

Recebido: 16/09/2024

Aceito para publicação em: 29/01/2025

**UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL COMO RECURSO TERAPÊUTICO PARA
ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA*****USE OF CANNABIDIOL AS A THERAPEUTIC RESOURCE FOR
SCHIZOPHRENIA: A LITERATURE REVIEW******USO DEL CANNABIDIOL COMO RECURSO TERAPÉUTICO PARA LA
ESQUIZOFRENIA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA***Ana Paula Takayama Claudino¹
Rodolfo Donizeti Custódio Pinto¹
Rodrigo Custódio Pinto¹
Douglas Guazzi²

Resumo: O presente trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica e descritiva com objetivo de descrever e analisar a utilização do CBD como recurso terapêutico para esquizofrenia. Este estudo pretende contribuir para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes e com menos efeitos colaterais, melhorando assim o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes. A *Cannabis sativa* é uma planta há muito tempo utilizada com finalidade terapêutica. Entre seus compostos, destaca-se o canabidiol (CBD), que corresponde a 40% dos extratos da planta. O CBD apresenta efeitos terapêuticos e tem demonstrado efeitos positivos em diversas patologias, incluindo a esquizofrenia. A esquizofrenia é uma doença mental complexa que afeta cerca de 1% da população mundial e geralmente se manifesta no início da idade adulta. Embora não exista cura, o tratamento recomendado envolve uma abordagem combinada de agentes farmacológicos e intervenções psicológicas. Estudos reportam que o CBD pode auxiliar no tratamento da

¹ Discente do Curso de Medicina da Unifadra/Faculdades de Dracena. Dracena-SP, Brasil

² Docente do Curso de Medicina da Unifadra/Faculdades de Dracena. Dracena-SP, Brasil

esquizofrenia ao ativar mecanismos bioquímicos de proteção celular semelhantes aos dos fármacos utilizados hoje em dia. O uso do CBD como tratamento propõe avanços na farmacoterapia, mas questões sobre sua segurança e estabilidade ainda não foram resolvidas, o que levanta dúvidas sobre seu uso e exige mais pesquisas.

Palavras-chave: Plantas medicinais. Canabidiol. Esquizofrenia.

Abstract: *This is a bibliographic and descriptive study that aims to describe and analyze the use of CBD as a therapeutic resource for schizophrenia. This study aims to contribute to the development of more effective interventions with fewer side effects, thus improving the prognosis and quality of life of patients. Cannabis sativa is a plant that has long been used for therapeutic purposes. Among its compounds, cannabidiol (CBD) stands out, which corresponds to 40% of the plant's extracts. CBD has therapeutic effects and has shown positive effects in several pathologies, including schizophrenia. Schizophrenia is a complex mental illness that affects approximately 1% of the world's population and usually manifests in early adulthood. Although there is no cure, the recommended treatment involves a combined approach of pharmacological agents and psychological interventions. Studies report that CBD can help in the treatment of schizophrenia by activating biochemical mechanisms of cellular protection similar to those of drugs used today. The use of CBD as a treatment offers advances in pharmacotherapy, but questions about its safety and stability have not yet been resolved, which raises doubts about its use and requires further research.*

Keywords: Medicinal plants. Cannabidiol. Schizophrenia.

Resumen: *El presente trabajo es una investigación bibliográfica y descriptiva con el objetivo de describir y analizar el uso del CBD como recurso terapéutico para la esquizofrenia. Este estudio pretende contribuir al desarrollo de intervenciones más efectivas y con menos efectos secundarios, mejorando así el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. El Cannabis sativa es una planta que se utiliza desde hace mucho tiempo con fines terapéuticos. Entre sus compuestos destaca el cannabidiol (CBD), que corresponde al 40% de los extractos de la planta. El CBD tiene efectos terapéuticos y ha demostrado efectos positivos en varias patologías, incluida la esquizofrenia. La esquizofrenia es una enfermedad mental compleja que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial y suele manifestarse en la edad adulta temprana. Aunque no existe cura, el tratamiento recomendado implica un enfoque combinado de agentes farmacológicos e intervenciones psicológicas. Los estudios informan que el CBD puede ayudar en el tratamiento de la esquizofrenia al activar mecanismos bioquímicos de protección celular similares a los de los medicamentos que se utilizan en la actualidad. El uso del CBD como tratamiento propone avances en farmacoterapia, pero aún no se han resuelto dudas sobre su*

seguridad y estabilidad, lo que genera dudas sobre su uso y requiere más investigación.

