

O uso do Canabidiol no tratamento da dependência de opioides: uma abordagem promissora

DOI: 10.5281/zenodo.14768624

Victoria Pires da Silva,^{a*}

The opioid crisis is a serious global concern, with addiction being one of the main causes of overdose. Several therapeutic approaches have been employed, but they present limitations and high rates of relapse. In this scenario, Cannabidiol (CBD), a cannabinoid from *Cannabis Sativa*, appears as a promising alternative for the treatment of opioid abuse disorder. CBD interacts with the endocannabinoid system and opioid receptors, exhibiting analgesic, anxiolytic, anticonvulsant and neuroprotective effects that can relieve withdrawal symptoms and reduce relapse. Despite promising evidence, more clinical studies are needed to validate its effectiveness. In addition, legalization and access to cannabis-based medicines are still restricted in many countries, including Brazil, making research and its wide application difficult.

A crise dos opioides é uma grave preocupação global, com a dependência dessas substâncias sendo uma das principais causas de overdose. Diversas abordagens terapêuticas têm sido empregadas, mas apresentam limitações e altas taxas de recaída. Nesse cenário, o Canabidiol (CBD), um fitocanabinoide da *Cannabis Sativa*, surge como alternativa promissora no tratamento do transtorno por abuso de opioides. O CBD interage com o sistema endocanabinoide e receptores opioides, exibindo efeitos analgésicos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e neuroprotetores, que podem aliviar sintomas de abstinência e reduzir recaídas. Apesar das evidências promissoras, mais estudos clínicos são necessários para validar sua eficácia. Além disso, a legalização e o acesso a medicamentos à base de cannabis ainda são restritos em muitos países, incluindo o Brasil, dificultando pesquisas e sua ampla aplicação.

^aUniversidade de Brasília (UnB). Campus Darcy Ribeiro. Instituto de Química (IQ/UnB).

*E-mail: vickiprs@gmail.com

Palavras-chave: Canabidiol; opioide; transtorno de abuso de opioides; *Cannabis Sativa*.

Recebido em 27 de dezembro de 2024,

Aprovado em 15 de janeiro de 2025,

Publicado em 31 de janeiro de 2025.

Introdução

A crise dos opioides continua sendo um problema de grande preocupação das autoridades no cenário global. Segundo o Relatório Mundial sobre Drogas de 2024 do Escritório sobre Drogas e Crime das Nações Unidas (UNODC), em 2022, cerca de 64 milhões de pessoas no mundo sofriam devido a dependência de drogas. Esse estudo aponta os opioides como os maiores responsáveis por transtornos de abuso de drogas e mortes por overdose em escala global.¹ Por essa razão, diversas estratégias estão sendo desenvolvidas para controlar o uso irregular dessas substâncias e reduzir as mortes associadas ao seu abuso, dentre elas destacam-se pesquisas recentes envolvendo o uso do Canabidiol.

Os transtornos relacionados ao uso de substâncias estão diretamente ligados ao sistema mesolímbico dopaminérgico, mais conhecido como sistema de recompensas do cérebro. Esse sistema é responsável pela liberação de neurotransmissores, como a dopamina, por meio do qual o cérebro associa um estímulo a uma recompensa. As drogas com potencial de abuso ativam esse sistema de recompensa,

produzindo sensações de prazer que o cérebro associa com o uso da substância. Dessa forma, a longo prazo, desenvolve-se a busca compulsiva por esse estímulo e à dependência.²

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) da Associação Americana de Psiquiatria, o transtorno por abuso de substâncias é caracterizado pelo baixo controle relativo ao período de consumo e a quantidade consumida, dificuldade em descontinuar o uso, fissura, uso arriscado e interferência na qualidade de vida e atividades diárias do indivíduo. Além disso, os critérios farmacológicos são essenciais para a caracterização do transtorno. O indivíduo em dependência apresenta uma alta tolerância, de forma que, para se obter o mesmo efeito, cada vez mais uma maior quantidade da substância deve ser administrada. Um outro critério farmacológico é a presença da síndrome de abstinência, grande responsável também pela dificuldade da descontinuidade do uso, visto que o indivíduo busca o consumo da droga para aliviar os sintomas, que variam a depender da substância. Os sintomas frequentemente observados relativos à abstinência de opioides, devido a descontinuidade após um uso intensivo e

prolongado, são: humor disfórico, náusea ou vômito, dores musculares, lacrimejamento ou rinorreia, midríase, piloereção ou sudorese, diarreia, bocejos, febre, insônia, ansiedade, irritabilidade e fissura.³

