testes laboratoriais clínicos, exames físicos, sinais vitais, ECGs, eventos adversos (EAs), frequência de convulsões e suicídio. (DEVINSKY O, *et. al.* 2018).

No estudo de Devinsky (2018) que avaliou a segurança do CBD purificado em crianças com Síndrome de Dravet, os eventos adversos mais comuns nos grupos que receberam CBD foram pirexia, sonolência, diminuição do apetite, sedação, vômitos, ataxia e comportamento anormal. Seis pacientes tomando CBD e valproato desenvolveram transaminases elevadas; nenhum preencheu os critérios para lesão hepática induzida por drogas e todos se recuperaram. Ao fim do estudo, o uso de CBD resultou em mais eventos adversos do que o placebo, mas foi bem tolerado e demonstrou um bom grau de segurança. (DEVINSKY O, *et. al.* 2018).

9. DISCUSSÃO

Atualmente a literatura não traz uma quantidade satisfatória de artigos publicados sobre A EFICÁCIA E SEGURANÇA NO USO DE CBD NO TRATAMENTO DE DEPENDÊNCIA A CANNABIS E AO TABACO, no entanto as recentes pesquisas dão luz a uma nova e potencial estratégia terapêutica para o tratamento do transtorno por uso de substâncias.

O importante papel do sistema endocanabinóide na modulação da comunicação sináptica entre estruturas cerebrais responsáveis por sensação de bem-estar, prazer,

irritabilidade, ansiedade entre outras, faz desse sistema um forte candidato a mecanismo de tratamento para portadores do TUS. Como descrito neste trabalho, o SECB desempenha um papel importante nos processos neurobiológicos relacionados ao transtorno de uso de substâncias, principalmente ao mediar a recompensa e efeitos motivacionais de substâncias e pistas relacionadas a substâncias.

O canabidiol, apesar de necessitar de mais estudos sobre seu mecanismo de ação, demonstra um potencial de afetar o sistema endocanabinóide de maneira indireta levando a um aumento na disponibilidade de anandamida, hormônio conhecido por proporcionar sensação de felicidade. Isso, somado ao achado de que o CBD administrado sistemicamente regula a atividade de DA no sistema mesolímbico, além de atenuar a desregulação induzida por substância de abuso neste circuito, sugerem que o canabinóide contribuiria para a redução do estresse, da ansiedade e de sintomas depressivos, mecanismo que reafirmaria seu potencial no tratamento de TUS.

Ao buscar na literatura estudos sobre a administração do CBD isolado no tratamento do transtorno por uso de cannabis e tabaco o número de artigos publicados é baixo, visto que na maioria dos estudos se emprega o uso de extratos da Cannabis contendo seus canabinóides. Portanto, além do CBD há a presença do THC (mesmo que em menores proporções) em grande parte das pesquisas para o tratamento de TUS com o canabidiol. Tal fato é determinante na baixa quantidade de artigos utilizados para a confecção deste trabalho.

No contexto do tratamento do transtorno por uso de cannabis, além de ensaios clínicos com mais pacientes e períodos de tratamento mais longos, observa-se que são necessários mais estudos com o CBD isolado, haja visto o determinante papel do THC no estabelecimento do TUS. Isso pode comprometer uma análise mais detalhada sobre a eficácia do CBD no tratamento dos sintomas de abstinência de cannabis, alvo terapêutico do tratamento do TUS.