Palabras clave: *Plantas medicinales. Cannabidiol. Esquizofrenia.*

1 INTRODUÇÃO

O uso de plantas com fins medicinais para o tratamento de doenças é tão antigo quanto a história da humanidade. Saber como conservar e utilizar cada tipo é fundamental para obter o efeito desejado (Akerlele, 1993). Uma planta medicinal é definida como uma espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos. Assim, os medicamentos fitoterápicos são obtidos exclusivamente a partir de matérias-primas ativas vegetais, cuja segurança e eficácia são baseadas em evidências clínicas e são caracterizados pela consistência de sua qualidade (Brasil, 2014).

Não são considerados medicamentos fitoterápicos ou produtos tradicionais fitoterápicos aqueles que incluem em sua composição substâncias ativas isoladas ou altamente purificadas, sejam elas sintéticas, semissintéticas ou naturais, nem as associações dessas com outros extratos, sejam vegetais ou de outras fontes, como a animal (Brasil, 2014). Nos últimos anos, houve um aumento no uso de práticas terapêuticas alternativas, particularmente no uso de plantas medicinais e de fitoterápicos (Zeni *et al.*, 2015).

Uma planta que tem sido utilizada com finalidade terapêutica há muito tempo é a *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha. Esta espécie possui grande potencial terapêutico, apesar de suas propriedades psicotrópicas (Guilherme *et al.*, 2014). Entre seus compostos, destaca-se o canabidiol (CBD).

O CBD é uma substância química que corresponde a 40% dos extratos da planta *Cannabis sativa*. No Brasil, assim como em grande parte do mundo, seu uso medicinal era proibido devido à associação com seu efeito psicoativo. No entanto, apesar dessa imagem negativa, o uso medicinal da *Cannabis* é extremamente

antigo, e em países onde seu uso já era legalizado, há inúmeros tratamentos possíveis com a substância (Oliveira, 2016).

O CBD é uma substância canabinoide, uma classe diversificada de compostos químicos que agem nos receptores canabinoides das células, alterando a liberação de neurotransmissores no cérebro. O corpo humano produz endocanabinoides naturalmente, que são ativados no cérebro através da interação com esses receptores. Essas substâncias estão relacionadas a alterações de humor, sono, apetite, dor e memória, entre outros (Shohami *et al.*, 2011). Por ter uma baixa afinidade aos receptores canabinoides das células, o canabidiol causa pouco ou nenhum efeito psicoativo, como euforia e alucinações. Além disso, o CBD apresenta efeitos terapêuticos, como ação anticonvulsivante (Lima; Neves, 2022).

De forma geral, o CBD tem demonstrado efeitos positivos em diversas patologias, incluindo a esquizofrenia. A esquizofrenia é uma doença mental complexa que afeta cerca de 1% da população mundial e geralmente se manifesta no início da idade adulta. Caracterizada por sintomas positivos, como delírios, alucinações e fala desorganizada; sintomas negativos, como isolamento social e motivação reduzida; comprometimento cognitivo e transtornos do humor, a esquizofrenia causa um grande impacto no indivíduo e em suas famílias, prejudicando significativamente a qualidade de vida dos doentes (Espinosa, 2023).

Embora não exista cura para a esquizofrenia, o tratamento recomendado envolve uma abordagem combinada de agentes farmacológicos e intervenções psicológicas. Contudo, a falta de adesão ao tratamento por parte de muitos pacientes é um desafio para alcançar a recuperação plena. Além disso, os antipsicóticos, que atuam principalmente na modulação da dopamina, tratam principalmente os sintomas positivos, deixando muitos pacientes com sintomas cognitivos e negativos residuais (Espinosa, 2023).

