



**ANGELA CRISTINA DE LIMA FERREIRA
LIZANDRA MATOS LACERDA LEMOS**

**CANNABIS SATIVA NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO
DESCRITIVA E BIBLIOGRÁFICA**

Ji-Paraná – RO
2020

**ANGELA CRISTINA DE LIMA FERREIRA
LIZANDRA MATOS LACERDA LEMOS**

**CANNABIS SATIVA NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO
DESCRITIVA E BIBLIOGRÁFICA**

Artigo apresentado à banca examinadora do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná 2020, como requisito de aprovação para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora Prof^a Dr. Taline Canto Tristão.

Ji-Paraná – RO

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação - CIP

F383c Ferreira, Angela Cristina de Lima.

Cannabis sativa no tratamento da esquizofrenia: uma revisão descritiva e bibliográfica. / Angela Cristina de Lima Ferreira; Lizandra Matos Lacerda Lemos. – Ji-Paraná, 2020.

28 p. il.

Artigo Científico (Curso de Farmácia) – Centro Universitário São Lucas, Ji-Paraná, 2020.

Orientadora: Prof. Dra. Taline Canto Tristão.

1. *Cannabis sativa*. (maconha). 2. Esquizofrenia - doença mental. 3. Saúde Mental. 4. Tratamento. I. Lemos, Lizandra Matos Lacerda. II. Tristão, Taline Canto. III. Título.

CDU 615.32:616.895.8

**ANGELA CRISTINA DE LIMA FERREIRA
LIZANDRA MATOS LACERDA LEMOS**

**CANNABIS SATIVA NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO
DESCRITIVA E BIBLIOGRÁFICA**

Artigo apresentado à Banca Examinadora do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná 2020, como requisito de aprovação para obtenção do Título de Bacharel Farmácia.

Orientadora: Prof. Taline Canto Tristão

Ji-Paraná, 17 de Dezembro 2020

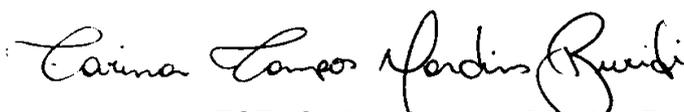
Avaliação/Nota: 7,0

BANCA EXAMINADORA:

Resultado: Aprovado



Dr^a. Taline Canto Tristão Centro
Universitário São Lucas – Ji-Paraná-RO



ESP. Carina Campos Martins Buriti
Centro Universitário São Lucas – Ji-Paraná-RO



ESP. Cleidiane dos Santos Orsatto
Centro Universitário São Lucas – Ji-Paraná-RO

CANNABIS SATIVA NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA: Uma revisão descritiva e bibliográfica

Angela Cristina de Lima Ferreira¹
Lizandra Matos Lacerda Lemos²

RESUMO: A *Cannabis sativa* é composta por mais de 400 substâncias, abrangendo cerca de 60 tipos de canabinóides, dentre os quais, dois se destacam pela finalidade terapêutica: o tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD). O uso da substância do CBD no tratamento da esquizofrenia tem a vantagem por produzir menos efeitos colaterais indesejáveis, trazendo isso como uma grande vantagem em relação aos medicamentos já existentes. Além de forte indício de eficácia na redução de sintomas psicóticos como: delírios, alucinações, desorganização do pensamento ou comportamento e sintomas negativos. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica dos principais avanços no potencial do uso terapêutico de alguns compostos canabinóides em psiquiatria, em particular procurou-se, dar atenção às descobertas mais recentes do uso da *Cannabis sativa* no tratamento da esquizofrenia. Segundo relatos, os resultados de pesquisas médicas e laboratoriais apontam que o CBD é uma substância promissora, responsável por exercer efeitos farmacológicos por uma diversidade de mecanismos de ação. Assim, os resultados de estudos revelaram que a *Cannabis* pode oferecer um tratamento eficaz para a esquizofrenia, isoladamente ou em conjunto com outros medicamentos. Em 2016, a ANVISA liberou a importação e prescrição médica do THC e o CBD pela RDC 66/2016 para uso intrínseco e terapêutico. O produto que foi liberado é um fitofármaco com concentração de THC de até 0,2%. A autorização conforme a solicitação da empresa é para a produção no Brasil do produto à base de CBD. Assim, o tratamento com a *Cannabis sativa* tem se mostrado eficaz e com grande potencial de sucesso no tratamento, trazendo expectativas a pacientes e suas famílias que hoje sofrem com doenças de difícil farmacoterapia. Dessa maneira as pesquisas realizadas com o CBD, se justificam pelo fato de que esse princípio ativo pode salvar vidas de adultos e crianças ao servir como mais um recurso terapêutico no âmbito da saúde pública.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*, maconha, esquizofrenia.

ABSTRACT: Cannabis Sativa is composed of more than 400 substances, covering 60 types of cannabinoids, among which two stand out for their therapeutic purpose: tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). The use of CBD Substance in the treatment of schizophrenia has the advantage, compared to existing drugs, because it has a low propensity to produce undesirable side effects. In addition to signs of effectiveness in reducing psychotic symptoms. Schizophrenia is a serious mental illness characterized by the presence of psychotic symptoms, such as delusions, hallucinations, disorganized thinking or negative behavior and symptoms. The aim of this study is to review the main advances in the potential of the therapeutic use of some cannabinoid compounds in psychiatry, in particular, we sought to pay attention to the most recent discoveries of the use of Cannabis sativa in the treatment of schizophrenia. According to reports, the results of medical and laboratory research indicate that CBD is a promising substance, characterized by exerting its pharmacological effects through a variety of mechanisms of action. Thus, the results of studies have revealed that cannabis can offer an effective treatment for schizophrenia, alone or in conjunction with other drugs. In 2016, ANVISA released the import and medical prescription of THC and CBD by RDC 66/2016 for intrinsic and therapeutic use. The product that has been released is a phytopharmaceutical with a THC concentration of up to 0.2%. The authorization, as requested by the company, is for the production in Brazil of the product based on CBD. Thus, treatment with Cannabis has been effective and has great potential for success, bringing expectations to patients and their families who today suffer from diseases of difficult pharmacotherapy. Thus, research conducted with CBD is justified by the fact that this active principle can save the lives of adults and children by serving as another therapeutic resource in the field of public health.