Visando combater a crise relacionada ao abuso dessas drogas presente em diversos países, principalmente na América e na Europa, diferentes abordagens medicamentosas utilizando agonistas opioides, como a naloxona, são empregadas. Entretanto, observa-se uma eficácia limitada e altas taxas de recaída. Por essa razão, diversos estudos estão sendo conduzidos em busca de alternativas mais eficazes, sendo o uso do canabidiol uma abordagem promissora, com resultados significativos em diversos estudos clínicos realizados tanto em animais quanto em humanos.⁴

Metodologia

No presente artigo, foi realizada uma revisão bibliográfica abrangente para explorar estudos relativos a abordagem medicamentosa utilizando o canabidiol para o tratamento de transtorno de abuso de opioides. A metodologia envolveu a utilização das palavras-chave “canabidiol”, “opioide”, “transtorno de abuso de opioides”, “*Cannabis Sativa*”. A busca foi conduzida em várias plataformas e bases de dados, incluindo o Periódicos Capes através do acesso café, o Elsevier e a *National Library of Medicine* (PubMed).

Foram selecionados artigos relevantes e atualizados que abordam a eficácia e inovação do tratamento de transtornos relacionados ao uso de substâncias, principalmente opioides, utilizando canabinoides. A análise contemplou estudos experimentais, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos, visando proporcionar uma visão abrangente sobre os desenvolvimentos atuais. Além disso, foram considerados critérios de inclusão e exclusão para filtrar artigos que não atendiam aos padrões de qualidade ou relevância para o tema. A revisão buscou identificar tendências emergentes e oportunidades no campo dos tratamentos quimioterápicos direcionados.

Resultados e discussão

Os opioides são uma classe de drogas caracterizada pela sua atividade agonista nos receptores opioides, localizados no sistema nervoso central. Esses receptores são divididos em três subtipos, os receptores μ , δ e κ .⁵ O receptor δ está ligado ao alívio da dor e à redução da motilidade gástrica. O receptor μ está ligado à analgesia, mas também à influência em funções

cognitivas e emocionais, podendo causar, quando ativado, euforia, depressão respiratória, miose, diminuição da motilidade do trato digestivo/constipação, vasodilatação, analgesia e dependência, uma vez que o receptor μ está ligado ao sistema de recompensa cerebral e à liberação do neurotransmissor dopamina. Por fim, o receptor κ está ligado à analgesia, à diurese e à disforia.^{5,6} Devido à essas características, medicamentos à base dessas substâncias vêm sendo prescritos para o tratamento de pacientes com dores crônicas. Entretanto, o consumo prolongado dessas substâncias ocasiona a dependência da droga, levando ao transtorno de abuso dessas drogas.

Diversos medicamentos são prescritos para o tratamento do transtorno de dependência, contudo, muitos possuem uma alta taxa de recaída e falta de eficácia. Como forma de aprimorar o tratamento de tal transtorno, novos estudos trazem o canabidiol como uma potencial alternativa medicamentosa devido à interação entre os sistemas endocanabinoide e opioide.⁷

A *Cannabis Sativa* é uma planta conhecida mundialmente e com vários pré-conceitos relacionados ao seu uso recreativo. Todavia, estudos demonstram diversos benefícios associados a compostos presentes na planta, entre eles, os fitocanabinóides, que interagem com o sistema endocanabinóide do corpo humano, responsável pela regulação fisiológica de diversos processos do corpo humano. Entre os principais e mais abundantes canabinóides, estão o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o Canabidiol (CBD). O THC é conhecido por seus efeitos psicoativos, ele interage com o sistema de recompensas cerebral, de forma que é um dos grandes responsáveis pela dependência associada a *Cannabis*. Em contrapartida, o CBD, além de conhecido por suas propriedades farmacológicas, ele não possui efeitos de dependência. Atualmente, o uso do canabidiol é estudado para diversos tipos de tratamentos, entre eles Alzheimer, Epilepsia, esclerose múltipla e transtorno de abuso de drogas.⁴ O THC e o CBD são isômeros, possuem a fórmula química $C_{21}H_{30}O_2$, com a diferença da presença da ligação entre um grupo hidroxila e um carbono no Canabidiol.⁸