Nos últimos anos, novas pesquisas têm sido realizadas para abordar essas lacunas na terapia, levando ao desenvolvimento de novos medicamentos e intervenções psicossociais visando melhorar o tratamento da esquizofrenia. Um

estudo desenvolvido por pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP) e da Universidade de Campinas (Unicamp) em 2021, descobriu que o CBD, um dos compostos mais abundantes na *Cannabis sativa*, pode auxiliar no tratamento da esquizofrenia ao ativar mecanismos bioquímicos de proteção celular semelhantes aos dos fármacos clozapina e haloperidol (Falvella et al, 2021). Esses compostos neutralizaram os efeitos da administração de cuprizona, uma substância que danifica a bainha de mielina, considerada uma possível causa da esquizofrenia (Ortega, 2023).

Diante da necessidade de ampliar o conhecimento sobre o potencial terapêutico do CBD como um adjuvante ou alternativa aos tratamentos antipsicóticos tradicionais, o presente trabalho tem como objetivo descrever e analisar a utilização do CBD como recurso terapêutico para esquizofrenia através de uma revisão de literatura a partir de trabalhos que abordam o tema.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica e descritiva. De acordo com Lakatos e Marconi (2003) não há a possibilidade de realizar uma pesquisa partindo do zero, pois nenhum fenômeno é completamente desconhecido. Desta forma, é essencial que o pesquisador parta de estudos, documentos e fontes que já existem, e que fundamentalmente poderão colaborar com o conhecimento do seu estudo. A partir da revisão da bibliografia é possível evidenciar a contribuição de uma determinada pesquisa, bem como explicitar suas contradições e discrepâncias.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados SciElo, Google Acadêmico e Pubmed. Foram utilizadas ferramentas de filtro disponíveis nos portais de busca para a limitação dos artigos com relação ao idioma e tipos de publicação. Os descritores que foram utilizados foram: canabidiol, uso medicinal, doenças neurológicas e esquizofrenia. Para busca de artigos na língua inglesa os descritores foram traduzidos e ficaram da seguinte forma: cannabidiol, medicinal use, neurological diseases e schizophrenia.

Para o desenvolvimento desse estudo foram utilizados diferentes tipos de bibliografias, tais como: livros, artigos científicos, monografias, dissertações e documentos legais. Os fatores de inclusão utilizados foram: estudos originais, escritos em língua portuguesa ou inglesa e que fossem do tipo revisão bibliográfica, relatos de caso, estudos descritivos e ensaios clínicos. Já os fatores de exclusão foram: estudos repetidos entre as bases de dados pesquisadas, metodologia inadequada ou escritos em línguas não citadas no critério de inclusão.

Ao todo foram encontrados mais de 80 estudos que abordavam o uso medicinal do CBD para esquizofrenia. Após a leitura seletiva e exclusão seguindo os critérios já mencionados, foram selecionados 30 estudos para embasar essa revisão de literatura.

3 ESQUIZOFRENIA: POSSÍVEIS CAUSAS E SINTOMAS

A esquizofrenia tem sido considerada um transtorno mental comumente associado a dificuldades funcionais, sociais e econômicas. A Organização Mundial da Saúde afirma que cerca de 23 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de esquizofrenia, um grave transtorno mental. Existe entre uma das dez doenças mais incapacitantes e, em comparação com todas as doenças, é a terceira causa de perda da qualidade de vida em indivíduos com idade entre 15 e 44 anos (OMS, 2022).

A taxa de prevalência padronizada por idade foi de 0,28%, sem diferenças significativas entre os sexos, de acordo com uma revisão do Global Burden of Disease Study sobre os efeitos da doença em todo o mundo (Charlson *et al.*, 2018). No entanto, a idade de início, a expressão dos sintomas, o curso da doença e a resposta ao tratamento variam entre homens e mulheres (Aleman; Kahn; Selten, 2003). A proporção de novos casos para cada 10.000 pessoas é aproximadamente 1,5. O início geralmente ocorre na adolescência. É pouco comum iniciar na infância ou na idade avançada, acima de 45 anos (Mcgrath *et al.*, 2008).

Os estudos de Emil Kraepelin e Eugene Bleuler servem como base para o conceito de esquizofrenia, que ainda é usado até hoje. Em 1896, Kraepelin a definiu como demência precoce e criou uma classificação de doenças mentais usando um modelo médico. Bleuler foi o primeiro a descrever o termo esquizofrenia, que se refere a uma divisão ou fragmentação da mente, pensamento "separado" da realidade e uma dissociação entre o pensamento do doente e a realidade física de seu corpo e do seu ambiente. A destruição da vontade e a debilitação da personalidade eram os sintomas básicos da esquizofrenia, descritos por Kraepelin ainda no século XIX (Ferreira Junior *et al.*, 2010).

