

O POTENCIAL FARMACOLÓGICO DOS PRINCIPAIS CANABINOIDES E SEU USO NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS DO TRANSTORNO MENTAL COMUM

Ochalanna Waleska Torres da Silva¹

Leonardo de Figueiredo Vilela²

Resumo

Grande parte da população mundial convive diariamente com algum transtorno mental que causam enorme prejuízo ao indivíduo e a sociedade. O transtorno mental comum (TMC) é uma doença incapacitante que atinge principalmente aos mais pobres e as mulheres, de difícil diagnóstico e tratamento requer atenção dos profissionais da saúde. Esse artigo de revisão bibliográfica tem como objetivo avaliar a utilização de compostos exclusivos da *Cannabis*: os canabinoides principalmente o THC e o Canabidiol, no tratamento desse transtorno através de sua interação com o sistema endocanabinoide que é essencial para regulação emocional. Os canabinoides apresentam potencial para tratamento dos sintomas do TMC tendo maior eficácia e menos efeitos colaterais que medicamentos já consagrados, contudo, ainda necessita de mais testes para verificação da dosagem, e efeitos a longo prazo.

Palavras-chave: Canabinoides. Transtorno mental comum. Ansiedade. Depressão.

THE PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF THE MAIN CANNABINOIDS AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF COMMON MENTAL DISORDER SYMPTOMS

¹Graduada em Bioquímica pelo UGB/FERP.

²Doutor em Bioquímica pela UFRJ.

Abstract

Much of the world's population lives daily with some mental disorder that cause enormous damage to the individual and society. Common mental disorder (CMD) is a disabling disease that affects mainly the poorest and women, which is difficult to diagnose and treat and requires attention from health professionals. This literature review article aims to evaluate the use of compounds exclusive to *Cannabis*: the cannabinoids, mainly THC and Cannabidiol, in the treatment of this disorder through its interaction with the endocannabinoid system, which is essential for emotional regulation. Cannabinoids have potential for treating CMD symptoms, having greater efficacy and fewer side effects than drugs already established, however, it still needs more tests to verify the dosage, and long-term effects.

Keywords: Canabinoides. Common mental disorder. Anxiety. Depression.

Introdução

Conhecida por seu uso recreativo, e alvo de muita discussão quanto a sua liberação, a *Cannabis* possui diversos nomes, sendo chamada de: maconha, marijuana, hashish, charas, bhang, ganja e sinsemila, porém, além de muitos nomes esta planta possui também características muito versáteis, Lessa et al.,2016 citam que “além dos efeitos psicoativos a cannabis possui importância nutricional, medicinal e industrial, como alimento, fármaco, fibra, e óleo combustível, além da utilização em cerimônias religiosas em diversas regiões do mundo”.

A *Cannabis* tem tido sua composição largamente estudada. “Foram identificados aproximadamente 500 compostos que incluem: canabinoides, terpenos, flavonóides, alcalóides, estilbenos, amidas fenólicas e lignanamidas” (LÓPEZ ET AL., 2014).

Os canabinoides são uma substância exclusiva desta espécie e o componente mais presente, constituindo cerca de 40% da *Cannabis*.” Esse elemento foi isolado no início da década de 40, porém sua estrutura química foi esclarecida apenas na década de 60” (PEDRAZZI ET AL, 2014). Os mais estudados atualmente são: o THC e o CBD.

O tetra-hidrocarbinol (THC) é o grande responsável pelos efeitos psicoativos da planta. Matos et al.,2017 ressaltam que diversos autores sugerem o uso do THC “para estimular o apetite e manter o peso, principalmente em pacientes com câncer e portadores de HIV, bem como para atenuar náuseas e vômitos decorrentes do tratamento com quimioterapia, além de atuar como analgésico de uso oral.”

O Canabidiol (CDB) é principal componente não psicoativo da Cannabis. O THC e o CBD são compostos antagônicos e competitivos, enquanto o THC causa euforia, o CBD bloqueia o senso de humor, sendo por isso opostos que se complementam”, foram descobertas evidências farmacológicas importantes sobre os efeitos do Canabidiol em vários experimentos, entre eles: ação analgésica e imunossupressora, ação no tratamento de isquemias, diabetes, náuseas e câncer, efeitos sobre os distúrbios de ansiedade, do sono e do movimento, tratamento dos sintomas decorrentes da epilepsia, esquizofrenia, doenças de Parkinson, Alzheimer, distúrbios depressivos, e ansiedade (ZUARDI, 2008) . Os canabinoides são a esperança para tratamentos farmacológicos de várias doenças, incluindo os transtornos mentais como o transtorno mental comum, ansiedade e depressão que acometem milhões de pessoas no mundo.

A constituição da organização mundial da saúde define que: “Saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a mera ausência de doença ou enfermidade”. Em recente relatório sobre a saúde mental: “Depression and other common mental disorders: global health estimates” (2017) a organização apresentou dados alarmantes sobre os transtornos de saúde mental mais comuns: cerca de 450 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de transtornos mentais ou neurobiológicos, representando quatro das dez principais causas de incapacitação. A estimativa da organização é que em 2020 esses transtornos atinjam 15% de toda a população adulta do mundo. Estes transtornos têm enorme impacto na taxa de suicídios, sendo que estes somam quase 800.000 por ano, mundialmente.

