

Eficácia do uso de canabidiol no tratamento do transtorno do estresse pós-traumático: uma revisão sistemática.

Laís Ferro¹, Kartland Paiva¹, Antônio Santos², Laércio Pol-Fachin³

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Muitos pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) apresentam episódios que incluem altos níveis de ansiedade e memórias intrusivas do evento traumático, as quais podem ser angustiantes, recorrentes e involuntárias. O canabidiol (CBD), que é um dos principais componentes ativos da planta Cannabis, tem apresentado inúmeras possibilidades terapêuticas, incluindo aplicações antiepilépticas, antipsicóticas e ansiolíticas. Com isso, o presente estudo objetivou definir qual a eficácia do uso de canabidiol no tratamento do transtorno do estresse pós-traumático por meio de uma revisão sistemática. Para isto, foram utilizadas as bases de dados dos últimos 5 anos presentes no PUBMED e BVS, através dos descritores “Cannabidiol” e “Stress Disorders, Post-Traumatic”, interligados pelo operador Booleano “AND” para a formação das estratégias de pesquisa. O uso do canabidiol no tratamento dos transtornos do estresse pós-traumático pode ser eficaz, porém o resultado em algumas situações específicas pode divergir do esperado como a redução da ansiedade decorrente de traumas sexuais ou o prejuízo da reconsolidação da memória em ratos. Dessa forma, é fundamental que ampliem as discussões a respeito do tratamento do TEPT com o uso do canabidiol, assim como a realização de estudos duplo-cego para confirmar e expandir o papel potencial do CBD no tratamento de pacientes com este transtorno.

PALAVRAS-CHAVE

Canabidiol, Transtorno do Estresse Pós-Traumático.

Efficacy of the use of cannabidiol in the treatment of posttraumatic stress disorder: a systematic review.

ABSTRACT

Many patients with post-traumatic stress disorder (PTSD) experience episodes that include high levels of anxiety and intrusive memories of the traumatic event, which can be distressing, recurrent, and involuntary. Cannabidiol (CBD), which is one of the main active components of the Cannabis plant, has presented numerous therapeutic possibilities, including antiepileptic, antipsychotic and anxiolytic applications. With this, the present study aimed to define the effectiveness of the use of cannabidiol in the treatment of post-traumatic stress disorder through a systematic review. For this, the databases of the last 5 years present in PUBMED and BVS were used, through the descriptors “Cannabidiol” and “Stress Disorders, Post-Traumatic”, interconnected by the Boolean operator “AND” for the formation of research strategies. The use of cannabidiol in the treatment of post-traumatic stress disorders can be effective, but the result in some specific situations may differ from what is expected, such as the reduction of anxiety resulting from sexual trauma or the impairment of memory reconsolidation in rats. Thus, it is essential to expand the discussions regarding the treatment of PTSD with the use of cannabidiol, as well as the performance of double-blind studies to confirm and expand the potential role of CBD in the treatment of patients with this disorder.

KEY WORDS

Cannabidiol, posttraumatic stress disorder.

Instituição afiliada – 1- cesmac (discente de medicina) 2- unit (discente de medicina). 3- cesmac (orientador, pós doutor em biologia celular e molecular)

Dados da publicação: Artigo recebido em 20 de Abril, aceito para publicação em 23 de Maio e publicado em 21 de Junho de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n3p707-717>

Autor correspondente: Antônio Santos antonio.vitor93@souunit.com.br



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. INTRODUÇÃO

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é caracterizado por sintomas que incluem altos níveis de ansiedade e memórias intrusivas do evento traumático, as quais podem ser angustiantes, recorrentes e involuntárias. A condição está associada a sintomas presentes por pelo menos 30 dias, como dissociação, flashbacks e hipervigilância. O TEPT também envolve anormalidades cognitivas no processamento de informações emocionais. A experiência traumática associada ao TEPT deve estar relacionada à exposição a um episódio concreto, como uma ameaça de morte, ferimentos graves ou violação sexual (APA, 2013).

Atualmente, como tratamento para o TEPT, três tipos de medicamentos são amplamente utilizados: inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina e antipsicóticos atípicos, porém, com resultados limitados. Vários estudos têm procurado avaliar o efeito de diferentes drogas nas respostas subjetivas e fisiológicas à recordação de situações traumáticas sob condições experimentais controladas. A droga mais estudada é o propranolol, mas a diversidade de protocolos experimentais e o pequeno número de publicações torna difícil chegar a conclusões sólidas. Portanto, novas alternativas terapêuticas farmacológicas são necessárias (HOSKINS *et al.*, 2021).