A causa exata da esquizofrenia ainda não é conhecida, mas estudos sugerem que é um distúrbio poligênico mediado pelo ambiente e pelo desenvolvimento. A transmissão neurológica de dopamina na via mesolímbica (responsável por sintomas positivos) e na via mesocortical (responsável por sintomas negativos e cognitivos) são alteradas por fatores genéticos. Além disso, a hipótese glutamatérgica leva em consideração os efeitos da enfermidade na conectividade neuronal pré-frontal dos pacientes (Stępnicki; Kondej; Kaczor, 2018). Além dessas hipóteses bem fundamentadas, outros sistemas e vias também podem estar ligados ao seu desenvolvimento.

O diagnóstico de esquizofrenia é realizado clinicamente porque depende da história e sinais do paciente. No entanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) criou protocolos internacionais que ajudam a identificar pessoas com transtornos mentais. Esses protocolos internacionais foram criados pela Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (Iacoponi, 1999) ou pela American Psychiatric Association (APA, 2013).

A classificação mais recente dos transtornos mentais (DSM-V), diferente de versões anteriores que tratavam cada transtorno de forma única, apresenta os transtornos como parte de um continuum ou espectro, o que resulta em variações sintomatológicas quantitativas que surgem com o tempo. Além disso, os subtipos de esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatônica indiferenciada e residual) foram

eliminados pelo DSM-5. Estes eram ineficazes e não mostravam mudanças no curso da doença ou na resposta ao tratamento (Araújo; Lotufo Neto, 2014).

O DSM-5 indica que, quando um indivíduo apresenta pelo menos dois ou mais dos seguintes sintomas característicos: delírios, alucinações, fala desorganizada, comportamento desorganizado ou catatônico e sintomas negativos, existe a possibilidade de esquizofrenia. Entre os três sintomas, pelo menos um deve estar presente. Os sintomas devem permanecer por pelo menos um mês. Também pode haver sintomas e sintomas prodrômicos ou atenuados de um transtorno associado a prejuízos sociais, ocupacionais ou de cuidados (APA, 2013).

Sintomas psicóticos positivos, como alucinações auditivas e delírios persecutórios, e sintomas psicóticos negativos, como baixa motivação e expressão verbal e não verbal diminuída, podem caracterizar a apresentação clínica da esquizofrenia. Discurso e comportamento desorganizados, catatonia ou agitação são alguns dos sintomas que podem ocorrer além dos mencionados anteriormente. Os sintomas positivos normalmente levam o paciente a procurar tratamento. Os sintomas negativos são o foco principal da ação dos antipsicóticos, e eles também recebem um tratamento mais eficaz. Por outro lado, os sintomas negativos tendem a receber menos atenção e geralmente permanecem como sintomas residuais após o tratamento (Kaneko, 2018).

Os sintomas negativos indicam uma diminuição ou perda das funções naturais do corpo. O DSM-5 afirma que a avolição e a expressão emocional diminuída são os sintomas negativos que mais se destacam. Uma diminuição da expressão facial, das mãos, da cabeça e dos olhos é um sinal de expressão emocional diminuída, que limita a emoção do discurso. A avolição é a perda de interesse e motivação em atividades autoiniciadas. Além desses dois sintomas, existem ainda a anedonia (diminuição da capacidade de sentir prazer a partir de estímulos positivos), alogia ("pobreza" de expressividade no discurso, com respostas breves) e isolamento social (APA, 2013).

4 CANABIDIOL COMO RECURSO TERAPÊUTICO PARA ESQUIZOFRENIA

A *Cannabis sativa*, também conhecida como maconha, é uma planta comum em várias formas e pertence à família *Cannabaceae*. Foi classificada pela primeira vez em 1753. A planta é originária da Ásia, mas pode ser encontrada em muitas áreas tropicais e temperadas em todo o mundo. A composição química da planta foi amplamente estudada e sabe-se que contém cerca de 500 compostos, sendo os canabinoides muito importantes devido a suas propriedades (López *et al.*, 2014). O Δ 9-tetrahidrocanabidiol, ou THC, é o canabinoide mais importante, e está relacionado aos efeitos psicomiméticos da planta, como ansiedade, alterações nas percepções, déficit cognitivo e paranoia. Porém o CBD, outro canabinoide abundante da planta não apresenta tais funções psicomiméticas (Elsaid; Kloiber; Le Foll, 2019).