O transtorno mental comum (TMC) é uma doença grave e incapacitante caracterizada por sintomas depressivos, ansiedade, irritabilidade, fadiga, insônia,

dificuldade de memória e concentração e queixas somáticas. Manifesta-se como uma mistura de sintomas somáticos, ansiosos e depressivos. O diagnóstico precoce e correto desse transtorno é fundamental para evitar prejuízos físicos e psicológicos ao indivíduo e ônus ao sistema de saúde (QUADROS ET AL; 2020). O TMC acomete em sua maioria pobres e mulheres sendo necessária atenção para seu difícil diagnóstico e tratamento.

A falta de acesso a médicos competentes ou psicólogos, diagnóstico correto, e tratamentos eficazes fazem com que exista uma perda econômica de mais de um trilhão de dólares a cada ano. E o estigma associado a estes transtornos são elevados. Atualmente estudos sugerem efeito benéfico do uso dos canabinoides nos processos de neurotransmissão que são prejudicados tanto na depressão e ansiedade, podendo contribuir para tratamento dessa doença (HUANG ET AL.,2016).

Transtornos mentais comuns (TMC)

Segundo Rodrigues et al; 2014 a palavra transtorno quando utilizada na medicina indica uma anormalidade, o que significa neste caso que a mente não está funcionando corretamente. Os transtornos mentais afetam diretamente o pensamento, sentimentos, percepções, sensações e o modo com que nos relacionamos com os outros e com o mundo.

Goldberg & Huxley criou o conceito de transtornos mentais comuns (TMC): “são estados de sofrimento psíquico de ansiedade, depressão e sintomas somáticos que poderão ser manifestados em conjunto ou não”. Essa categoria inclui sintomas que não são psicóticos como: insônia, dificuldade de concentração, problemas de memória, fadiga, irritabilidade, sentimentos de inutilidade e queixas somáticas (QUADROS ET AL., 2020). O TMC é uma condição de saúde que não preenche critérios formais suficientes para diagnósticos de depressão e/ou ansiedade segundo as classificações do DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5ª edição) e CID-11 (Classificação Internacional de Doenças - 11ª

revisão) (SANTOS ET AL., 2019). Os transtornos não facilmente categorizáveis como o Transtorno mental comum: são aqueles que não admitem diagnóstico preciso com base no número e periodicidade de sintomas e sinais, e que não se apresentam isolados, mas se caracterizam por combinações de sintomas e sinais pertencentes a diversas categorias (BRUNONI, 2008). Sendo assim precisa-se de uma nova categoria diagnóstica que vai além da comorbidade, aplicando esse conceito a pessoas que tem sintomas comuns, mas que o diagnóstico não se limita a uma categoria. O termo TMC não se refere a transtornos mais comuns e sim a pessoas que apresentam esses transtornos e a que demandam por não serem categorizadas convenientemente (SPRICIGO ET AL., 2013).

Indivíduos com baixa classe socioeconômica/ baixa escolaridade, mulheres e divorciados, consumidores de álcool e tabaco, sedentários e desempregados são mais susceptíveis a TMC (JANSEN ET AL., 2011). A qualidade de vida das pessoas afetadas por esse transtorno diminui, aumentando o risco de desenvolvimento de doenças crônicas como: câncer, diabetes, ou doenças cardíacas (MURCHO ET AL., 2016).

A prevalência do Transtorno mental comum no Brasil varia entre 17% e 35% representando uma parcela significativa da população, indicando a importância de pesquisas relacionadas a esse tema em termos de saúde pública. A prevalência global de TMC é de 17,6%, para um adulto nos últimos 12 meses, e de 29,2%, ao longo da vida (SANTOS ET AL., 2019).

O tratamento é traçado focado no diagnóstico e nas alternativas de tratamento farmacológico e não farmacológico, podendo inclusive ser multidisciplinar dependendo dos sintomas apresentados. O uso de psicofármacos não se mostra satisfatório devido ao alto custo dos medicamentos, visto que os TMC geralmente atingem classes com baixo poder aquisitivo, além claro, dos já conhecidos efeitos colaterais que envolvem: lentidão psicomotora, sonolência, esquecimento, efeitos extrapiramidais, aumento do peso corporal, disfunção sexual e agravos na saúde física. Outro fator deletério está associado a não interrupção por completo e de modo definitivo de todas as angústias e sofrimentos procedentes

do transtorno mental, uma vez que continuam a apresentar episódios de tristeza, crise de ansiedade, sintomas psicóticos e até mesmo ideação suicida (ALCÂNTARA ET AL., 2018). A prescrição de forma irresponsável de psicofármacos pode causar: tolerância aos efeitos ansiolíticos, dependência, e danos (algumas vezes irreversíveis) ao desempenho cognitivo e psicomotor (FONSECA ET AL., 2008).

Surge dessa problemática a necessidade em encontrar novas formas de tratamento para o transtorno mental comum que não causem tantos efeitos adversos, sendo os canabinoides uma ótima opção terapêutica. O uso de compostos da *Cannabis* é indicado na falha terapêutica dos tratamentos já consagrados ou quando eles apresentam eficácia insuficiente (BRUCKI ET AL., 2015).