Neste contexto, parece razoável estudar o canabidiol (CBD), componente da planta *Cannabis sativa* que não produz efeitos alucinógenos e tem apresentado inúmeras possibilidades terapêuticas (ZUARDI *et al.*, 1982), incluindo aplicações antiepilépticas (GUIMARÃES *et al.*, 2017), antipsicóticas (ZUARDI *et al.*, 2012), e ansiolíticas. O efeito ansiolítico do CBD, estabelecido por resultados consistentes em animais, também foi demonstrado em humanos em situações experimentais controladas, usando uma única dose em voluntários saudáveis e pacientes com transtorno de ansiedade social (ZUARDI *et al.*, 2017).

Acredita-se que o CBD esteja relacionado com a neuroproteção contra a excitabilidade aguda, ativando indiretamente a CB1, diminuindo a transmissão excessiva de glutamato (GLU), apontada como fator que ocasiona excitotoxicidade e convulsões (LI *et al.*,

2020). Neste sentido, o presente estudo pretende definir qual a eficácia do uso de canabidiol no tratamento do transtorno do estresse pós-traumático.

2. MÉTODO

Com o intuito de elaborar a pergunta de pesquisa, inicialmente foi pensada a estratégia PICOS, com o foco em pacientes com TEPT, comparando os que foram tratados com canabidiol, com os que não receberam este tratamento, com o desfecho esperado de melhora dos sintomas, utilizando ensaios clínicos randomizados.

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática, com abordagem quantitativa e de caráter descritivo. Para isto, foram utilizadas as bases de dados dos últimos 5 anos presentes no PUBMED e BVS, através dos descritores “*Cannabidiol*” e “*Stress Disorders, Post-Traumatic*”, interligados pelo operador Booleano “*AND*” para a formação das estratégias de pesquisa (Quadro 1).

QUADRO 1 - Resultados das estratégias de busca e seleção das evidências científicas.

Estratégias de Busca	Plataforma de Busca	Resultado da Busca (artigos)	Após retirada dos duplicados	Após leitura do resumo	Após leitura do texto completo
(cannabidiol) AND (Stress Disorders, Post-Traumatic)	PubMed	44	36	5	3
	BVS	46	10	2	1
TOTAL		90	46	7	4

As buscas foram delimitadas temporalmente entre os anos de 2018 e março de 2023, e apenas nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, totalizando 90 artigos encontrados. Através da plataforma Rayyan, foram documentadas as informações pertinentes aos artigos encontrados, tais como: título, autores, ano de publicação e resumo. Utilizando o protocolo PRISMA com objetivo de melhorar a estratégia de análise, dois pesquisadores independentes analisaram os títulos, resumos e texto completo (Quadro 1).

Foram identificados 44 resultados duplicados, reduzindo o montante inicial para 46 artigos. Como critérios de inclusão, foram considerados apenas artigos randomizados duplo-cegos que estudassem os efeitos do canabidiol no tratamento do transtorno do estresse pós-

traumático, seja em humanos ou em animais. Foram excluídas as revisões narrativas (30,43%), os com foco em outros aspectos da doença (30,43%), revisões sistemáticas (19,56%), cartas resposta (6,52%), estudo comparando com outra droga (2,17%), estudo exploratório (2,17%), perfazendo um número final de 04 artigos com relevância para o presente estudo. O fluxograma da figura 1 representa o processo de busca e seleção dos artigos contemplados nesta revisão sistemática.