Em 1963, o químico Raphael Mechoulam elucidou a estrutura química do CBD. Essa descoberta levou a pesquisas sobre possíveis usos farmacêuticos do composto, pois foi provado que o CBD é um canabinoide não ativo (Crippa *et al.*, 2018). Mechoulam (2010) afirma que estudiosos sobre o tema concordam que a maioria dos transtornos psiquiátricos está relacionada ao sistema endocanabinóide. Deste modo, estudos mostram que o CBD é o componente da planta que deve ser separado e utilizado como recurso terapêutico. Como recurso terapêutico o CBD passa a ter propriedades anticonvulsivantes, neuro protetoras e hipnóticas, entre outras funções (Gontijo *et al.*, 2016).

A descoberta do sistema endocanabinóide na década de 1960 abriu novos caminhos para a compreensão da fisiologia dos canabinoides e suas aplicações farmacológicas. Os pesquisadores descobriram mais tarde que alguns canabinoides funcionam com esse mecanismo, reduzindo os efeitos psicoativos de outros produtos químicos da mesma classe, como o THC (Youssef; Irving, 2012). A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece os benefícios terapêuticos do CBD em várias condições, incluindo esquizofrenia, depressão, ansiedade,

Parkinson, esclerose, Alzheimer, dores crônicas e neuropáticas (Nascimento *et al.*, 2020).

O CBD é conhecido por agir como um modulador alostérico negativo dos receptores CB1 e CB2, bem como por interagir com o receptor 5-HT1A, promovendo o acoplamento da serotonina. Além disso, o CBD tem a capacidade de aumentar os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro e outras proteínas sinápticas (Sales, Guimarães; Joca, 2020). O sistema canabinoide endógeno (eCB) é vital para uma variedade de processos fisiológicos, como neuroproteção, plasticidade sináptica, memória e processamento de recompensas. O principal receptor do sistema eCB no cérebro é o receptor canabinoide CB1 (CB1R). Ele se expressa muito em regiões que afetam a função cognitiva, como o PFC e o HPC (Lu; Mackie, 2016).

A desregulação do sistema eCB está relacionada à fisiopatologia da esquizofrenia em vários estudos. Esses estudos incluíram mudanças na expressão do CB1R (Ferretjans *et al.*, 2012), seu ligante endógeno anandamida (AEA) (Giuffrida *et al.*, 2004; Koethe *et al.*, 2009; Leweke *et al.*, 1999) e a amida hidrolase de ácido graxo (FAAH), a enzima principalmente responsável pela degradação da AEA (Bioque *et al.*, 2013; Takata *et al.*, 2013).

Os canabinoides endógenos se ligam ao CB1R e impedem a liberação de glutamato e/ou GABA pré-sinápticas. Isso faz com que o sistema eCB esteja funcionalmente conectado aos principais sistemas neurotransmissores excitatórios (glutamatérgicos) e inibitórios (GABAérgicos) no cérebro. Os déficits cognitivos associados à esquizofrenia foram associados a um desequilíbrio na sinalização glutamatérgica e GABAérgica no cérebro (Gonzalez-Burgos; Lewis, 2012). Estudos post-mortem de esquizofrenia mostram mudanças no receptor glutamatérgico ionotrópico Nmetil-D-aspartato (NMDAR) e sua subunidade obrigatória GluN1 (Catts *et al.*, 2016) e no receptor alfa do ácido gama-aminobutírico (GABAAR) (Gonzalez-Burgos; Lewis, 2012), bem como uma diminuição na glutamato descarboxilase 67 (GAD67; a enzima limitante da taxa que converte glutamato em GABA) e na proteína

de ligação ao cálcio parvalbumina (PV), expressa em interneurônios GABAérgicos (Cohen *et al.*, 2015).