Canabinoides

“Os canabinoides constituem um grupo heterogêneo de substâncias endógenas e exógenas que possuem ação farmacológica através da interação com o sistema endocanabinoide” (CARVALHO ET AL., 2017). Atualmente se conhece 3 grupos de canabinoides: os fitocanabinoides (derivados de plantas), endocanabinoides (presentes endogenamente em tecidos humanos ou animais) e canabinoides sintéticos.

Os fitocanabinoides são os mais importantes farmacologicamente, pelo fato de se tratar de um grupo de moléculas que engloba compostos naturais extraídos diretamente dos tecidos da planta (ZUARDI, 2006). Os principais fitocanabinoides da *Cannabis*, são o Δ 9-tetraidrocanabinol (Δ 9-THC), Canabidiol (CBD), canabinol, canabigerol e canabicromeno (ZUARDI ET AL., 2010), (COSTA ET AL., 2011).

Os canabinoides possuem efeitos diretos sobre diversos órgãos, incluindo o sistema imunológico e reprodutivo, mas, os principais efeitos observados são relacionados ao sistema nervoso central sendo as principais aplicações terapêuticas dos canabinoides: efeitos analgésicos, controle de espasmos em

pacientes portadores de esclerose múltipla, tratamento de glaucoma, efeito broncodilatador, efeito anticonvulsivo, entre outros (HONORIO ET AL., 2006).

Receptores canabinoides e os endocanabinoides

Os receptores foram classificados de acordo com seu descobrimento em CB1 e CB2. Os receptores CB1 estão localizados no sistema nervoso central e são responsáveis pelos efeitos psicotrópicos dos canabinoides. Os CB1 podem alterar o comportamento de diferentes neurotransmissores como noradrenalina, serotonina, GABA, glutamato e dopamina. Regulam a psicoatividade, regulação da dor, processamento de memória e controle motor, além de ser um heterorreceptor que modula a liberação de neurotransmissores e neuropeptídeos e inibe a transmissão sináptica (MORALES ET AL., 2017).

Os receptores CB2 são vistos predominantemente na periferia (tecidos e células do sistema imunológico, células hematopoiéticas, ossos, fígado, terminais nervosos periféricos e queratinócitos) e na micróglia cerebral (ABRAMS ET AL., 2015). Inibem a liberação de citocinas/ quimiocinas, migração de neutrófilos e macrófagos e contribuem para desacelerar os processos inflamatórios crônicos e modular a dor crônica (NIU ET AL., 2017).

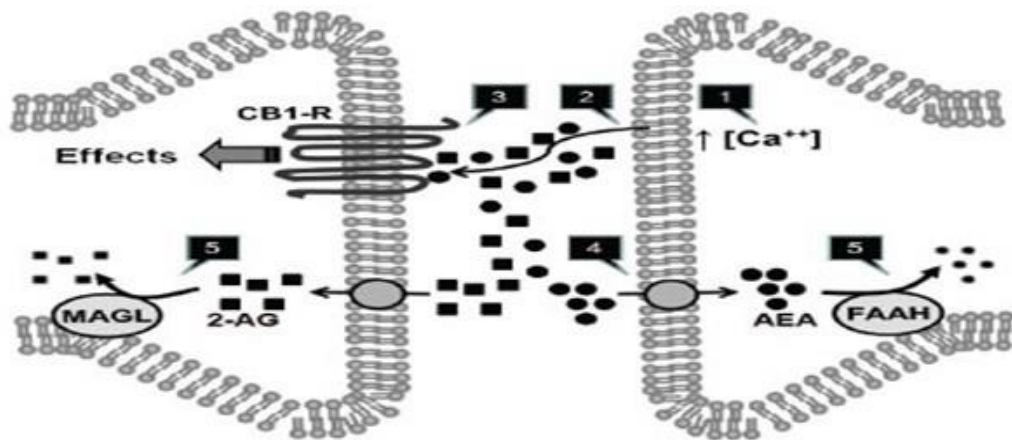
Os principais ligantes endógenos (endocanabinoides) são os derivados do ácido araquidônico. Apelidado de anandamida (que significa felicidade) a etanolamina araquidonoil (AEA) foi o primeiro endocanabinoide caracterizado (FONSECA ET AL., 2013). Sendo definido então como um agonista endógeno com maior afinidade pelo CB1 (MOREIRA, 2008). Subsequentemente foi identificado o glicerol 2-araquidonoil (2-AG) que tem maior afinidade pelo receptor CB2. Nos anos seguintes outros endocanabinoides foram descobertos como a virodamina, a N-araquidonildopamina e o 2-araquidonistas moléculas têm eficácia e afinidade para os receptores CB1 e CB2 variada, sendo que algumas só ativam um destes receptores (FONSECA ET AL., 2013).

O estímulo para síntese de endocanabinoides pode ser fisiológico ou patológico (ARAQUE ET AL., 2017).

Os endocanabinoides intermediam a troca de informações de forma retrógrada dos terminais pós aos pré-sinápticos. Não ficam armazenados no sistema nervoso central (SNC), agindo como mediadores locais em vários tecidos, essas substâncias agonistas são produzidos por demanda não sendo armazenados em vesículas, após alterações agudas ou crônicas da homeostase celular (GODOY-MATOS ET AL., 2006). Alguns estudos, no entanto, sugerem que a anandamida pode ser em alguns casos armazenada na célula em vesículas lipídicas que são chamadas de adipossomas (ODDI ET AL., 2008).