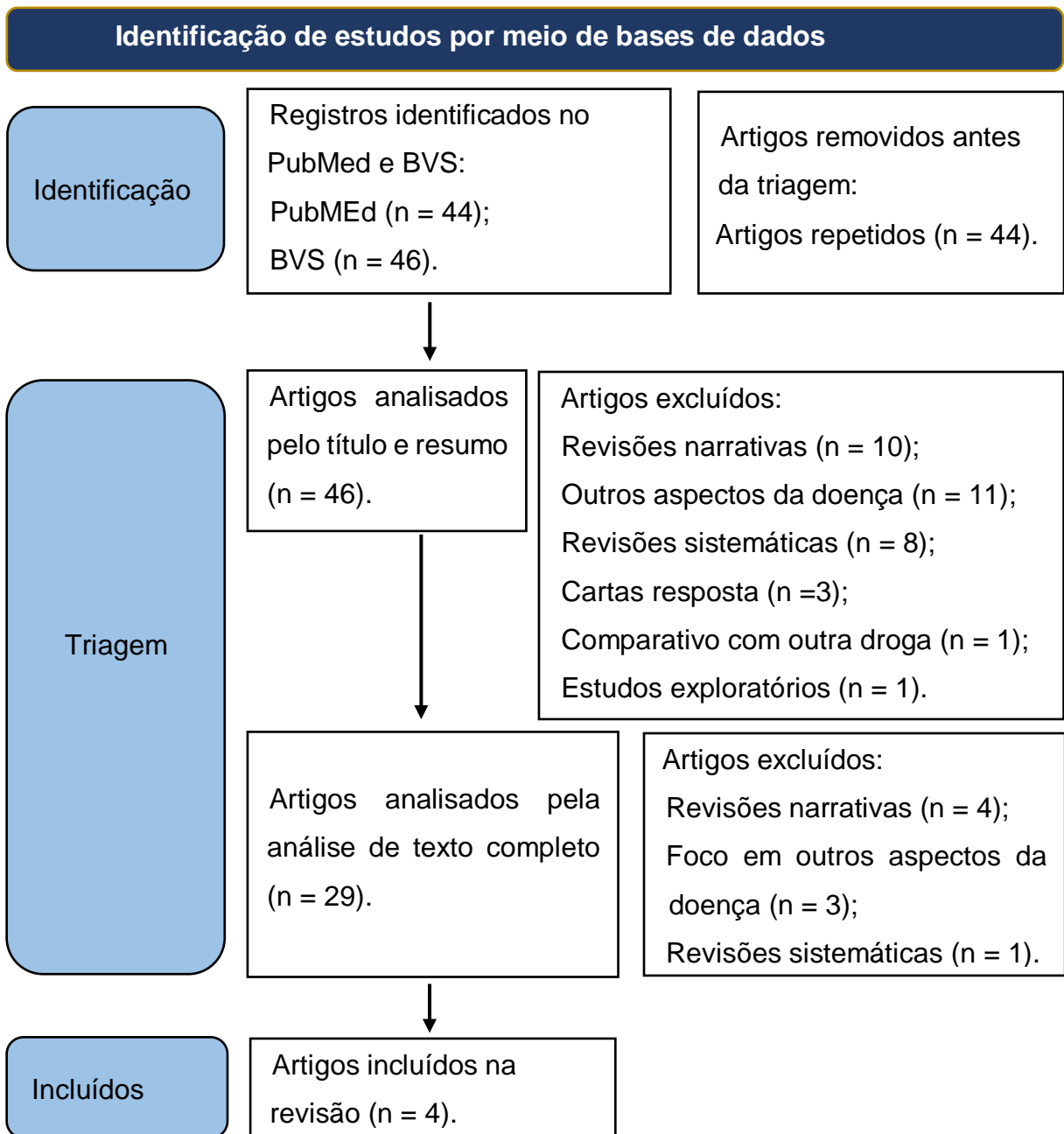
Foi feita a análise de risco de viés utilizando a metodologia *Risk of Bias 2* (RoB2), através de um *check-list* para cada um dos 04 trabalhos selecionados. O resultado do RoB2 aponta que são artigos metodologicamente adequados para serem incluídos na pesquisa (Quadro 2). Após a seleção dos artigos com relevância científica para o presente estudo, as principais informações dos artigos selecionados para a escrita da revisão foram expostas e discutidas.

Quadro 2 - Análise do risco de viés dos artigos selecionados para construção da presente revisão, de acordo com a *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB2)

Artigo	D1	D2	D3	D4	D5	Média
ELMS et al., 2019	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
BOLSONI et al., 2022a	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
BOLSONI et al., 2022b	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
BAYER et al., 2022	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

D1: viés no processo de randomização; D2: desvios da intervenção pretendida; D3: viés devido a dados faltando; D4: viés na aferição dos desfechos; D5: viés no relato dos desfechos.