Apesar de apresentar alguns estudos promissores, são necessárias mais informações para avaliar com precisão o papel terapêutico que o CBD pode ter na cessação do tabagismo. Um ponto relevante a se levantar é a baixa biodisponibilidade do CBD oral, fator que determina a necessidade de um esforço em conjunto para novas formulações de CBD visando uma maior eficácia terapêutica.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a ciência tem pela frente uma grande jornada para desvendar se o CBD pode contribuir para a área da terapia da toxicodependência. São necessários mais estudos pré-clínicos e clínicos para avaliar o papel do CBD como uma nova intervenção terapêutica para TUS. Nesse ponto, faz-se necessário enfatizar que o perfil farmacológico múltiplo proposto para o CBD com suas propriedades ansiolíticas, antidepressivas ou antipsicóticas traçam um perfil terapêutico desse canabinóide no enfrentamento de entidades clínicas comórbidas, como depressão, ansiedade ou transtornos psicóticos. Espera-se que os estudos clínicos em andamento forneçam informações relevantes para melhorar nosso conhecimento sobre a eficácia e segurança do CBD para o tratamento do transtorno por uso de cannabis e tabaco.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA e AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar – Tabagismo**. São Paulo, 2011.

ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA. **Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (5ª. edição)**. Porto Alegre: Artmed. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Atenção à Saúde. **Glossário temático: fatores de proteção e de risco de câncer**. Brasília: Ministério da Saúde. 2016.

CAMPOS, AC; GUIMARÃES, FS. **“Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats.”** *Psychopharmacology* vol. 199,2. 2008.

CHYE, Y. *et al.* **“The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder.”** *Frontiers in psychiatry* vol. 10 63. 19 Feb. 2019.

CRIPPA, JA. *et al.* **“Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age.”** *Frontiers in immunology* vol. 9. 2009.

DEVINSKY O. *et al.* **GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome.** *Neurology*. 2018.

DROPE, J. *et al.* **The Tobacco Atlas**. Atlanta: **American Cancer Society and Vital Strategies**. 2018.

FREEMAN, TP. *et al.* **Cannabidiol for the Treatment of Cannabis Use Disorder: a Phase 2a, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Adaptive Bayesian Trial.** *Lancet Psychiatry*. 2020.

HANEY M. *et al.* **Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis.** *Neuropsychopharmacology*. 2016.

HILLIG, KW; MAHLBERG, PG. **“A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae).”** *American journal of botany* vol. 91,6. 2004.

HINDOCHA C. *et. al.* **Cannabidiol reverses attentional bias to cigarette cues in a human experimental model of tobacco withdrawal.** *Addiction*. 2018.

IFFLAND, K; GROTENHERMEN, F. **“An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies.”** *Cannabis and cannabinoid research*. 2017.

IZZO, AA. *et al.* **Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb.** *Trends Pharmacol Sci*. 2009.

LAPRAIRIE, RB. *et. al.* **Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB 1 receptor.** *Br J Pharmacol*. 2015.

MORGAN, CJA. *et. al.* **Cannabidiol Reduces Cigarette Consumption in Tobacco Smokers: Preliminary Findings.** *Addict. Behaviors* 38. 2013.

ONU. **Drugs and Crime.** World Drug Report. 2020.

RODRÍGUEZ, ME. *et. al.* **Effects on sleep and dopamine levels of microdialysis perfusion of cannabidiol into the lateral hypothalamus of rats.** *Life Sci*. 2011.

SVÍŽENSKÁ, I; DUBOVÝ, P; ŠULCOVÁ, A. **Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures—a short review.** *Pharmacol Biochem Behav*. 2008.

TAYLOR, L. *et. al.* **A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects.** *CNS Drugs* 32. 2018.

TERRY, GE. *et. al.* **Quantitation of cannabinoid CB1 receptors in healthy human brain using positron emission tomography and an inverse agonist radioligand.** *Neuroimage*. 2009.

UHL, GR; KOOB, GF; CABLE, J. **The neurobiology of addiction.** *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019.

VOLKOW, ND; MICHAELIDES M; BALER R. **The Neuroscience of Drug Reward and Addiction.** *Physiol Rev*. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tobacco**. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. 2022.

ZUARDI, AW. *et. al.* **History of cannabis as a medicine: a review**. Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo, 2006.

ZHOU, J. *et. al.* **Modulation of the Endocannabinoid System Following Central Nervous System Injury**. Int J Mol Sci, 2019.