Keywords: *Cannabis sativa*, marijuana, schizophrenia.

¹ Artigo apresentado no curso de Farmácia do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná, 2020 como requisito de aprovação para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob orientação da professora. Dr. Taline Canto Tristão. E-mail taline.tristao@saolucas.edu.br

² Angela Cristina de Lima Ferreira, graduanda em Farmácia do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná, 2020. E-mail angelacristina288@yahoo.com

³ Lizandra Matos Lacerda, graduanda em Farmácia do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná, 2020.

1 INTRODUÇÃO

Estudos revelam que a *Cannabis sativa*, é composta por centenas de substâncias químicas resultantes do seu metabolismo secundário, além de terpenos e compostos fenólicos, possui também os canabinóides.

São conhecidos em torno de 60 canabinóides, porém, dois são os mais conhecidos e responsáveis por possuírem ação nos receptores canabinóides, os chamados fitocanabinoides: o THC (Delta-9- tetrahidrocanabinol) responsável pelos efeitos psicoativos da planta e o principal componente da mesma, e o CBD, segundo maior componente da planta e responsável por efeitos terapêuticos. Dessa forma, a *Cannabis sativa* é um gênero monotípico (o único de sua espécie) pertencente à família Cannabácea, tendo apenas uma única espécie reconhecida, com suas variedades e subespécies. Essa planta possui inúmeras propriedades, as quais podem ser utilizadas de forma hedonista (prazerosa), industrial e terapêutica (PISANTI, 2017; UNODC, 2009; SALL, 2015; GONTIJO, 2016; ALVES, 2020).

Quanto à esquizofrenia refere-se a um transtorno mental crônico, caracterizado por diversos sintomas incluindo distúrbios do pensamento, cognição e percepção. Os tratamentos disponíveis mostram-se moderadamente eficazes e apresentam alta incidência de efeitos adversos metabólicos e neurológicos graves. Contudo, uma nova alternativa no tratamento da esquizofrenia é a utilização do CBD que deve agir, principalmente, no sistema endocanabinóide, composto por, no mínimo, dois receptores (CB1 e CB2) e seus ligantes endógenos que se ligam a esses receptores.

5

O portador de esquizofrenia apresenta ainda problemas cognitivos, tais como dificuldade de abstração, déficit de memória, comprometimento da linguagem e falhas no aprendizado. A combinação desses sintomas causa grande sofrimento psíquico, com prejuízos nas relações familiares e na vida profissional e demais relações sociais. Bleuler, em 1908, propôs que a palavra esquizofrenia se traduzia

como “mente cindida”, vindo a substituir o termo “demência precoce” em 1911 (ISEGER, BOSSONG, 2015; GIRALDI; CAMPOLIM, 2014; VALENÇA; NARDI, 2015).

O uso da *Cannabis sativa* para fins medicinais tem se justificado, pois já vem sendo praticado há milhares de anos, por diferentes povos e em diversas culturas, devido ao seu efeito psicoativo. Em 1839 o médico irlandês William Brooke O’Shaughnessy investigou o uso da *Cannabis* na Índia, onde observou seu uso como narcótico e também com finalidade medicinal (PEDRAZZI, 2014; MECHOLAUM, 2014; PAIN, 2015). Desde 2003, a Holanda tem trabalhado em uma linha padronizada de *Cannabis*, chamada Bedrocan.

As diferentes concentrações dos compostos THC e CBD nos medicamentos comercializados estão disponíveis, para o tratamento de dores crônicas, glaucoma e esclerose múltipla. Assim, até o ano de 2017, dez países ao redor do mundo regulamentaram o uso terapêutico dos canabinóides para alguma enfermidade. Devido à importância da *Cannabis sativa* para fins medicinais, em 1998 no Brasil foi promulgada a Portaria nº 344 pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, aprovando o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. A última atualização da Portaria nº 344 referente ao tema em questão é de 18 de março de 2016 e corresponde a RDC nº 66/2016 (PAPLONA, 2014; BALBINO, 2014; Ministério da Saúde, 2015; BRASIL, 2016).

De acordo com a Lei nº 11.343/06, é indispensável ter licença prévia da autoridade competente para produzir, extrair, fabricar, transformar, preparar, possuir, manter em depósito, importar, exportar, reexportar, remeter, transportar, expor, oferecer, vender, comprar, trocar, ceder ou adquirir, para qualquer fim, drogas ou matéria-prima, que seja destinada à sua preparação, observadas as demais exigências legais.¹³ Sendo assim, este pedido, precisa ser justificado de forma convincente à autoridade judiciária, comprovando a necessidade excepcional de fazer uso da maconha, para fins terapêuticos.¹⁴

A ANVISA, no primeiro semestre de 2017, registrou o primeiro medicamento à base de *Cannabis sativa* para o tratamento da espasticidade moderada a grave, sintomas relacionados ao diagnóstico de esclerose múltipla, mas não é indicado para o tratamento de epilepsia, pois um de seus componentes, o THC, pode potencializar as crises epiléticas (Brasil, 2016; OLIVEIRA JÚNIOR, 2014).

Nesse contexto, este estudo objetivou revisar os principais avanços no potencial do uso terapêutico de alguns compostos canabinóides em psiquiatria, no caso dessa revisão em particular procurou-se, dar atenção às descobertas mais recentes do uso da *Cannabis sativa* no tratamento da esquizofrenia.

2 MATERIAL E MÉTODOS

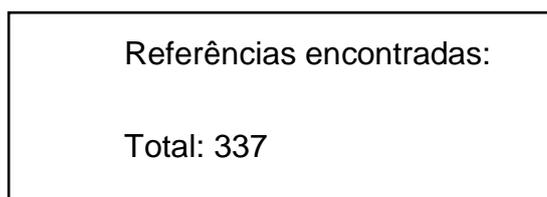
Este estudo é uma análise descritiva e bibliográfica a respeito do uso terapêutico da *Cannabis sativa* em doenças de difícil tratamento como a esquizofrenia.