O Brasil é um dos primeiros países a aceitar o CBD como um remédio, pois a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou seu uso com restrições específicas (ANVISA, 2015; Carneiro, 2018). Porém, de maneira geral, os efeitos prolongados do tratamento com CBD na esquizofrenia foram pouco estudados. O CBD (800 mg por 4 semanas) melhorou significativamente os sintomas de pacientes com esquizofrenia paranoide aguda (medidos na Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS)) em comparação com a amissulprida, mas teve um perfil de efeitos colaterais mais benéfico (por exemplo, menos ganho de peso corporal) (Leweke *et al.*, 2012). A amissulprida tem sido considerada uma potencial alternativa terapêutica, por seu perfil farmacológico complementar (Genç; Taner; Candansayar, 2007), onde bloqueia seletivamente apenas os receptores de dopamina D2 e D3 (Barnes *et al.*, 2018) em estruturas cerebrais límbicas, em vez de estruturas estriatais.

De acordo com estudos clínicos, o CBD pode ajudar pacientes ambulatoriais com esquizofrenia estável ao ser administrado junto com os medicamentos antipsicóticos utilizados pelo grupo participante do estudo. As pontuações PANSS do grupo tratado com CBD (1000 mg por dia durante seis semanas de tratamento) melhoraram significativamente em comparação com o placebo. Além disso, as pontuações de cognição melhoraram em relação à linha de base (avaliada por meio do protocolo Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia), mas não foram estatisticamente significativas em relação ao placebo ($p = 0,068$) (Mcguire *et al.*, 2018). Por outro lado, um estudo semelhante que utilizou uma dose menor de CBD (600 mg/dia, 6 semanas) não melhorou a PANSS ou a MATRICS Consensus Cognitive Battery em comparação com a linha de base. Isso indica que a dosagem pode desempenhar um papel importante na eficácia do CBD na esquizofrenia, especialmente em pacientes que recebem antipsicóticos (Boggs *et al.*, 2018).

Ratos machos adultos expostos à ativação imunológica materna (MIA) foram tratados com ácido poliinosínico-policidílico (poli I:C), que imita alguns dos sintomas positivos e negativos e déficits cognitivos observados na esquizofrenia. Um estudo relatou que o tratamento com CBD melhorou a cognição e a interação social em filhotes desses ratos. Os mecanismos pelos quais o CBD melhora os fenótipos cognitivos e negativos em filhotes poli I:C permanecem desconhecidos (Osborne *et al.*, 2017).

Finalmente, o estudo de Salustiano e Bortoli (2022) com CBD demonstrou várias vantagens: teve menos efeitos extrapiramidais que a amilssulpirida e não prejudicou o fígado ou o coração. Além destes resultados de relevância clínica, uma medição das concentrações de anandamida no soro mostrou que as pessoas que receberam CBD tiveram mais alucinações visuais. Este estudo também observou que o CBD não interage significativamente com receptores de neurotransmissores que são envolvidos na neurobiologia da esquizofrenia, como a dopamina e o glutamato. Isso indica que a terapêutica pode beneficiar as células gliais.

No entanto, esses resultados corroboram os resultados de estudos clínicos que avaliam a segurança de uso do CBD como tratamento ou prevenção da esquizofrenia em várias nações com apenas um pequeno número de pessoas que participaram (Blessing *et al.*, 2015). Antes da adoção generalizada do CBD, ainda há questões a serem resolvidas. Uma razão pela qual altas doses são necessárias é sua baixa biodisponibilidade (extensão e velocidade com que um medicamento é absorvido pelo corpo e chega ao local de sua ação), o que faz com que altas doses sejam necessárias (Vry, 2019; Campos *et al.*, 2016).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esquizofrenia é uma doença mental grave e incapacitante que parece ser influenciada por fatores genéticos, ambientais e do neurodesenvolvimento. Apesar de muitas pesquisas e esforços, o transtorno ainda não é totalmente compreendido.

Existem tratamentos farmacológicos que funcionam para controlar os sintomas positivos e têm alguns resultados satisfatórios. No entanto, ainda não existem tratamentos comprovados para os déficits cognitivos tão comuns que acompanham a doença. De acordo com os estudos atuais, as disfunções cognitivas podem já estar presentes muito antes do surgimento dos sintomas e sintomas comuns, e até mesmo desde a infância dos indivíduos com o transtorno.