O fitocanabinoide canabidiol é obtido por meio da conversão do ácido tetrahydrocannabinólico-A e ácido canabidiólico), por meio de reações de descarboxilação. O mecanismo de ação do canabidiol está relacionada a alta interação entre ele os receptores acoplados à proteína GPCR do sistema endocanabinoide CB1 e CB2. Na ligação com o receptor CB1, o canabidiol é considerado um modulador

alostérico negativo devida sua ligação ocorrer em um local diferente do sítio ativo principal, de forma que, dada a ligação do THC com o CB1, a ligação com o canabidiol reduz as atividades e efeitos associados à ligação com o THC, reduzindo, consequentemente, os efeitos de euforia e dependência. Além disso, o receptor CB1 está localizado junto ao receptor opioide μ , de forma que estudos apontam o efeito antagonista do canabidiol nesses receptores opióides, inibindo a captação de neurotransmissores como a dopamina e a serotonina.^{9,10}

Figura 1. Estrutura química do delta-9-tetrahydrocannabinol (THC).

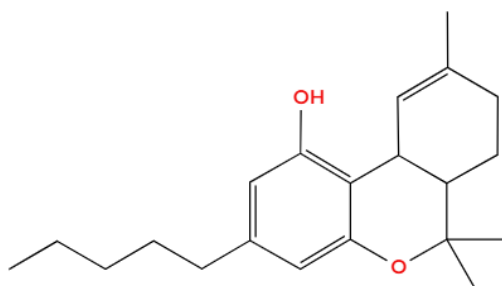
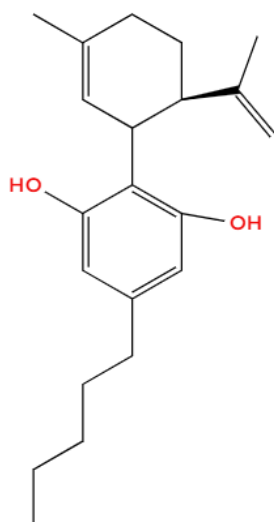


Figura 2. Estrutura química canabidiol (CBD).



O CBD mostrou exercer efeitos analgésicos, anticonvulsivantes, relaxantes musculares, ansiolíticos, neuroprotetores, antioxidantes e antipsicóticos. Esses efeitos

podem ser explicados pelo mecanismo de ação do mesmo nos receptores opióides e endocanabinoides e estão associados ao tratamento dos sintomas associados à abstinência desses medicamentos e, consequentemente, a diminuição da recaída e redução do uso dessas substâncias.⁹

Apesar das pesquisas e evidências do potencial do CBD no tratamento de transtornos associados ao abuso de drogas, a abordagem utilizando esse composto ainda é muito recente e novos testes clínicos são necessários. Um outro contraponto se refere a legalização dos medicamentos à base de compostos presentes na *Cannabis*, em países como a Austrália e os Estados Unidos, há um maior acesso da população a essas drogas. No entanto, em países como o Brasil, a legislação acerca do tema ainda segue sendo bastante discutida e limitada.

O Conselho Federal de Medicina (CFM), por meio da resolução Nº 2.324 publicada em 2022 estabelece diretrizes para a prescrição de canabidiol em aplicações terapêuticas. As diretrizes autorizam o tratamento de epilepsias na infância e adolescência para indivíduos que não respondem às terapias convencionais. Apesar da importância e eficácia para esse tratamento, diversos medicamentos à base de canabinoides são utilizados para doenças como autismo, dor neuropática e esclerose múltipla ao redor do globo, porém, devido à essa limitação, há uma enorme dificuldade na obtenção dessas substâncias, dificultando o acesso da população e demonstrando também a dificuldade dos pesquisadores brasileiros em desenvolver novas pesquisas na área.¹¹

Conclusões

A crise global dos opióides afeta milhões de pessoas e resulta em um número alarmante de mortes por overdose. Diversas abordagens, inclusive medicamentosas, são utilizadas para o tratamento de transtornos associados ao abuso dessas substâncias, porém, a busca por novas abordagens terapêuticas mais eficazes é necessária. O uso prolongado dessas substâncias leva à dependência e a uma série de complicações, como a síndrome de abstinência e a compulsão pelo consumo da substância, o que torna o tratamento grande desafio.