A figura 1 mostra como funciona a síntese e degradação dos endocanabinoides: Os endocanabinoides (eCBs) anandamida (araquidonoil etanolamina, AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG) são sintetizados a partir da membrana dos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio [1]. Eles se propagam para a fenda sináptica [2] e atuam principalmente por meio do receptor CB1 nos terminais pré-sinápticos [3]. As ações dos eCBs estão limitadas aos processos de captação [4] para neurônios pós e pré-sinápticos para AEA e 2-AG, respectivamente. A AEA é quebrada por uma enzima chamada amida hidrolase de ácido graxo (FAAH), enquanto 2-AG é metabolizado por lipase monoacilglicerol (MAGL) [5] (FERRETJANS ET AL, 2012). O interessante em toda essa atividade é que os dois endocanabinoides podem ser degradados tanto de forma pré -sináptica como o 2-AG, como de forma pós-sináptica como a anandamida (SAITO ET AL., 2010).

Figura 1. Uma visão simplificada do sistema endocanabinoide - seus principais componentes e mecanismos



Fonte: Pesquisa do Autor

Sistema endocanabinoide

O Sistema endocanabinoide (SE) surge então dessa identificação de receptores específicos e da descoberta de agonistas endógenos no Sistema nervoso central e periférico, sendo esse sistema também constituído pelas enzimas envolvidas em seu metabolismo e seu respectivo transportador de membrana (“Endocannabinoid membranetransporter”; EMT) (FONSECA ET AL., 2013).

A atividade do SE envolve: (1) síntese dos endocanabinoides no neurônio pós-sináptico, (2) 4 sua ligação no receptor pré-sináptico CB1, (3) captação dos endocanabinoides na fenda sináptica e (4) a sua degradação por enzimas específicas (GONCZAROWSKA, 2016).

Diversos autores apontam o envolvimento do Sistema endocanabinoide em processos relevantes para entendimento e estudo de mecanismos do sistema endócrino e imunológico, percepção, modulação da dor, apetite, fertilidade, homeostase, balanço energético, aprendizagem e memória, humor e ansiedade, dependência de drogas, comportamento alimentar, e funções cardiovasculares

(VUCOVICK ET AL, 2018). Esse sistema desempenha papel modulador em diversos sistemas como: sistemas nervoso central e periférico, sistema endócrino, tecidos imunológicos, e metabolismo (VUCOVICK ET AL, 2018). Dada essa interação do SE com a fisiologia humana fica então provado que alterações de sinalização, concentrações teciduais modificadas de endocanabinoides e variação na expressão de receptores canabinoides podem estar associadas a diversas doenças (DI MARZO, 2018).

Existem evidências sólidas que a ativação de receptores pré-sinápticos CB1 podem levar a bloqueio de liberação de neurotransmissores excitatórios ou inibitórios no cérebro e no sistema nervoso periférico. Evidências *In vitro* corroboram que os agonistas do receptor CB1 estimulam a liberação de dopamina no núcleo acumbens, sendo esse efeito decorrente de um receptor canabinoide mediado pela inibição da liberação de glutamato (MECHOULAM ET AL, 2013).

Por exemplo: aumento da sinalização endocanabinoide tem efeitos ansiolíticos, enquanto o bloqueio ou a deleção genética dos receptores CB 1 tem propriedades ansiogênicas. Aumento de sinalização endocanabinoide parece ter ações antidepressivas e, em alguns ensaios, bloqueio e a deleção genética dos receptores CB 1 produz fenótipos depressivos. Estes dados fornecem evidências de que a sinalização endocanabinoide pode atuar como um ansiolítico e, possivelmente, antidepressivo (PATEL ET AL; 2009).

Canabinóides e sua ligação com o Sistema endocanabinoide (SE)

Os fitocanabinóides possuem uma estrutura molecular parecida com nossos endocanabinóides. O THC se parece muito com a anandamida por exemplo, fazendo com que a ligação e estímulo com os receptores CB1 e CB2(agonista parcial), aconteça. Assim como a anandamida o THC ativa parcialmente o receptor CB1, existem formas sintéticas desenvolvidas por cientistas do THC que ativa de forma mais elevada o receptor, mas de forma indesejada. A alteração de

consciência causado pelo THC ocorre pela ligação aos receptores CB1 no sistema nervoso central, elevando a dopamina e causando outras alterações fisiológicas (RUSSO, 2011).

Já o CBD tem efeito contrário ao THC, ele possui baixa afinidade de ligação tanto em receptores CB1 quanto em CB2. Estudos mostram que o CBD bloqueia os CB1 diante a doses baixas de THC reduzindo assim seus efeitos psicoativos (CRIPPA ET AL., 2010) O canabidiol pode aumentar níveis séricos de anandamida por estímulos indiretos aos receptores CB1 e CB2, pois, ele inibe a enzima FAAH que consome a anandamida, fazendo então do CBD um inibidor de recaptção de anandamida. (MATOS ET AL., 2017)

Efeito dos canabinoides no tratamento dos sintomas do TMC

Retornando ao conceito de Transtorno mental comum, também classificado como transtorno mental não psicótico, é designado às pessoas que sofrem mentalmente e apresentam sintomas somáticos como irritação, cansaço, esquecimento, redução da capacidade de concentração, ansiedade e depressão. (LUCCHESI ET AL., 2014) Dados esses sintomas clássicos, temos algumas evidências de que a Cannabis e seus poderosos compostos podem ajudar no combate a estes sintomas. Mas como isso ocorre?