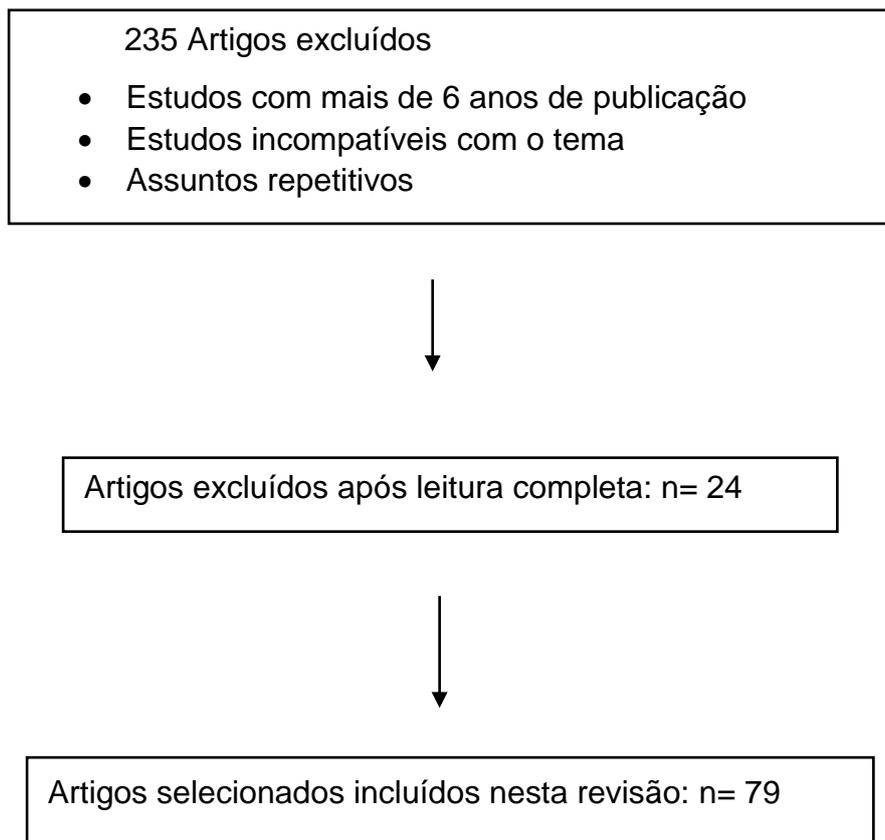
Os critérios para seleção dos dados bibliográficos foram estudos publicados no período temporal de 2014 a 2019, escritos no idioma inglês. Foram utilizadas bases acadêmicas como: Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE), Literatura Latino Americana em Ciências de Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO). “Os descritores utilizados foram: *Cannabis sativa*, treatment and schizophrenia”.

Foram pesquisadas as legislações brasileiras referentes a liberação da *Cannabis sativa* para uso medicinal. As principais notícias da ANVISA, Revista Brasileira Militar de Ciências e que tratavam das questões legais quanto ao uso terapêutico do CBD.

Durante a seleção do material bibliográfico observamos que existem muitas publicações com os descritores CBD, porém, foram selecionados os que tratavam do uso para terapias medicinais nas bases de dados descritas. Uma vez que, grande número de artigos publicados nos últimos cinco anos, são artigos de revisão, ou seja, sem testes clínicos do uso da dose do CBD para fins de tratamento.

Figura – fluxograma representativo da seleção de estudos obtidos.





Cannabis Sativa.

Embora haja constante discussão em referência à classificação botânica da *Cannabis sativa* (VAN BAKEL, 2011; SMALL, 2015; SAWLER, 2015) desde que ela foi classificada pela primeira vez em 1753, pelo botânico sueco Carolus Linnaeus (Carl Von Linné), o “Manual para uso dos laboratórios nacionais de análises de drogas” do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime considera que a planta apresenta apenas uma espécie reconhecida, sendo ela a *Cannabis sativa* L. (Linnaeus).

Outras espécies relatadas para o gênero, como (*C. sativa subsp. sativa*, *C. sativa subsp. Indica*, *Cannabis sativa subsp. ruderalis*, *C. sativa subsp, Cannabis sativa subsp, kafiristanca*) atualmente são reconhecidas como subespécies da *C. Sativa* L. A *Cannabis sativa* é popularmente conhecida no Brasil como maconha, originária da Ásia e pertencente à família Cannabácea e, cujas subespécies mais notórias são a *Cannabis sativa* subespécie *sativa*, a *Cannabis sativa* subespécie *indica* e a *Cannabis sativa* subespécie *ruderalis*. Elas se

diferenciam, principalmente, em função do modo de crescimento, quantidade de princípios ativos e características morfológicas (UNODC, 2009; SMALL, 2015; SAWLER 2015; USDA, 2016).

Devido ao clima temperado e tropical, a espécie predominante em solo brasileiro é a *Cannabis sativa*. Segundo estudos realizados, as ações psicotomiméticas da *Cannabis sativa* são atribuídas ao seu principal constituinte o $\Delta 9$ tetrahidrocanabinol ($\Delta 9$ -THC), que proporciona ao usuário disforia, alucinações, pensamentos anormais, despersonalização, sonolência, entre outros.²¹

Logo, o precursor do $\Delta 9$ -THC é o CBD, o qual não possui efeitos psicoativos e detém enorme potencial terapêutico, sendo investigada a sua utilização no tratamento da ansiedade, epilepsia, distúrbios do sono, esquizofrenia, mal de Parkinson, câncer, dentre outros. O CBD é uma substância química que corresponde a 40% dos extratos da planta *Cannabis sativa*. No entanto, no Brasil assim como em boa parte do mundo, seu uso medicinal era proibido, pois a substância é associada a seu efeito psicoativo, mas, apesar da imagem negativa, o uso medicinal da erva é extremamente antigo e, em países onde seu uso já era legalizado, inúmeros são os tratamentos possíveis com a substância (MATOS, 2017; ROBSON, 2014; PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014; INFARMUSP, 2017).

No início do século XX (1924) a enciclopédia Sajous's Analytic Cyclopeda of Practical Medicine apresentava indicações médicas para utilização da *Cannabis sativa* para várias enfermidades de três diferentes áreas: sedativo ou hipnótico; analgésico; ou, outros usos nas mais diversas doenças, por exemplo, diarreia, diabetes, palpitação cardíaca e vertigem. Nos anos seguintes, entre 1932 a 1963, o canabidiol foi novamente isolado, sua estrutura foi elucidada e pesquisas farmacológicas foram iniciadas. Do total de compostos identificados até o momento, mais de 100 são classificados como canabinóides encontrados unicamente em plantas do gênero *Cannabis* (MECHOLAUM, 2014; PAIN, 2015; RADWAN, 2015; ELSOHLY e SLADE, 2005, 2015).