O CBD é um poderoso recurso terapêutico para tratar várias doenças do Sistema Nervoso Central, incluindo a esquizofrenia. Pode-se notar que o debate social, questões éticas e legais e preconceito limitam o uso do CBD para fins terapêuticos. Esses fatores também impedem sua aplicação. O uso do CBD como tratamento propõe avanços na farmacoterapia, mas questões sobre sua segurança e estabilidade ainda não foram resolvidas, o que levanta dúvidas sobre seu uso e exige mais pesquisas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKERELE, O. WHO guidelines for the assessment of herbal medicines. **Fitoterapia**, v. 63, p. 99-104, 1993.

ALEMAN, A.; KAHN, R. S.; SELTEN, J. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. **Archives of general psychiatry**, v. 60, n. 6, p. 565-571, 2003.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, Va: American Psychiatric Association; 2013.

ARAÚJO, A. C.; LOTUFO NETO, F. A nova classificação americana para os transtornos mentais—o DSM-5. **Revista brasileira de terapia comportamental e cognitiva**, v. 16, n. 1, p. 67-82, 2014.

BIOQUE, M. *et al.* Peripheral endocannabinoid system dysregulation in first-episode psychosis. **Neuropsychopharmacology**, v. 38, n. 13, p. 2568-2577, 2013.

BLESSING, E. M. *et al.* Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 825-836, 2015.

BOGGS, D. L. *et al.* The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. **Psychopharmacology**, v. 235, p. 1923-1932, 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 6 de maio de 2015.

BARNES, T. R. E. *et al.* Amisulpride augmentation of clozapine for treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 8, n. 7, p. 185-197, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da diretoria colegiada (RDC) nº 26, de 13 de maio de 2014.

CAMPOS, A. C. *et al.* Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological research**, v. 112, p. 119-127, 2016.

CARNEIRO, D. A. **Uso medicinal de *Cannabis sativa***. *Trabalho de Conclusão de Curso*. UniEvangélica, 2018.

CHARLSON, F. J. *et al.* Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. **Schizophrenia bulletin**, v. 44, n. 6, p. 1195-1203, 2018.

CLEMENTZ, B. A. *et al.* Identification of distinct psychosis biotypes using brain-based biomarkers. **Focus**, v. 16, n. 2, p. 225-236, 2018.

COHEN, S. M. *et al.* The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 167, n. 1-3, p. 98-107, 2015.

CRIPPA, J. A. *et al.* Translational investigation of the therapeutic potential of cannabidiol (CBD): toward a new age. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 2009, 2018.

ELSAID, S.; KLOIBER, S.; LE FOLL, B. Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings. **Progress in molecular biology and translational science**, v. 167, p. 25-75, 2019.

ESPINOSA, C. J. Cannabinoides en epilepsia: eficacia clínica y aspectos farmacológicos. **Neurologia**, v. 38, n. 1, p. 49-55, 2023.

FALVELLA, A. C. B. *et al.* Cannabidiol displays proteomic similarities to antipsychotics in cuprizone-exposed human oligodendrocytic cell line MO3. **13. Frontiers in molecular neuroscience**, v. 14, p. 673144, 2021.

- FERREIRA JUNIOR, B. C. *et al.* Alterações cognitivas na esquizofrenia: atualização. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 32, p. 57-63, 2010.
- FERRETJANS, R. *et al.* The endocannabinoid system and its role in schizophrenia: a systematic review of the literature. **Revista brasileira de psiquiatria**, v. 34, p. 163-193, 2012.
- GENÇ, Y.; TANER, E.; CANDANSAYAR, S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. **Advances in therapy**, v. 24, p. 1-13, 2007.
- GIUFFRIDA, A. *et al.* Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 11, p. 2108-2114, 2004.
- GONTIJO, É. C. *et al.* Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **Revista Eletrônica da Faculdade Evangélica de Ceres**, v. 5, n. 1, 2016.
- GONZALEZ-BURGOS, G.; LEWIS, D. A. NMDA receptor hypofunction, parvalbumin-positive neurons, and cortical gamma oscillations in schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, v. 38, n. 5, p. 950-957, 2012.
- GUILHERME, C. G. *et al.* *Cannabis sativa* (maconha): uma alternativa terapêutica no tratamento de crises convulsivas. **Revista Ciências da Saúde Nova Esperança**, 2014.
- IACOPONI, E. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10- Diretrizes diagnósticas e de tratamento para transtornos mentais em cuidados primários. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 132-132, 1999.
- KANEKO, K. Negative symptoms and cognitive impairments in schizophrenia: two key symptoms negatively influencing social functioning. **Yonago acta medica**, v. 61, n. 2, p. 091-102, 2018.
- KOETHE, D. *et al.* Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis. **The British Journal of Psychiatry**, v. 194, n. 4, p. 371-372, 2009.
- LEWEKE, F. M. *et al.* Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. **Translational psychiatry**, v. 2, n. 3, p. e94-e94, 2012.