Os endocanabinoides e sua função fisiológica ainda estão sob estudo. Algumas evidências sugerem inclusive que modificações negativas na modulação mediada por estes compostos estão ligadas ao surgimento de distúrbios neuropsiquiátricos, como: transtornos depressivos, esquizofrenia e transtornos de ansiedade. Situações de muito estresse podem alterar a sinalização de endocanabinoides, tornando o indivíduo mais susceptível e influenciando no aparecimento dos transtornos psiquiátricos (HILLARD, 2014).

Alguns estudos mediram os níveis de endocanabinoides em transtornos relacionados a depressão: as concentrações séricas basais de anandamida e de 2-

AG estavam significativamente reduzidas em mulheres diagnosticadas com esse transtorno, sugerindo um papel desse sistema nesse transtorno. A maior parte dos dados concordam que a sinalização diminuída dos endocanabinoides promove a ocorrência de sintomas semelhantes aos da ansiedade e da depressão (SAITO ET AL, 2010).

Balsevich, 2017 em seu estudo sugeriu que os endocanabinoides reduzem a ativação do eixo-HPA (hipotálamo- pituitária- adrenal) facilitando assim a recuperação homeostática ao estresse. O estresse tem impacto complexo nos endocanabinoides, dependendo da intensidade, duração, natureza do estressor e região cerebral investigada (HILL ET AL, 2010). Em roedores o estresse crônico tem efeitos que se assemelham aos da depressão humana, havendo redução de níveis de AEA, 2-AG, CB1 e CB2 no hipocampo, e a expressão de FAAH nessa região aumenta. Surge então a hipótese que a inibição de FAAH poderia ser alvo terapêutico em situações de grave estresse (FUSSE, 2019).

A interação CBD-THC com o sistema endocanabinoide, os conectou intimamente com a regulação emocional e gerenciamento de transtornos de ansiedade e depressão que são os principais sintomas do Transtorno mental comum (AMERINGEN ET AL, 2019).

Um estudo de EPM (Elevated Plus Maze) que mede a ansiedade em animais de laboratório, concluiu que o CBD só possui efeito ansiolítico relevante na presença do THC, alguns camundongos receberam injeções com diversas concentrações de THC, CBD combinadas em um veículo, e com base neste teste os animais que receberam 100ng / 500 nl de CBD os níveis de ansiedade não diferiram do controle do grupo, pelo contrário os camundongos que receberam 100 ng /500 nl THC passou menos tempo ao ar livre em comparação com ratos de controle, provando um efeito ansiogênico (composto que causa ansiedade) do THC. A administração de uma dose combinada de CBD e THC 100 ng / 500 nl não afetou o efeito ansiolítico do THC, enquanto uma dose de 500 ng / 500 nl de CBD pareceu bloquear o efeito ansiogênico do THC (AMERINGEN ET AL, 2019).

Em um estudo recente para investigar a eficácia da vaporização da flor da maconha para tratamento de agitação, irritabilidade, ansiedade e estresse comum concluiu-se que: houve redução da intensidade dos sintomas em 95,51% das sessões, efeitos colaterais negativos foram pouco citados. Além dos tipos específicos de sintomas e angústias a serem tratados que em sua maioria foram de nível médio a alto, os níveis de THC são importantes para alívio dos sintomas, enquanto os níveis de CBD e métodos de inalação não (STITH ET AL, 2020). Foi descoberto também que o THC é ansiolítico, porém em doses mais altas (isolado) pode ser ansiogênico. Esses efeitos bifásicos não são ainda totalmente compreendidos e podem envolver inúmeras regiões do cérebro, além de uma rede de interações complexas com neurotransmissores endógenos e caracteres químicos da planta. Provavelmente os efeitos ansiolíticos do THC são mediados por CB1 e receptores CB2, cujos papéis nessa interação são respectivamente modulando a liberação de neurotransmissores e citocinas (STITH ET AL, 2020).

Sobre a depressão, um estudo que buscava entender as mudanças/ou alívio nos sintomas de depressão e a prevalência de efeitos colaterais após uso da *Cannabis Sativa* (CS) concluiu que a é um antidepressivo eficaz e de ação rápida, sendo para a surpresa de muitos os níveis de THC mais fortes, preditores independentes de alívio dos sintomas, o CBD por sua vez não foi relacionado a mudanças em tempo real nos níveis de intensidade dos sintomas depressivos. Os dados coletados mostraram média de melhora de sintomas de quatro pontos em uma escala de 0 a 10 (LI ET AL; 2020). Folhas com maior nível de THC aliviavam mais rápido os sintomas e efeitos colaterais (LI ET AL; 2020). O alívio amplo dos sintomas da depressão aconteceu em 2 horas ou menos, sendo que os antidepressivos tradicionais levam semanas até fazer efeito. A Cannabis então pode ser um importante aliado para tratamento de comportamentos suicidas e outras formas de violência (LI ET AL; 2020).