Historicamente, no Brasil, o uso de ervas e substâncias com ações calmantes, analgésicas e outros efeitos já se fazia presente no cotidiano de vida dos brasileiros. Apesar dos avanços em pesquisas que demonstram a efetividade do uso de tais substâncias, algumas, como a *Cannabis sativa*, conhecida como maconha, ainda apresentam usos limitados. Essa substância pode ser utilizada com fins medicinais, correspondendo a práticas milenares (SILVA, 2017).

De acordo com o uso moderado da maconha não leva à intolerância. Porém existem relatos de entorpecimento gradativo, perturbação psicomotora, aumento de apetite, aumento do sono e perda da noção de espaço e tempo. Desse modo, o uso da *Cannabis Sativa* na medicina é antigo, mas talvez uma das situações mais relevantes que marcam a sua entrada no mercado farmacêutico foi a que aconteceu nos anos 1990. Mais precisamente, quando os oficiais ingleses começaram a notar algo frequente acontecendo nos julgamentos de pessoas portando marijuana (*Cannabis sativa*), um alto número de pacientes com esclerose múltipla justificava o consumo alegando que a erva trazia relaxamento muscular e aliviava a dor (SILVA, 2017; OLIVEIRA, PAIM, 2015; MUOTRI, 2016).

Assim, ao longo dos anos, uma enorme variedade de constituintes químicos que compõem as mais diversas classes de produtos naturais veio sendo identificados na *Cannabis sativa* (ELSOHLY, 2005; RADWAN, 2015). Para (BERLINCKY, 2014), estudos comprovam que a maconha apresenta como principal substância o delta9-tetra-hidrocanabinol (abreviado para delta-9-THC), sendo um alucinógeno que foi isolado e teve sua estrutura química elucidada em 1964 por Gaoni & Mechoulam, e um principal canabinóide não psicoativo com propriedades terapêuticas, conhecido como CBD.

Os terpenos são os compostos químicos constitutivos do óleo essencial das plantas e, portanto, os responsáveis pelo aroma típico da canábis. Unidades de isopreno (C₅H₈) formam os monoterpenoides (C₁₀), sesquiterpenoides (C₁₅), diterpenoides (C₂₀), e triterpenoides (C₃₀) e assim sucessivamente (ELSOHLY, 2007; RUSSO, 2011; AIZPURUA-OLAIZOLA, 2016).

A legalidade e a segurança.

Em 30 de março de 1961 foi assinada em Nova York a Convenção Única sobre Entorpecentes, e, no Brasil, esta Convenção foi promulgada através do Decreto nº 54.216 de 27 de agosto de 1964, pelo então Presidente da República Humberto de Alencar Castelo Branco. Esta Convenção foi uma tentativa de harmonizar as ações de diversos países em relação aos entorpecentes, através dos seus 51 artigos, com detalhes de fiscalização, substâncias a serem controlados, limites de fabricação de substâncias, órgãos de controle, entre outras diretrizes (TODESCHINI, 2012).

Em 1998, foi promulgada a Portaria nº 344 pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, aprovando o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Esta Portaria revogou inúmeros dispositivos legais vigentes até então, unificando todo o controle numa só normatização (Brasil, 1998; Brasil, 2014).

Estas Listas sofrem acréscimos ou supressões ao longo do tempo, bem como mudanças de classificação, mas a Portaria mantém-se igual desde sua promulgação. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 63, de 17 de outubro de 2014. A ANVISA incluiu a *Cannabis sativa* na sua lista de denominação comum brasileira, a ação oficializa a *Cannabis*, dando-lhe um número de identidade para referência posterior entre médicos e órgãos reguladores (Brasil, 1998; Brasil, 2014; VIANA, 2017).

Atualmente a *Cannabis sativa* está incluída na Lista E da ANVISA, que se refere à lista de plantas proscritas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas. O CBD, um de seus constituintes também estava listado na Lista E, além da Lista F. Porém, após a utilização do CBD em tratamentos e alguns estudos em farmacologia experimental terem demonstrado que o CBD poderia ser uma importante alternativa terapêutica nas intervenções de transtornos e sintomas psiquiátricos, bem como síndromes raras que provocam convulsões nos portadores, surgiu à possibilidade de que a ANVISA pudesse considerar lícita a importação deste medicamento para o Brasil (CARDOSO, 2019).

A ANVISA autoriza, mediante certas condições, a importação de CBD para casos específicos onde medicamentos convencionais não surtam mais efeitos (BRASIL, 2015; LARANJEIRA, 2017).

Dados demonstram que dentre 137 pacientes tratados em pelo menos 12 semanas, a redução das convulsões foi de 54% (DEVINSKY, FRIEDMAN, 2015). A partir de 2014, quando casos de crianças epiléticas tratadas com CBD começaram a ganhar visibilidade, a discussão da *Cannabis* medicinal no Brasil foi introduzida em pauta de autorizações da Justiça para concessão de acesso a medicamentos importados com o princípio ativo CBD. No fim do ano de 2014, o Conselho Regional de Medicina liberou o uso da *Cannabis* e, em 2015, a ANVISA retirou o CBD da lista de substâncias proibidas (DEVINSKY, 2015; JESUS, 2017).

A ANVISA atualizou a lista das Denominações Comuns Brasileiras (DCB) com a inclusão de 19 novas substâncias entre produtos biológicos, princípios ativos,

excipientes e plantas de interesse da indústria farmacêutica, a atualização da lista é uma rotina da Agência, mas a alteração chamou a atenção desta vez pela inclusão da *Cannabis sativa*, a maconha⁴¹.

O CBD comercializado no Brasil é importado, e sua venda ocorre somente com aprovação da ANVISA. Existem empresas que auxiliam no processo burocrático da importação, como a HempMeds Brasil. Também, organizações não governamentais são autorizadas pela justiça a produzir e vender o óleo da planta. É o caso da Associação Brasileira de Apoio *Cannabis* Esperança, criada em 2015, sediada em João Pessoa - PB, que recebeu autorização em 2018 da Justiça Federal para cultivar e manipular a planta exclusivamente para fins medicinais. Esta associação tem atendido cerca de 600 pacientes com patologias neurológicas em todo o país (RIBEIRO, 2017; ABRACE, 2018; MINUTO SAUDÁVEL, 2018).

