

MESA REDONDA: NEUROPSICOFARMACOLOGIA - CANNABIS E CANABINOIDES

Coordenador: *Fabrício de Araújo Moreira*

Professor do Departamento de Farmacologia, ICB - Programa de Pós-graduação em Neurociências - UFMG

CANNABIS, CANABINOIDES E ENDOCANABINOIDES

Fabrício de A. Moreira

Professor do Departamento de Farmacologia – ICB – UFMG

Professor do Programa de Pós-graduação em Neurociências - UFMG

A *Cannabis sativa* (“maconha”) é uma planta utilizada há séculos para fins medicinais e recreacionais. Porém, apenas em meados do século XX a sua composição química começou a ser elucidada, em grande parte pelo Prof. Raphael Mechoulam, em Israel. Este pesquisador identificou o Δ^9 -tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC), como a principal substância responsável pelos efeitos da *Cannabis*. No entanto, outras substâncias importantes foram identificadas, a exemplo do canabidiol. Tais compostos foram denominados fitocanabinoides, a partir dos quais foram obtidos análogos, os canabinoides sintéticos. Após essa caracterização química da planta, permanecia ainda obscura a sua Farmacologia. Décadas se passaram até que, no final dos anos 80, identificaram-se sítios específicos de ligação para os canabinoides no sistema nervoso central. Ou seja, foi caracterizado o primeiro receptor canabinoide, cuja existência despertava a fascinante possibilidade de que algum ligante endógeno poderia existir. Em outras palavras, a caracterização do receptor canabinoide levou à hipótese de que o cérebro produziria substâncias análogas àquelas presentes na *Cannabis*. De fato, em 1992, um grupo liderado mais uma vez por Mechoulam, identificou uma substância do encéfalo de mamíferos, a qual se ligava ao receptor e apresentava algumas propriedades farmacológicas semelhantes às do Δ^9 -THC. Ou seja, estava identificado o primeiro endocanabinoide, a etanolamida do ácido aracônico, também denominada anandamida (do sânscrito “ananda”, significando serenidade, felicidade). Posteriormente, outro receptor canabinoide foi identificado. A União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica denominou tais receptores, pela ordem de descoberta, em CB1 e CB2, este último ainda um tópico de grande controvérsia quanto a sua função no sistema nervoso central. Além disso, outros endocanabinoides foram identificados, a exemplo do 2-aracdonoil glicerol. Foram também caracterizadas as enzimas de síntese e catabolismo dos endocanabinoides. Em conjunto, os endocanabinoides, seus receptores e suas enzimas de metabolismo constituem o sistema endocanabinoide. Experimentos com diversas abordagens identificaram propriedades atípicas dos endocanabinoides, pois estes são liberados do terminal pós-sináptico e ativa, principalmente, receptores CB1 pré-sinápticos (ao contrário do que propões o modelo clássico de neurotransmissão). Além disso, possuem natureza lipídica e, diferente dos neurotransmissores clássicos, não são armazenados em vesículas, sendo produzidos e liberados sob-demanda. A caracterização do sistema endocanabinoide vem abrindo inúmeras perspectivas de abordagens farmacológicas, particularmente para o tratamento de transtornos psiquiátricos e neurológicos. Porém, ainda há um longo caminho a se percorrer até que estas fascinantes descobertas possam ser traduzidas em benefícios clínicos.

CANNABIS E PSICOSE

Jaime E. Hallak

Professor do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP

Sabe-se, desde longa data, que a ingestão de certas plantas produzem sintomas semelhantes aos de psicoses humanas. Atualmente não existe muita dúvida que a intoxicação por *Cannabis sativa* provoque ou desencadeie episódios breves de sintomas psicóticos e que também promove exacerbação de curta duração ou recorrência de sintomas psicóticos pré-existentes. A dúvida que ainda persiste é o quanto o uso de *Cannabis* pode provocar uma psicose específica diferente de outras psicoses induzidas por drogas, ou, por outro lado, se pode realmente causar esquizofrenia. Essa apresentação busca então analisar as evidências de que a *Cannabis* esteja envolvida no desenvolvimento de quadros psicóticos específicos (psicose canábica) ou influenciar de alguma maneira o desenvolvimento de quadros psicóticos duradouros. Acredita-se que o abuso e dependência de *cannabis* ocorrem muito freqüentemente em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e que o uso de *Cannabis* é capaz de induzir quadros psicóticos. Vários fatores têm sido sugeridos para explicar essas associações, embora conclusões definitivas ainda não tenham sido estabelecidas. No atual estágio de conhecimento, pode-se levantar a hipótese de que uma facilitação do sistema dopaminérgico mesolímbico possa ser responsável pelos efeitos psicóticos de curta duração observados após a ingestão de *Cannabis*, ainda que pese que este não seria um quadro específico da mesma. Por outro lado, os efeitos em longo prazo da *cannabis*, particularmente seu risco para o desenvolvimento de psicoses duradouras ainda não está bem esclarecido. Uma possibilidade é que o uso prolongado da *cannabis* possa levar a desregulação duradoura do sistema canabinoide e conseqüentemente de outros sistemas neurotransmissores relacionados (dopaminérgico, glutamatérgico), especialmente em indivíduos vulneráveis. É digna de nota a dificuldade em reduzir todas as evidências disponíveis a uma única teoria. Assim, a idéia de que a esquizofrenia possa ser induzida pela *Cannabis* deve levar em consideração inúmeros fatores e buscar contextualizar o mais precisamente possível o uso da mesma. Finalmente, estudos buscando maior compreensão dos mecanismos neurobiológicos associados à psicose induzida por *Cannabis* parecem ser necessários e oportunos para que tratamentos mais específicos e mais eficazes possam ser desenvolvidos.