Vigil et al., 2018 em um estudo sobre a insônia e o tratamento com cannabis mediu uma melhora na gravidade dos sintomas de -4,5 pontos em uma escala visual analógica de 0 ± 10 pontos, sendo o canabidiol, associado a maior alívio dos

sintomas. A dor é um sintoma muito relatado por pacientes que possuem o Transtorno mental comum sendo em sua maioria dores somáticas que são classificadas por: uma dor nociceptiva que é ativada por nociceptores de tecidos cutâneos. O sistema nervoso central fornece informações sobre lesões corporais em potencial que são expressas pela dor, a percepção corporal da dor se chama nocicepção. A dor somática então inclui componentes discriminativos da sensibilidade dolorosa, podendo envolver aspectos afetivos e motivacionais (MIRANDA ET AL, 2016). A metanálise feita por Aviram et al; 2017 concluiu que “os canabinoides devem ser investigados para tratamento da dor crônica, seja como um único tratamento, ou como um tratamento de combinação com tratamentos mais convencionais.” Segundo seu estudo os canabinoides diminuíram em até 30% as dores medida em uma escala. Tendo os seguintes efeitos: diminuição de dor, aumento da tolerância a dor, melhora da qualidade de vida, retorno as atividades de vida diária. Não foi relatado efeito curativo da dor. A melhor via de uso para melhora das dores segundo o mesmo estudo foi a vaporização.

Considerações Finais

Sabidamente um sistema endocanabinoide em mau funcionamento pode causar diversos problemas em nossa saúde, principalmente na saúde mental. Os Canabinoides são então uma esperança farmacológica para tratamento do Transtorno mental comum pela possibilidade de sua ligação com o sistema endocanabinoide que modula várias funções em nosso organismo, inclusive funções ligadas a saúde mental. Com várias evidências corroborando seu efeito benéfico no combate aos diversos sintomas dessa terrível doença, que é caracterizada como uma das mais incapacitantes ao ser humano. Os estudos com canabinoides entretanto ainda são insuficientes, havendo necessidade de que haja mais testes com controle de dosagem, duplo cego e maior público participante,

caracterizando também a longo prazo o impacto que a cannabis medicinal causou nos indivíduos portadores de transtornos mentais.

Referências

ABRAMS, DI; GUZMAN M. Cannabis in cancer care. 2015. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 97: 575–586. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/cpt.108> > acesso em: 15 abr. 2021

ALCANTARA, Camila Bonfim de et al. A terapêutica medicamentosa às pessoas com transtorno mental na visão de profissionais da enfermagem. **Esc. Anna Nery**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 2, e20170294, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-81452018000200201&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 03 mar. 2021

ALMEIDA, Manuella Santos Carneiro et al. Classificação Internacional das Doenças - 11ª revisão: da concepção à implementação. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 54, 104, 2020. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102020000100610&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 18 jan. 2021.

ARAQUE, Alfonso et al. Synaptic functions of endocannabinoid signaling in health and disease. **Neuropharmacology**. 2017. 15;124:13-24. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28625718/> > acesso em: 15 fev. 2021

AVIRAM, J; SAMUELLY-LEICHTAG, G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Pain Physician Journal**. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934780/>> acesso: 5 abr. 2021

BALSEVICH, Georgia; PETRIE, Galvin N; HILL, Matthew N (2017). Endocannabinoids: effectors of glucocorticoid signaling. **Front. Neuroendocrinol.** 47, 86–108. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739508/> > acesso em: 26 mar. 2021

BATISTA, Luara Augusta da Costa e Silva Braga; NUNES, Pedro Henrique Gobira; MOREIRA, Fabricio de Araújo. Aspecto dual da maconha na ansiedade e no humor. **Revista da Biologia**, v.13, n.1, p. 36-42, 2014.

BLESSING, Esther M et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. **Neurotherapeutics**. 2015;12(4):825-36. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341731/>> acesso em: 28 mar 2021

BRUCKI, Sonia M. D. et al. Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 73, n. 4, p. 371-374, 2015. Disponível em :<. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150041>>. Acesso em: 25 mar. 2021

BRUNONI, André Russowsky. Transtornos mentais comuns na prática clínica. **Revista de Medicina, [S. l.]**, v. 87, n. 4, p. 251-263, 2008. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/59087>>. Acesso em: 04 mar. 2021.

CARVALHO, Cristiane Ribeiro. Et al. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *Vittalle – Revista de Ciências da Saúde*. Rio Grande, vol. 29. n.1, p.p.54 a 63, jan. 2017. Disponível em: < <https://doi.org/10.14295/vittalle.v29i1.6292> > Acesso em: 20 mar. 2021

COSTA, José Luís G. Pinho et al. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. **J. bras. psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 2, p. 111-122, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852011000200006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 8 fev. 2021.