A inclusão, porém, não altera as normas regentes atuais. O cultivo e uso não autorizado da substância ainda é criminalizado, a Anvisa permite a prescrição de medicamentos derivados do CBD e THC perante uma autorização especial dada por ela. Um dos exemplos mais conhecidos é o Mevatyl, responsável por diminuir a rigidez excessiva em pacientes que sofrem de esclerose múltipla, indicado para o tratamento sintomático da espasticidade moderado a grave relacionada à esclerose múltipla (VIANA, 2017).

De acordo, com a ANVISA, no primeiro semestre de 2017, registrou o primeiro medicamento à base de *Cannabis sativa* para o tratamento da espasticidade moderada a grave, sintomas relacionados ao diagnóstico de esclerose múltipla, mas não é indicado para o tratamento de epilepsia, pois um de seus componentes, o THC, pode potencializar as crises epiléticas.

Também, existe a Associação Brasileira para *Cannabis* (ABRA *Cannabis*), que integra profissionais de várias áreas, como farmacêuticos, médicos, psicólogos, sociólogos entre outros, para promover a inclusão social e o respeito aos pacientes que utilizam *Cannabis* de forma medicinal. Para isso, a associação apoia a pesquisa científica, a educação e a representação social nas políticas públicas, além de apoio jurídico a pacientes e pesquisadores (INFARMUSP, 2017).

A ANVISA autorizou a importação de CBD para o tratamento de doenças específicas, porém exige laudos médicos, prescrições e termos de responsabilidade, um processo ainda burocrático. Desta forma, estudos mostram que se faz necessária a implantação de medidas regulatórias para garantir o uso adequado de

medicamento à base de canabinóides, sendo assim é de grande importância a presença do profissional farmacêutico para realizar o acompanhamento nesse tipo de tratamento (FREITAS, 2019).

Desde 2014, quando foi lançado o documentário "Illegal" sobre famílias brasileiras em busca de maconha medicinal, cinco projetos de lei sobre a regulamentação da planta, incluindo seu uso terapêutico, foram propostos no Congresso três na câmara e dois no senado (CARVALHO, 2017).

Nesse contexto, pesquisas sugerem que há fitocannabinoides eficazes e seguros para o tratamento de diversas doenças, como na Esclerose Múltipla e epilepsia, esquizofrenia, além de outros. Porém, estudos revelam que esse mecanismo de ação dos canabinóides ainda não está totalmente esclarecido na maioria das doenças, necessitando de uma maior elucidação com relação a sua ação no desenvolvimento cerebral, segurança e teratogenicidade. É necessário salientar, que os médicos que prescrevem o CBD, precisam estar conscientes com relação as possíveis interações medicamentosas e efeitos colaterais, pois mesmo sendo um tratamento natural, não está livre de risco (FRIEDMAN, 2019).

Esquizofrenia.

A história da esquizofrenia, dos psiquiatras e dos neurologistas, que escreveram e teorizaram sobre ela, segue em paralelo à história da psiquiatria. Assim, o conceito de esquizofrenia tem como base principal as linhas de pensamento dos psiquiatras Kraepelin, Bleuer e Scheneider. Apesar de a esquizofrenia ser a doença psicótica mais comum e mais conhecida, ela não é sinônima de psicose (STAHL, 2014).

Pacientes com psicose apresentam uma variedade de psicopatologias em domínios de sintomas positivos, negativos e cognitivos. A introdução dos antagonistas do receptor de dopamina (principalmente D2) na década de 1950 revolucionou o tratamento de transtornos psicóticos e eles continuam a ser o esteio de nosso arsenal de tratamento para psicose. A proliferação de pesquisas, revisões bibliográficas e testes de campo permitiram modificações nos critérios de identificação da doença. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

– DSM-V, entretanto, continua requerendo a presença de, no mínimo, dois dos cinco sintomas para ser preenchido, mas a atual versão exige que, ao menos, um deles seja positivo (delírios, alucinações ou discurso desorganizado) (CHARLSON, FJ, FERRARI, DF, et al, 2014; ARAÚJO, NETO, 2014).

No que se refere a sua prevalência, a esquizofrenia acomete aproximadamente 24 milhões de pessoas mundialmente (SOUSA, PINHO, PEREIRA, 2017).

Face às investigações das últimas décadas, considera-se, atualmente, uma etiologia multifatorial, com a contribuição de fatores psicossociais e biológicos. Fatores hereditários parecem contribuir de forma importante no aparecimento da doença, existindo um grande número de genes envolvidos.⁵¹

Vários fatores ambientais têm sido associados à doença, nomeadamente complicações obstétricas e perinatais, infecções e má nutrição materna, nascimentos nos meses de inverno, urbanidade, migração e consumo de substâncias. A hipótese do neuro desenvolvimento contempla a possibilidade da origem da doença numa perturbação do desenvolvimento ou maturação do cérebro no período perinatal (BRAZ C, CERJEIRA D, 2014; FIGUEIRA ML, SAMPAIO D, AFONSO P, 2014).

Quanto ao quadro clínico é bastante heterogêneo, complexo e nem sempre facilmente perceptível, nenhum sinal ou sintoma é por si só patognomônico e estes variam ao longo do curso da doença. É importante salientar que todos os sintomas e sinais da esquizofrenia são também encontrados frequentemente noutras patologias psiquiátricas e neurológicas (ASHER L, FEKADU A, HANLON C. 2018).

Conforme pesquisas a esquizofrenia é uma doença mental grave. Pinho (2017), em seus estudos revela que os indivíduos que sofrem essa doença tem uma qualidade de vida inferior. Diante dessas perspectivas, considera-se que as crianças que sofrem de esquizofrenia também possuem baixa qualidade de vida, refletindo principalmente no convívio escolar e interação com os amigos. O tratamento da esquizofrenia é composto pela terapêutica medicamentosa, psicoterapia e socioterapia.

O tratamento medicamentoso é fundamental para controle da esquizofrenia, mas na avaliação dos pacientes, os prejuízos acarretados pelo tratamento medicamentoso podem ser tão intensos quanto os sintomas do transtorno. O tratamento recebido pelos portadores de esquizofrenia dificilmente se coloca à altura da complexidade do transtorno que deve ser tratado em diversas frentes para que o paciente possa atingir uma boa qualidade de vida (SOUZA, 2013).