FIGURA 1 - Fluxograma de seleção de artigos



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em 2019, Elms desenvolveu um estudo de casos retrospectivos com o objetivo de examinar o efeito da administração oral de CBD nos sintomas de TEPT em uma série de 11 pacientes adultos em um ambulatório de psiquiatria. O CBD foi administrado em um regime de dosagem flexível e aberto a pacientes diagnosticados com TEPT por um profissional de saúde mental, além de receber cuidados psiquiátricos de rotina, incluindo tratamento

concomitante com medicamentos psiquiátricos e psicoterapia. A duração do estudo foi de 8 semanas e a gravidade dos sintomas de TEPT foi avaliada a cada 4 semanas através de questionários do DSM-5. Da amostra total de 11 pacientes, 91% (n = 10) experimentaram uma diminuição na gravidade dos sintomas de TEPT, conforme evidenciado por uma pontuação DSM-5 mais baixa 28%, após oito semanas consecutivas de tratamento com CBD. A substância foi bem tolerada e nenhum paciente descontinuou o tratamento devido a efeitos colaterais. Com isso, o autor concluiu que a administração oral de CBD, além dos cuidados psiquiátricos de rotina, foi associada à redução dos sintomas de TEPT em adultos (ELMS et al., 2019).

Objetivando testar se a administração de CBD 300 mg, antes da recordação de eventos traumáticos, atenuou os sintomas induzidos pela recordação em indivíduos com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e se seus efeitos potenciais interferem na reconsolidação de memórias aversivas, Bolsoni realizou um estudo duplo-cego, incluindo trinta e três participantes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, diagnosticados com TEPT de acordo com o DSM-5 e alocados aleatoriamente em dois grupos tratados com CBD (n = 17) e placebo (n = 16). Os participantes prepararam o teste de comportamento, registrando seus traumas em áudio digital por um minuto e meio e depois imaginando o trauma por 30 segundos. Após uma semana, os participantes receberam CBD (300 mg) ou placebo, e realizaram o teste comportamental, ouvindo o relato do trauma e imaginando-se naquela situação. Antes e após o teste comportamental, foram registradas as alterações subjetivas de humor e ansiedade através da Escala Visual e Analógica de Humor e do Inventário de Ansiedade Traço-Estado, juntamente com correlatos fisiológicos de ansiedade: pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e cortisol salivar (CS). Sete dias depois, os participantes foram submetidos aos mesmos procedimentos da sessão anterior, mas sem a intervenção farmacológica, para avaliar o efeito na reconsolidação das memórias traumáticas (BOLSONI et al., 2022a).

Neste estudo, Bolsoni descobriu que o CBD atenuou significativamente o aumento nas pontuações do fator de comprometimento cognitivo da Escala Visual e Analógica de Humor, sob o efeito do CBD, com o efeito permanecendo uma semana após a administração do medicamento. Quanto à ansiedade, os autores chegaram ao resultado de que no grupo com trauma não sexual, as diferenças entre as medidas antes e depois da gravação foram

significativamente menores com CBD do que com placebo; isso é verdade para ansiedade e comprometimento cognitivo. No entanto, no grupo de trauma sexual, as diferenças não foram significativas entre os efeitos do CBD e do placebo, assim como sobre o estado de alerta e desconforto induzidos pela lembrança do evento traumático durante a intervenção farmacológica e na semana subsequente, na ausência dela. Além disso, não houve diferenças significativas entre os grupos CBD e placebo em relação aos dados fisiológicos: PA, FC e SC (BOLSONI et al., 2022b).

Neste mesmo ano, Bayer aborda questões considerando a reconsolidação de memórias contextuais de medo em ratos. O estudo teve foco no córtex pré-frontal medial, que compreende as sub-regiões cingulada anterior (CA), pré-límbica (PL) e infra-límbica (IL), pois a atividade ou plasticidade no local são associadas ao processo a ser investigado. Animais que receberam tratamento com CBD sistêmico pós-recuperação apresentaram relativamente menos células expressando a proteína Zif268/Egr1, um proxy para a plasticidade sináptica relacionada à reconsolidação de memórias, na CA e PL, porém, não houve diferenças significativas na IL. O pré-tratamento com o agonista/antagonista inverso do receptor CB1 AM251 no CA, PL ou IL preveniu os efeitos prejudiciais do tratamento sistêmico com CBD na reconsolidação. O CBD também causou prejuízos na reconsolidação quando injetado diretamente no CA ou PL, mas não no IL. Juntos, esses achados mostram mecanismos complementares através dos quais o CBD pode impedir a reconsolidação de memórias aversivas desestabilizadas ao longo do eixo dorso-ventral do córtex pré-frontal medial (BAYER et al., 2022).

