

# *Cannabis sativa*: a planta que pode produzir efeitos indesejáveis e também tratá-los

## *Cannabis sativa*: the plant that can induce unwanted effects and also treat them

“O que hoje é um paradoxo para nós, será uma verdade demonstrada para a posteridade.”

Denis Diderot

Antes da Era Cristã, os chineses já faziam referência à *Cannabis sativa* (*cannabis*) afirmando que “se ingerida em excesso pode produzir visão de demônios e por longo tempo faz a pessoa comunicar-se com espíritos” (Pen Ts’ao Ching, a mais antiga farmacopéia), enquanto hoje algumas evidências sugerem que um dos componentes da planta, o canabidiol (CBD), apresenta efeitos antipsicóticos<sup>1,2</sup>. No mesmo sentido, inúmeros estudos mostram que usuários da *cannabis* justificam seu uso como uma forma de relaxarem, lidarem com o estresse e reduzirem a ansiedade. No entanto, o principal efeito adverso da planta é uma reação aguda e intensa de ansiedade que frequentemente lembra um ataque de pânico<sup>3</sup>. Como essa planta, que está entre as mais antigas cultivadas pelo homem, pode produzir efeitos tão antagônicos?

Esta pergunta começou a ser respondida na primeira metade dos anos 60 pelo grupo do Professor Raphael Mechoulam, com a determinação da estrutura química dos principais componentes da planta, entre eles o  $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC), responsável pelos efeitos psicoativos da planta, e o CBD, o canabinoide não psicotrópico mais investigado. Hoje são conhecidos mais de 80 canabinoides, que ficam armazenados em glândulas na extremidade de pêlos secretores que recobrem as flores e folhas da planta. A disponibilidade em forma pura dos componentes da planta estimulou o interesse pelo estudo da *cannabis*, com o número de publicações atingindo um primeiro pico em meados dos anos 70.

Neste período, um grupo de pesquisadores brasileiros, liderados por Elisaldo Luiz de Araújo Carlini, contribuiu de forma significativa no estudo da planta, especialmente na interação entre os canabinoides, demonstrando que os efeitos da *cannabis* não poderiam ser explicados apenas pelos efeitos do  $\Delta^9$ -THC.

Num desses estudos de interação, em voluntários saudáveis, verificou-se que o CBD atenuou significativamente a ansiedade e os efeitos psicoticomiméticos produzidos por doses elevadas de  $\Delta^9$ -THC, sugerindo que o CBD poderia ter efeitos ansiolíticos e/ou antipsicóticos. Iniciava-se, assim, uma linha de investigação que vem sendo seguida por nosso grupo de pesquisa até hoje<sup>4</sup> e que compõe parte do artigo “Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria”, publicado neste suplemento<sup>5</sup>. Os efeitos

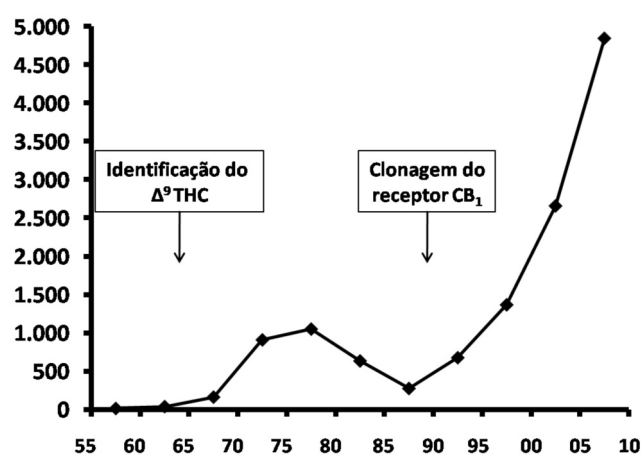


Figura 1 - Cada ponto representa o número de publicações sobre a *cannabis sativa* em cinco anos, no período entre 1955 e 2010. Os dados foram obtidos em consulta ao ISI Web of Science, utilizando-se as palavras-chaves: "*cannabis*", "*cannabinoids*", "*marihuana*" e "*marijuana*".

contraditórios dos canabinoides nos transtornos mentais são discutidos neste suplemento por mais dois artigos: um sobre os efeitos dos canabinoides nas psicoses e outro sobre o uso abusivo de *cannabis* em pacientes com transtornos mentais.

Depois do pico de publicações, nos anos 70, esse número foi decrescendo, por mais de uma década. Entretanto, no final dos anos 80 e início dos 90, o interesse pelo estudo da *cannabis* foi renovado com a descrição e clonagem de receptores específicos para os canabinoides no sistema nervoso e a posterior identificação de ligantes endógenos para esses receptores. Este tema é detalhado no artigo “Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de depressão e ansiedade?”<sup>6</sup>. A partir dessas descobertas, o número de publicações sobre a *cannabis* tem crescido de forma notável, tendo aumentado quase dez vezes da década de 80 para a década atual (ISI Web of Science – Figura 1).

O grande volume de conhecimentos gerados por esses estudos tem contribuído para o esclarecimento de questões polêmicas relacionadas à *cannabis*, como seus efeitos sobre alterações

cognitivas e seu potencial de produzir dependência e sintomas de abstinência. Esses temas são abordados nesse suplemento nos artigos: “Anormalidades cognitivas no uso da *cannabis*”<sup>7</sup> e “Intervenções farmacológica e psicossocial para os distúrbios de uso da *cannabis*”<sup>8</sup>.

Estamos hoje mais próximos de conhecermos como os canabinoides exercem seus efeitos e esse conhecimento tem nos revelado o funcionamento de um sistema modulador de nossa neurotransmissão, cuja existência não se suspeitava há 20 anos. Estes avanços poderão reconciliar os achados aparentemente paradoxais obtidos com a *cannabis*, melhorar o nosso entendimento

dos transtornos psiquiátricos e proporcionar novas possibilidades terapêuticas em psiquiatria.

**Antonio Waldo Zuardi, José Alexandre S. Crippa,  
Jaime E. C. Hallak**

Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil  
INCT Translacional em Medicina (CNPq),  
Ribeirão Preto, SP, Brasil

#### Financiamento e conflito de interesse

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa <sup>1</sup>	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada <sup>2</sup>	Honorários de palestrantes	Participação acionária	Consultor/ conselho consultivo	Outro <sup>3</sup>
Antonio Waldo Zuardi	FMRP-USP	CNPq FAPESP	-	-	-	-	THC-Pharm
José A. S. Crippa	FMRP-USP	CNPq FAPESP	-	-	-	-	THC-Pharm Elli-Lilly AstraZeneca
Jaime E. C. Hallak	FMRP-USP	CNPq FAPESP	-	-	-	-	Novartis AstraZeneca THC-Pharm

\* Modesto

\*\* Significativa

\*\*\* Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: FMRP-USP = Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; FAPESP = Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

Mais informações consultar as instruções aos autores

#### Referências

- Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):421-9.
- Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):153-7.
- Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, Fusar-Poli P. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24(7):515-23.
- Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30(3):271-80.
- Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC. Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32(Suppl I):S56-66.
- Saito VM, Wotjak CT, Moreira FA. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders? *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32(Suppl I):S7-14.
- Solowij N, Pesa N. Cognitive abnormalities and cannabis use. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32(Suppl I):S31-40.
- Budney AJ, Vandrey RG, Stanger C. Pharmacological and psychosocial interventions for cannabis use disorders. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32(Suppl I): S46-55.