Existem outros sintomas que não fazem parte dos critérios formais do diagnóstico de esquizofrenia e que vão além dos sintomas positivos e negativos (Braz Saraiva C, Cerejeira D, 2014). Alterações cognitivas encontram-se habitualmente presentes na altura da manifestação da doença (ou mesmo numa fase prodrômica) e parecem ser os principais determinantes do funcionamento e reabilitação psicossociais. São encontrados défices mais marcados em nível da memória verbal, da vigilância e atenção, da memória de trabalho, do quociente intelectual, da linguagem e das funções executivas. As alterações cognitivas são relativamente independentes dos restantes sintomas da doença, sendo mais comuns nos doentes com predomínio de sintomatologia negativa (FIGUEIRA ML, SAMPAIO D, AFONSO P, 2014).

Uma das maiores dificuldades da esquizofrenia reside em sua cronicidade (sintomas negativos) e na recorrência dos sintomas agudos (sintomas positivos). Esses sintomas trazem consequências à vida afetiva, social, familiar, profissional e financeira dos indivíduos afetados (OLIVEIRA; FACINA, SIQUEIRA-JUNIOR, 2012). Acredita-se que diversos fatores biopsicossociais se interagem criando diferentes cenários que podem ser predisponentes (BUONOCORE, 2018).

Assim sendo, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM V, 2014), apresenta uma classificação diferenciada que identifica a Esquizofrenia enquanto componente dos Transtornos do Espectro da Esquizofrenia e outros Transtornos Psicóticos, sugerindo a avaliação desta conforme a presença/ausência de cinco sintomas críticos, a saber: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico, e sintomas negativos (expressão emocional diminuída ou avolia) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Segundo estudos e relatos, a esquizofrenia é identificada em todas as partes do mundo, em todas as classes sociais e etnias, as taxas de incidência diferem entre 7,7 e 43,0 por 100 000 habitantes.⁶²

A esquizofrenia é definida como uma síndrome crônica, cujo quadro sintomático, expressa manifestações psicopatológicas variadas de pensamento, cognição e comportamento. É uma doença mental grave que atinge todas as classes sociais e grupos raciais e étnicos. Espalhou-se por todas as partes do mundo (QUEIRÓS, 2019).

A incidência parece, ainda, ser significativamente maior em indivíduos do sexo masculino, com um rácio de 1,4 em relação ao sexo feminino. Assim, na maioria dos estudos, a prevalência ronda os 2,1 - 7,0 em cada 1000 habitantes. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a esquizofrenia afeta cerca de 26 milhões de pessoas em todo o mundo. Apesar de ser uma doença tratável, mais de 50% das pessoas com esquizofrenia não tem acesso ao tratamento adequado e 90% das pessoas portadoras da doença não tratadas vivem em países em desenvolvimento (CASTILLEJOS, PÉREZ, KUSTNER, 2018; HODGINS, 2017; OMS e Mental Health Foundation 2014).

Quanto ao diagnóstico da esquizofrenia, pode-se afirmar que é complexo e de difícil interpretação, sendo necessária uma anamnese cuidadosa, explorando todas as dimensões dos sintomas descritos. Além disso, os exames laboratoriais e de imagem não determinam a existência da doença, mas são úteis para afastar problemas orgânicos ⁶⁵. Dessa maneira, o diagnóstico de esquizofrenia é, muitas vezes, difícil, já que para além de ser longitudinal assenta principalmente na história clínica e na observação psicopatológica.

Atualmente, não dispomos de exames laboratoriais ou imagiológicos que possibilitem o diagnóstico. Contudo, têm certos biomarcadores na esquizofrenia, embora não sejam específicos da doença e a sua validade seja controversa. De acordo com Figueira (2014), as primeiras manifestações da doença surgem, habitualmente, na parte final da adolescência ou no início da vida adulta. Em doentes do sexo masculino ocorrem geralmente entre os 15 e os 25 anos e, no caso do sexo feminino, observa-se uma distribuição etária bimodal, com um primeiro pico entre os 25 e 30 anos e um segundo pico mais tarde na idade adulta (entre 3% a 10% das mulheres têm o início da doença após os 40 anos de idade) (CURATOLO, 2013; SADOCK BJ, SADOCK VA, RUIZ P; KAPLAN, 2014).

O tratamento da esquizofrenia com o uso da *Cannabis sativa*

De acordo com a literatura, a esquizofrenia refere-se a um transtorno mental crônico, os tratamentos disponíveis mostram-se moderadamente eficazes e apresentam alta incidência de efeitos adversos metabólicos e neurológicos graves.

Todavia, uma nova alternativa no tratamento da esquizofrenia é a utilização do CBD que deve agir, principalmente, no sistema endocanabinóide, composto por, no mínimo, dois receptores (CB1 e CB2) e seus ligantes endógenos que se ligam a esses receptores. Quanto à fisiopatologia da doença, a teoria que tem sido mais aceita é a hiperdopaminérgica. Os fármacos antipsicóticos, portanto, que são os principais agentes utilizados no tratamento da esquizofrenia, atuam principalmente como antagonistas do receptor dopaminérgico D2. Esses fármacos, que têm representando um importante componente terapêutico em diversas condições psicóticas, principalmente no tratamento da esquizofrenia, podem ser classificados em antipsicóticos típicos ou de primeira geração e atípicos ou de segunda geração (ISEGER; BOSSONG, 2015; SCHIDT; KREUTZ; SUYENAGA, 2015; SUN, 2013).

Logo, a diferença entre as duas classificações está no mecanismo de ação. Os antipsicóticos de primeira geração (APGs) atuam predominantemente no bloqueio de receptores dopaminérgicos (D2), reduzindo, assim, os sintomas positivos da doença, enquanto os atípicos bloqueiam basicamente os receptores serotoninérgicos 5-HT2A⁴⁷.

Entre eles, destacam-se os antipsicóticos atípicos, os quais apresentam um perfil farmacológico peculiar por induzirem menos efeitos extrapiramidais. Geralmente são indicados aos pacientes com sintomas negativos da esquizofrenia ou aos casos refratários ao tratamento com medicamentos de primeira geração (STAHL, 2014; MATOS, 2017; SCHMITZ; KREUTZ; SUYENAGA, 2015).