CRIPPA, José A et al. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. **Human Psychopharmacology**. 2009 ;24(7):515-23. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/hup.1048>> acesso em: 8 fev. 2021

CRIPPA, José Alexandre S.; ZUARDI, Antônio Waldo. HALLAK, Jaime E. C. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 32, p. 56-66, 2010. Suplemento 1. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-44462010000500009>> acesso em: 4 jan. 2021

DI MARZO, Vincenzo. New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018 Sep;17(9):623-639. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30116049/>> acesso em: 27 mar. 2021

FERRETJANS, Rodrigo et al. The endocannabinoid system and its role in schizophrenia: a systematic review of the literature. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 34, supl. 2, p. s163-s177, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.07.003>>. Acesso em: 18 fev. 2021

FONSECA, B. M. et al. O Sistema endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. **Acta farmacêutica portuguesa**. v. 2, n. 2. p. 97-104. 2013. Disponível em: <<http://www.actafarmacêuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5>> acesso em: 5 fev. 2021

FONSECA, Maria Liana Gesteira; GUIMARÃES, Maria Beatriz Lisboa; VASCONCELOS, Eduardo Mourão. **Sufrimento difuso e transtornos mentais comuns: uma revisão bibliográfica**. 2008. Disponível em: <<https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/14269>> Acesso em: 30 mar. 2021

FUSSE, Eduardo Junji. **O papel de processos autofágicos nos efeitos comportamentais desencadeados pelo tratamento com canabinóides em animais cronicamente estressados**. 2019. Dissertação (Mestrado em Saúde Mental) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Doi:10.11606/D.17.2019.tde-23102019-162952. Acesso em: 25 mar. 2021

GODOY-MATOS, Amélio F. de et al. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 390-399, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000200025&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 fev. 2021.

GOLDBERG, DP, HUXLEY, P. **Common mental disorders: a bio-social model**. New York: Tavistock/Routledge; 1992.

GONCZAROWSKA, Natália. **Efeitos da modulação do sistema endocanabinoide na interação social e extinção da memória aversiva em macacos-prego (Sapajus spp)**. 2016. xii, 57 f., il. Dissertação (Mestrado em Biologia Animal) — Universidade de Brasília, Brasília, 2016. Disponível em: <<https://repositorio.unb.br/handle/10482/20384>> acesso em: 21 fev. 2021

HILL, Matthew N, et al. (2010). Endogenous cannabinoid signaling is essential for stress adaptation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA** **107**, 9406–9411. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20439721/>> acesso em: 25 mar. 2021

HILLARD, Cecilia J (2014). Stress regulates endocannabinoid-CB₁ receptor signaling. **Seminars in Immunology**. 26, 380–388. Disponível em: <[10.1016/j.smim.2014.04.001](https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.04.001). > acesso em: 26 mar. 2021

HONORIO, Káthia Maria; ARROIO, Agnaldo; SILVA, Albérico Borges Ferreira da. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 318-325, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/can.2017.0036>>. Acesso em: 5 fev. 2021

HUANG, Wen Juan; CHEN, Wei-Wei; ZHANG, Xia. (2016). Sistema endocanabinóide: Papel na depressão, recompensa e controle da dor. **Molecular Medicine Reports**, 14 (4), 2899 - 2903. Disponível em:< <https://www.spandidos-publications.com/mmr/14/4/2899> > acesso em: 5 jan. 2021

JANSEN, Karen et al (2011). Transtornos mentais comuns e qualidade de vida em jovens: Uma amostra populacional de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 27(3), 65-79. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011000300005> > acesso 05 jan 2021

KANO, Masanobu; et al. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. **Physiological Reviews**. 2009 Jan;89(1):309-80. Disponível em: <[10.1152/physrev.00019.2008](https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2008). > acesso em: 25 mar 2021

LEO, Antônio; RUSSO, Emilio; ELIA, Maurizio. Cannabidiol and epilepsy: Rationale and therapeutic potential. **Pharmacological Research**. 2016; 107:85-92. Disponível em: <[10.1016/j.phrs.2016.03.005](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.005). > Acesso em: 26 mar. 2021

LESSA, Marcos Adriano; CAVALCANTI, Ismar Lima; FIGUEIREDO, Nubia Verçosa. Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain. **Revista Dor**, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 47-51, 2016. Disponível em: < <https://www.scielo.br/pdf/rdor/v17n1/1806-0013-rdor-17-01-0047.pdf> > acesso em 18 jan. 2021

LI, Xiaoxue; et al. The Effectiveness of Cannabis Flower for Immediate Relief from Symptoms of Depression. **Yale Journal of Biology and medicine**. 2020 Jun 29;93(2):251-264. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7309674/> > acesso: 25 abr. 2021

LÓPEZ, Angeles et al. Cannabis sativa L., una planta singular. **Revista Mexicana de Ciências Farmacêuticas**, v. 45, n. 4, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1870-01952014000400004&lng=es&nrm=iso > acesso em 15 jan. 2021

LUCCHESI, Roselma et al. Prevalência de transtorno mental comum na atenção primária. **Acta paul. enferm.** São Paulo, v. 27, n. 3, p. 200-207, 2014. Disponível

em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002014000300200&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 25 mar. 2021

MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS: DSM-5 / **American Psychiatric Association**; tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento et al.]; revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli ... [et al.]. – 5. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre: Artmed, 2014.

MATOS, Rafaella L. A. et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017. Disponível em: <http://rvq.sbq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=744. > acesso 15 jan. 2021

MECHOULAM, Raphael; PARKER, Linda A. The endocannabinoid system and the brain. **Annual Review of Psychology**. 2013; 64:21-47. Disponível em: <[10.1146/annurev-psych-113011-143739](https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143739). > acesso: 27 mar. 2021

MECHOULAM, Raphael; **Marijuana**: Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects, Academic Press: New York, 1973.