LEWEKE, F. M. *et al.* Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. **Neuroreport**, v. 10, n. 8, p. 1665-1669, 1999.

LIMA, B. V.; NEVES, A. C. Ação do canabidiol em doenças neurológicas. **Revista Neurociências**, v. 30, p. 1-17, 2022.

LÓPEZ, G. E. A. *et al.* *Cannabis sativa* L., una planta singular. **Revista mexicana de ciencias farmacéuticas**, v. 45, n. 4, p. 1-6, 2014.

LU, H.; MACKIE, K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. **Biological psychiatry**, v. 79, n. 7, p. 516-525, 2016.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. Metodologia Científica, E. F. São Paulo: Editora Atlas. 5ª edição. 2003.

MCGRATH, J. *et al.* Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. **Epidemiologic reviews**, v. 30, n. 1, p. 67-76, 2008.

MCGUIRE, P. *et al.* Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. **American Journal of Psychiatry**, v. 175, n. 3, p. 225-231, 2018.

MECHOULAM, R. Endocannabinoides e transtornos psiquiátricos: a estrada à frente. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, p. 55-56, 2010.

NASCIMENTO, G. C. *et al.* Cannabidiol increases the nociceptive threshold in a preclinical model of Parkinson's disease. **Neuropharmacology**, v. 163, p. 107808, 2020.

OLIVEIRA, J. Cannabidiol: Um novo aliado na medicina? **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 18, n. 4, p. 39-42, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. Schizophrenia. **Newsroom**, 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>>. Acesso em jan 2025.

ORTEGA, M. Uso de *Cannabis* en epilepsia y disfunción cognitiva. **Natural Stanvet**, 2021.

OSBORNE, A. L. *et al.* Improved social interaction, recognition and working memory with cannabidiol treatment in a prenatal infection (poly I: C) rat model. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 7, p. 1447-1457, 2017.

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P. **Compêndio de Psiquiatria-: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica**. Artmed Editora, 2016.

SALES, A. J.; GUIMARÃES, F. S.; JOCA, S. R. L. CBD modulates DNA methylation in the prefrontal cortex and hippocampus of mice exposed to forced swim. **Behavioural brain research**, v. 388, p. 112627, 2020.

SALUSTIANO, R. L. C.; BORTOLI, S. Canabidiol: aspectos gerais e aplicações farmacológicas. **Conjecturas**, v. 22, n. 2, p. 1157-1179, 2022.

SHOHAMI, E. *et al.* Endocannabinoids and traumatic brain injury. **British journal of pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1402-1410, 2011.

STĘPNICKI, P.; KONDEJ, M.; KACZOR, A. A. Current concepts and treatments of schizophrenia. **Molecules**, v. 23, n. 8, p. 2087, 2018.

TAKATA, A. *et al.* A population-specific uncommon variant in GRIN3A associated with schizophrenia. **Biological psychiatry**, v. 73, n. 6, p. 532-539, 2013.

VRY, S. V. Evidências científicas da associação de canabidiol na ansiedade, depressão e esquizofrenia. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), 2019.

YOUSSEF, F. F.; IRVING, A. J. From *Cannabis* to the Endocannabinoid System: Refocussing Attention on Potential Clinical Benefits. **West indian medical journal**, v. 61, n. 3, 2012.

ZENI, A. L. B *et al.* Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na Atenção Primária em Blumenau. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 2703- 2712, 2015.