Dessa forma, o tratamento da esquizofrenia, é composto por farmacoterapia, psicoterapia e sócio-terapia. A utilização dos fármacos antipsicóticos inibe os sintomas apresentados e reduz substancialmente a probabilidade de episódios futuros, contudo, uma considerável parcela dos pacientes é resistente aos diversos medicamentos presentes no mercado. Assim, nos últimos anos têm-se realizado diversas pesquisas científicas acerca da eficácia de novos compostos utilizados no tratamento da esquizofrenia, dentre os quais se destaca o CBD (CHAUDHARI, 2017; ISEGER; BOSSONG, 2015; PIMENTEL, 2018).

Quanto aos receptores CB1, estão presentes em terminações nervosas dos neurônios que liberam os neurotransmissores excitatórios como a dopamina e a serotonina. Assim, sua inibição por meio de um ligante endógeno, como o CBD, interfere na transmissão nervosa e promove um bloqueio na liberação desses compostos na fenda sináptica. Em outras palavras, os medicamentos atípicos

apresentam mais eficácia quando comparados aos medicamentos típicos, por consequência, o CBD é, portanto, capaz de promover um efeito sedativo no paciente, sendo tal função responsável pela redução do quadro sintomático da esquizofrenia e da manutenção do indivíduo em estado de tranquilidade momentânea (MARZO; PISCITELLI, 2015; NARDI, QUEVEDO, SILVA, 2015; PIMENTEL, 2018).

Sendo assim, o CB1 está presente em áreas relacionadas ao controle motor, resposta emocional, aprendizagem, memória e funções cognitivas. Estes receptores localizam-se, principalmente, pré-sinápticamente no sistema nervoso central (SNC) e são responsáveis pela grande parte dos efeitos psicotrópicos dos canabinóides. O CB2 está presente no sistema imunológico e em áreas específicas do SNC, como na microglia e em localizações pós-sinápticas⁸.

Desde então, diversas pesquisas foram elaboradas para elucidarem suas propriedades terapêuticas. Quanto à fisiopatologia da doença, a teoria que tem sido mais aceita é a hiperdopaminérgica. Os fármacos antipsicóticos, portanto, que são os principais agentes utilizados no tratamento da esquizofrenia, atuam principalmente como antagonistas do receptor dopaminérgico D2 (PEDRAZZI, 2014; STOCKINGS et al., 2018; SCHMITZ; KREUTZ; SUYENAGA, 2015).

Nesse contexto, uma das hipóteses que evidenciam a relação do sistema endocanabinóide e a esquizofrenia vem de uma gama de estudos que ligam o uso abusivo da *Cannabis* (Δ 9-THC) com o aumento do risco de desenvolvimento da esquizofrenia. Similarmente, outro estudo sobre CBD e esquizofrenia mostrou que o canabidiol pode ser um tratamento valioso para pacientes com esta doença. Eles mostraram que o CBD funciona de maneira muito semelhante a outras substâncias antipsicóticas, sem ter que enfrentar os efeitos colaterais que levam outros tratamentos.⁷⁶

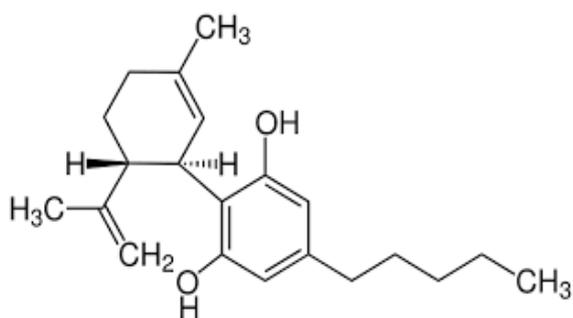
Adicionalmente, comparado a amisulprida, o CBD causou menor incidência de efeitos extrapiramidais, ou seja, aumento nos níveis de prolactina e ganho de peso, além disso, foi observado que os pacientes tratados com CBD apresentaram maiores níveis séricos de anandamida, um neurotransmissor cuja função é desempenhar bem-estar físico e psicológico (GURURAJAN; MALONE, 2016; PEDRAZZI, 2014; RENARD J, LOUREIRO M, 2016).

Segundo estudos, na planta de *Cannabis* existem mais de 100 canabinóides diferentes. CBD e THC são os mais amplamente utilizados no campo terapêutico.

Portanto, no caso da esquizofrenia, os benefícios da *Cannabis* medicinal caem exclusivamente no CBD, pois o THC pode ter efeitos negativos na evolução da doença. ^{30 77} Resultados obtidos de um estudo clínico controlado com 42 pacientes esquizofrênicos comparando os efeitos do tratamento por quatro semanas com CBD aos da amisulprida, um antipsicótico atípico muito utilizado internacionalmente, mostraram que ambos os tratamentos foram igualmente eficazes em reduzir os principais sintomas psicóticos⁸.

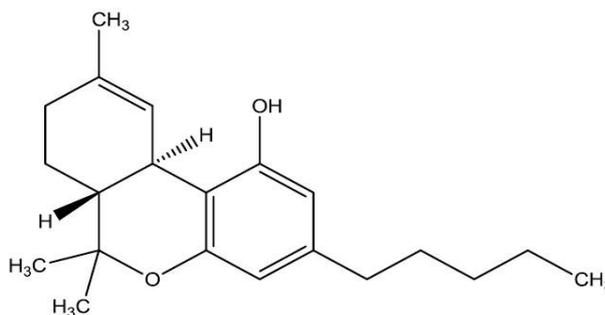
Em geral, uma dose de 200 a 300 mg por dia de CBD quando administrada em uma pessoa por curto período de tempo tem trazido resultados plausíveis, logo, a melhora do paciente, mesmo que não seja significativa, contribui para eficiência do CBD e a sua possível industrialização como medicamento (LAVIOLETTE, Sr.MAYO, 2016; PEDRAZZI, 2014; BRAGATTI, 2015).