POTENCIAL TERAPÊUTICO DO CANNABIDIOL, UM COMPONENTE DA *CANNABIS SATIVA*

Francisco S. Guimarães

Professor do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto /USP

O delta-9-tetraidrocanabinol (THC) é o principal princípio ativo da *Cannabis sativa*, responsável pelos seus conhecidos efeitos comportamentais. Esta planta, contudo, contém mais de 70 outros componentes com estrutura relacionada ao THC, chamados de canabinóides. Dentre eles o canabidiol (CBD) parece ser o mais promissor em relação a possíveis efeitos terapêuticos. O CBD, além de não produzir os efeitos psicomiméticos e ansiogênicos produzidos por doses elevadas de THC, é capaz de antagonizá-los. Essa observação sugeriu que o CBD tivesse propriedades ansiolíticas e/ou antipsicóticas. Efeitos antipsicóticos deste composto foram observados em modelos animais como a inibição pré-pulso ou bloqueio de estereotipia induzida por agonistas dopaminérgicos. Estes efeitos foram confirmados em estudos com voluntários, pacientes com esquizofrenia e, mais recentemente, em pacientes com Parkinson com sintomas psicóticos induzidos por L-DOPA. Embora os estudos iniciais sobre efeitos ansiolíticos do CBD tenham produzido resultados contraditórios, trabalhos posteriores confirmaram a presença de propriedades ansiolíticas dessa droga em modelos animais de diversos transtornos de ansiedade, como pânico, estresse-pós-traumático, ansiedade generalizada e transtorno obsessivo-compulsivo. Efeitos ansiolíticos também foram observados em estudos clínicos. Mais recentemente verificamos que o CBD produz efeitos semelhantes aos da imipramina no teste do nado forçado, sugerindo que, além de propriedades ansiolíticas e antipsicóticas, esta droga também possa ser antidepressiva. Além destes efeitos em transtornos psiquiátricos, o CBD também produz efeitos neuroprotetores, antieméticos, anticonvulsivos e analgésicos, e vem sendo empregado clinicamente (administrado conjuntamente com o THC) no tratamento sintomático de esclerose múltipla. Múltiplos mecanismos parecem ser responsáveis por este amplo espectro de ação. Os efeitos ansiolíticos e antidepressivos agudos são bloqueados por antagonista de receptores 5HT1A e tem sido proposto que o CBD atue como agonista destes receptores. Em altas concentrações o CBD poderia também ativar receptores vanilóides TRPV1, facilitando a liberação de glutamato. Isto poderia explicar as curvas dose-resposta em forma de sino observadas com esta droga. Resultados recentes sugerem, além disso, que alguns dos efeitos do CBD (anticompulsivo, anti-estresse com uso crônico) podem depender de interação com receptores canabinóides. Esse mecanismo parece também estar envolvido no aumento da neurogênese hipocampal verificado após o uso crônico (14 dias) dessa droga.

POSSÍVEIS EFEITOS ANSIOLÍTICOS E ANTIDEPRESSIVOS DOS CANNABINOIDES

Viviane M. Saito

Mestranda do Programa de Pós-graduação em Neurociências- UFMG

A localização neuroanatômica e o papel modulador dos endocanabinóides sobre outros neurotransmissores embasam estudos que investigam possíveis efeitos ansiolíticos e antidepressivos dos canabinóides. As pesquisas com essas substâncias buscam entender como elas são capazes de influenciar o humor e o comportamento emocional ao regular a liberação de outros neurotransmissores. Há evidências de que os canabinóides possam produzir efeitos tipo-ansiolíticos e tipo-antidepressivos em modelos animais. Pela alta taxa de comorbidade, os transtornos do quadro depressivo são investigados de forma concomitante aos transtornos ansiosos. A implicação do sistema endocanabinoide na depressão é defendida pela sua presença expressiva em regiões límbicas cerebrais – tais como o hipocampo, córtex pré-frontal e amígdala – conhecidas por apresentarem alterações durante o curso da depressão. A manipulação da sinalização canabinoide por meios farmacológicos tem mostrado resultados favoráveis à ideia de que o sistema endocanabinoide possa ser um alvo terapêutico importante; porém, existem muitas dificuldades impostas pelos mecanismos ainda desconhecidos deste sistema. A principal delas é a existência de efeitos paradoxais obtidos em modelos experimentais, que se tem relacionado à variabilidade entre experimentos, variação de doses e sítios de ação específicos dos canabinóides. Por se tratarem de compostos relativamente recém-descobertos, os canabinóides possuem propriedades peculiares ainda não desvendadas quanto ao equilíbrio entre efeitos terapêuticos e reações adversas, principalmente aquelas relacionadas às respostas emocionais. A compreensão de como canabinóides agem sobre o comportamento emocional, especialmente sobre os transtornos de ansiedade e depressão, abrem possibilidades para ampliar entendimento da patofisiologia dos transtornos de humor.