4. CONCLUSÃO

Nesta revisão, a análise dos artigos revelou que o uso do canabidiol no tratamento dos transtornos do estresse pós-traumático pode ser eficaz, porém o resultado em algumas situações específicas pode divergir do esperado como a redução da ansiedade decorrente de traumas sexuais ou o prejuízo da reconsolidação da memória em ratos. Dessa forma, é fundamental que ampliem as discussões a respeito do tratamento do TEPT com o uso do

canabidiol, assim como a realização de estudos duplo-cego para confirmar e expandir o papel potencial do CBD no tratamento de pacientes com este transtorno.

É perceptível a importância dessas pesquisas, uma vez que contribuem para com a graduação de profissionais da área médica como ainda, no exercício da sua prática clínica no tratamento de pessoas diagnosticadas com TEPT, com o objetivo de ofertar um planejamento terapêutico especializado, humanizado e eficaz. Além de ser essencial considerar a triagem do paciente com relação a sua saúde mental, para avaliar melhor se há o diagnóstico da patologia, quais são seus riscos e nesse segmento, prescrever em conjunto com a individualidade e autonomia do paciente, o tratamento que mais se adequa.

REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association - APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. **American Psychiatric Publishing**, Arlington, v. 5 2013.

BAYER, Hugo et al. Medial prefrontal cortex mechanisms of cannabidiol-induced aversive memory reconsolidation impairments. **Neuropharmacology**, v. 205, mar. 2022. Disponível em: <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34864001/>. Acesso em: 10 de mar. de 2023

BOLSONI, Lívia Maria et al. Effects of cannabidiol on symptoms induced by the recall of traumatic events in patients with posttraumatic stress disorder. **Psychopharmacology**, Berlim, v. 239(5), p. 1499-1507, mai. 2022a. Disponível em: <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35029706/>. Acesso em: 10 de mar. de 2023

BOLSONI, Lívia Maria et al. The anxiolytic effect of cannabidiol depends on the nature of the trauma when patients with post-traumatic stress disorder recall their trigger event. **Revista brasileira de psiquiatria**, São Paulo, v. 44(3), p. 298-307, jun. 2022b. Disponível em: <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35293520/>. Acesso em: 10 de mar. de 2023

ELMS, Lucas et al. Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. **Journal of alternative and complementary medicine**, Nova Iorque, v. 25(4), p. 392-397, abr. 2019. Disponível em: <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30543451/>. Acesso em: 10 de mar. de 2023

GUIMARÃES, Rafael et al. Cannabidiol for treatment of epilepsy: an overview of possible mechanisms of action and preclinical and human studies. **Handbook of cannabis and related pathologies**, Cambridge, p. 795-801, 2017. Disponível em: <doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3.00094-6>. Acesso em: 08 de mar. de 2023

HOSKINS, Mathew et al. Pharmacological therapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of monotherapy, augmentation and head-to-head

approaches. **European Journal Psychotraumatol**, v. 12(1), jan. 2021. Disponível em: <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34992738/>. Acesso em: 08 de mar. de 2023

LI, Han et al. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. **European journal of medicinal chemistry**, v. 192, p. 112163, abr. 2020. Disponível em: <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109623/>. Acesso em: 09 de mar. de 2023

STERNE, Jonathan et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **Cochrane**, 2019. Disponível em: <methods.cochrane.org>. Acesso em: 22 de mai. de 2023.

ZUARDI, Antonio et al. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. **Current pharmaceutical design**, v. 18(32), p. 5131-5140, 2012. Disponível em: <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22716160/>. Acesso em: 15 de mar. de 2023.

ZUARDI, Antonio et al. Action of canabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. **Psychopharmacology**, Berlim, v. 76(3), p. 245-250, 1982. Disponível em: <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6285406/>. Acesso em: 14 de mar. de 2023.

ZUARDI, Antonio et al. The anxiolytic effects of cannabidiol. **Handbook of cannabis and related pathologies**, Cambridge, p. 131-139, 2017. Disponível em: <doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3.00097-1>. Acesso em: 14 de mar. de 2023.