O Canabidiol (CBD), um composto não psicoativo derivado da *Cannabis Sativa*, surge como uma alternativa terapêutica promissora. Diversos estudos, tanto em modelos animais quanto em ensaios clínicos com humanos, têm demonstrado os potenciais efeitos do CBD no controle do sistema endocanabinoide e da sua interação com o sistema

opioide. O CBD tem mostrado propriedades analgésicas, ansiolíticas, anticonvulsivantes e neuroprotetoras, que são benéficas tanto para o alívio da dor crônica, quanto para o controle dos sintomas associados à abstinência de opioides.

Apesar dos benefícios associados, as pesquisas relacionadas a aplicação clínica do CBD no tratamento de transtornos relacionados ao uso de opioides ainda está em estágios iniciais, sendo necessária a realização de novas pesquisas. Além disso, o acesso ao Canabidiol como tratamento terapêutico ainda enfrenta barreiras significativas devido a restrições legais em muitos países. Em alguns países, como os Estados Unidos e a Austrália, o uso medicinal de compostos advindos da *Cannabis*, incluindo o CBD, já é regulamentado, o que facilita o acesso ao tratamento e as pesquisas. No entanto, em países como o Brasil, a legislação sobre o uso de substâncias derivadas da cannabis é ainda limitada.

Contribuições por Autor

A escrita do presente artigo e a revisão bibliográfica feita são de Victoria Pires da Silva.

Conflito de interesse

Não há conflito de interesses.

Agradecimentos

Agradeço ao PET-Química/IQ/UnB, à Secretaria de Educação Superior do Ministério da Educação (SeSU/MEC) e ao Decanato de Ensino de Graduação (DEG/UnB) por todo o apoio concedido através do Programa de Educação Tutorial. Ao Instituto de Química (IQ/UnB) e à Universidade de Brasília pelo suporte e espaço fornecidos.

Notas e referências

- 1 World Drug Report 2024, <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2024.html>, (accessed December 28, 2024).
- 2 R. G. Lewis, E. Florio, D. Punzo and E. Borrelli, The Brain's Reward System in Health and Disease, *Adv Exp Med Biol*, 2021, **1344**, 57–69.
- 3 *Manual diagnóstico e estatístico e transtornos mentais: DSM-5*, Artmed, 2021.
- 4 F. Navarrete, M. S. García-Gutiérrez, A. Gasparyan, A. Austrich-Olivares and J. Manzanares, Role of Cannabidiol in the Therapeutic Intervention for Substance Use Disorders, *Front. Pharmacol.*, 2021, **12**, 626010.
- 5 R. T. Martins, D. B. de Almeida, F. M. do R. Monteiro, P. A. Kowacs and R. Ramina, Receptores opioides até o contexto atual, *Rev. dor*, 2012, **13**, 75–79.
- 6 P.-E. Lutz and B. L. Kieffer, The multiple facets of opioid receptor function: implications for addiction, *Current Opinion in Neurobiology*, 2013, **23**, 473–479.
- 7 J. L. Scavone, R. C. Sterling and E. J. Van Bockstaele, Cannabinoid and opioid interactions: implications for opiate dependence and withdrawal, *Neuroscience*, 2013, **248**, 637–654.
- 8 CBD and THC, <https://www.acsh.org/news/2019/04/08/cbd-and-thc-only-difference-one-chemical-bond-13937>, (accessed 28 December 2024).
- 9 PubChem, Cannabidiol, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644019>, (accessed 28 December 2024).
- 10 Portico, <https://access.portico.org/Portico/auView?auId=ark%3A%2F27927%2Fpjb4khqj6pm>, (accessed 28 December 2024).
- 11 I. Nacional, RESOLUÇÃO CFM N° 2.324, de 11 de outubro de 2022 - DOU - Imprensa Nacional, <https://www.in.gov.br/web/dou>, (accessed 28 December 2024).