MIRANDA, Carla Ceres Villas; SEDA JUNIOR, Lauro de Franco; PELLOSO, Lia Rachel Chaves do Amaral. Nova classificação fisiológica das dores: o atual conceito de dor neuropática. **Rev. dor**, São Paulo, v. 17, supl. 1, p. 2-4, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132016000500002&lng=en&nrm=iso>. Acesso: 05 abr. 2021

MORALES, Paula; REGGIO, Patricia H. An Update on Non-CB₁, Non-CB₂ Cannabinoid Related G-Protein-Coupled Receptors. **Cannabis and Cannabinoid Research**. 2017. 265-273. Disponível em: <[http://doi.org/10.1089/can.2017.0036](https://doi.org/10.1089/can.2017.0036) > acesso em: 20 mar. 2021

MOREIRA, Fabricio A; LUTZ, Beat. The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. **Addiction Biology**. 2008. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1369-1600.2008.00104.x> > acesso em: 15 fev. 2021

MURCHO, Nuno; PACHECO, Eusébio; JESUS, Saul Neves de. Transtornos mentais comuns nos Cuidados de Saúde Primários: Um estudo de revisão. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental*, n. 15, p. 30-36, 2016.

NIU, Juan. Et al. Activation of dorsal horn cannabinoid CB2 receptor suppresses the expression of P2Y₁₂ and P2Y₁₃ receptors in neuropathic pain rats. 2017. *Journal of Neuroinflammation* 14: 185. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5596460/>> acesso em: 15 fev. 2021

ODDI, S et al. Evidence for the intracellular accumulation of anandamide in adiposomes. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008 Mar;65(5):840-50. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18213445/>> acesso em: 15 fev. 2021

OLIVEIRA, Maitê Thainá; PAIM, Roberta Soldatelli Pagno. O uso terapêutico de canabinóides em pacientes portadores de doenças crônicas. 2015. Anais - III Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG (2015). Disponível em: <<http://ojs.fsg.br/index.php/pesquisaextensao/article/view/1601>> acesso em: 15. Mar. 2021

OMS. Organização mundial da saúde. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>> acesso em 15 jan. 2021

PATEL, Sachin; HILLARD, Cecilia J. Role of endocannabinoid signaling in anxiety and depression. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2009; 1:347-71. Disponível em: <10.1007/978-3-540-88955-7_14.> acesso em: 25. Mar. 2021

PEDRAZZI, João Francisco Cordeiro et al. Perfil antipsicótico do canabidiol. **Medicina (Ribeirão Preto)**. 2014. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/84556>> acesso em: 03 jan. 2021

QUADROS, Lenice de Castro Muniz de et al. Transtornos mentais comuns e fatores contemporâneos: coorte de nascimentos de 1982. **Rev. Bras. Enferm.** Brasília, v. 73, n. 1, e20180162, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672020000100168&lng=en&nrm=iso>.

RODRIGUES, Eder Pereira et al. Prevalência de transtornos mentais comuns em trabalhadores de enfermagem em um hospital da Bahia. **Rev. bras. enferm.** Brasília, v. 67, n. 2, p. 296-301, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672014000200296&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 5 jan. 2021

RUSSO, Ethan B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. 2011. **British Journal of Pharmacology** 163: 1344-

1364. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21749363/>> acesso em: 25. Mar. 2021

SAITO, Viviane. M.; WOTJAK, Carsten. T.; MOREIRA, Fabricio. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: Novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. SUPPL. 1, p. 7–14, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-44462010000500004>> acesso em: 5 fev. 2021

SANTOS, Gustavo de Brito Venâncio dos et al. Prevalência de transtornos mentais comuns e fatores associados em moradores da área urbana de São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 11, e00236318, 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2019001305008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 15 jan. 2021

SPRICIGO, Jonas Salomão; TAGLIARI, Luciana Vilela; OLIVEIRA, Walter Ferreira de. **Transtorno mental comum**. 2013. Disponível em: <<https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/932>> acesso em: 20 mar. 2021

STITH, Sarah S, et al. The effectiveness of inhaled *Cannabis* flower for the treatment of agitation/irritability, anxiety, and common stress. **Journal of Cannabis Research**, 47 (2020). Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s42238-020-00051-z>> acesso: 03 abr. 2021

VAN AMERINGEN, Michael, et al. The role of cannabis in treating anxiety, **Current Opinion in Psychiatry**: 2020 - Volume 33 - Issue 1 - p 1-7. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31688192/>> acesso: 01 abr. 2021

VIGIL, Jacob M; et al. Effectiveness of Raw, Natural Medical *Cannabis* Flower for Treating Insomnia under Naturalistic Conditions. **Medicines (Basel)**. 2018 Jul 11;5(3):75. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29997343/>> acesso 04 abr. 2021

VUČKOVIĆ, Sonja; et al. “Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules.” **Frontiers in pharmacology** vol. 9 1259.2018, Disponível em: <[10.3389/fphar.2018.01259](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01259)> acesso em: 29 mar. 2021

ZUARDI, Antônio Waldo et al. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. **Journal of Psychopharmacology**. 2010;24(1):135-7. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881108096521>> acesso em: 10. fev. 2021

ZUARDI, Antônio Waldo. History of cannabis as a medicine: a review. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 153-157, 2006. Disponível em

:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462006000200015&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 30 mar. 2021

ZUARDI, Antonio Wando. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, p. 271-280, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-44462008000300015>> acesso em 17.jan. 2021