Figura 1 Estrutura química do CBD



Fonte: Portal Farmácia

Figura 2 THC



Fonte: Portal saúde

No que diz respeito ao contexto da assistência psiquiátrica, nos últimos 20 anos observaram-se importantes mudanças, principalmente com o deslocamento da atenção centrada nos hospitais psiquiátricos para a comunidade, buscando promover a integralidade do atendimento. Assim, um dos marcos da Reforma Psiquiátrica foi a criação dos serviços de atenção psicossocial. No Brasil, o Centro de Atenção Psicossocial (Caps) é considerado um dos mais importantes serviços de saúde mental substitutivo à internação psiquiátrica. Reestruturado pela portaria 336/2, como principal instrumento de estabelecimento da política de saúde mental, o Caps deve ser entendido como uma estratégia de transformação de assistência que se concretiza na organização de uma ampla rede de cuidados em saúde mental. Quanto aos recursos públicos necessários, a esquizofrenia é considerada o transtorno mental responsável pelo maior número de internações no Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2015).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.

O uso terapêutico do CBD, tem se tornado relevante e eficaz, e com grandes potenciais de sucesso, proporcionando boas expectativas aos pacientes e suas famílias que hoje sofrem com doenças de difícil farmacoterapia.

Desse modo, pesquisas realizadas com o CBD, se justificam pelo fato de que, esse princípio ativo pode salvar vidas de adultos e crianças ao servir como mais um recurso terapêutico no âmbito da saúde pública. Os canabinóides podem, no futuro, ser uma importante opção terapêutica no tratamento de transtornos e sintomas psiquiátricos, no caso em específico aqui a esquizofrenia.

Pode-se observar nessa revisão, que a *Cannabis sativa* apresentou potencial farmacológico para o tratamento da esquizofrenia e que foi igualmente eficaz aos antipsicóticos típicos e atípicos, como o haloperidol e a clozapina, porém com menos efeitos colaterais ou tóxicos significativos, mesmo com altas doses abrem caminhos para a esperança de familiares aflitos sem a resposta terapêutica para as doenças de seus parentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

PISANTI S. et al. Canabidiol: **estado da arte e novos desafios para aplicações terapêuticas**. Farmacologia e Terapêutica, 2017; 133-150. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.041>. Acesso em 10 de abril de 2019.

UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products. **MANUAL FOR USE BY NATIONAL DRUG ANALYSIS LABORATORIES**. Nova York: United Nations Publication, Sales No. E.09.XI.15, 2009.

SMALL, E. Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. *Botanical Review*, v. 81, p. 189-294, 2015.

GONTIJO, É. C. et al. **Canabidiol e suas aplicações terapêuticas**. *Refacer, Ceres*, v. 5, n. 1, p. 1-9, 2016.

ISEGER, T. A.; Bossong, M. G. **A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans**. *Schizophrenia Research, The Netherlands*, v. 162, n. 1-3, p. 153–161, 2015.

VALENÇA, A.; NARDI, A.E.M. Histórico do conceito de esquizofrenia. In: VALENÇA, A.; NARDI, A.E.M. **Esquizofrenia: teoria e clínica**. Porto alegre: Artmed, 2015. Cap. 1.p.17-24.

GIRALDI, A.; CAMPOLIM, S. **Novas abordagens para esquizofrenia**. *Cienc. Cult.* [online]. São Paulo, vol.66, n.2, pp. 6-8, jun. 2014. Disponível em <<http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009>>.

PEDRAZZI, J. F. C.; PEREIRA, A. C. C. I.; GOMES, F.V.; DEL BEL, E. **Perfil antipsicótico do canabidiol**. *Revista Medicina, Ribeirão Preto-SP*, v. 47, n. 2, p. 112–119, 2014. MECHOLAUM, R. et alii. Early phytocannabinoid chemistry to endocanna10.

PAIN, S. **A potted history**. *Nature*, v. 525, p. 10-11, set. 2015.

PAMPLONA, F. A. **Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis?** Cannabis-based medicine : what is it good for? *Revista da Biologia*, v. 13,p. 28–35, 2014.

BALBINO, M. A. **Estudo do comportamento eletroquímico do Δ^9 – tetraidrocannabinol derivatizado** com Fast Blue B. 2014. Tese (Doutorado em Química) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n.º 66, de 18 de Março de 2016 - Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 2016.

OLIVEIRA JUNIOR, Eudes Quintino. Uso Terapêutico da *Cannabis Sativa*. **Revista jusbrasil** online, abril, 2014. Disponível em: <https://eudesquintino>.

jusbrasil.com.br/artigos/129516801/uso-terapeutico-da-cannabis-sativa. Acesso em: 10 jul. de 2017.

VAN BAKEL, H. et al. **The draft genome and transcriptome of Cannabis sativa.** *Genome Biology*, v. 12, n. 102, p. 2-17, 2011.

SAWLER, J. et alii. **The Genetic Structure of Marijuana and Hemp.** *PLoS One*, v. 10, n. 8, p. 1-9, aug. 2015.

UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products. MANUAL FOR USE BY NATIONAL DRUG ANALYSIS LABORATORIES. Nova York: United Nations Publication, Sales No. E.09.XI.15, 2009

USDA. United States Department of Agriculture. Natural Resources Conservation Service. Disponível em: <<http://plants.usda.gov/classification.html>>. Acesso em: 26 jan. 2016.

MATOS RLA, et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. *Rev. Virtual de Química*. 2017; 9(2):786-814. Disponível em: <http://http://rvq.sbq.org.br/imagebank/pdf/MatosNoPrelo.p>. Acesso em 11 de abril de 2019.

ROBSON PJ. **Therapeutic potential of cannabinoid medicines.** *Drug Test Anal.* 2014 Jan-Feb;6(1-2):24-30.

PERNONCINNE, K. V; OLIVEIRA, R.M.M.W. **Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da cannabis sativa**, 2014.

INFARMUSP. vol.1,n.1,2017. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/378217787/Boletim-Informativo-Uso-de-CanabidiolEmDoencas-Neurologicas>.

RADWAN, M. M. et alii. Isolation and Pharmacological Evaluation of Minor Cannabinoids from High-Potency Cannabis sativa. **Journal of Natural Products**, v. 78, p. 1271-1276, 2015.

ELSOHLY, M. A. et alii. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. **Life Sciences**, v. 78, p. 539-548, 2005.

SILVA, Daniele Oliveira Ferreira da, et. al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Ansiedade. **Rev Med Saude Brasilia**, 6(2):255-60, 2017.

OLIVEIRA MT, Paim RSP. **O uso terapêutico de canabinóides em pacientes portadores de doenças crônicas**. In: Congresso de Pesquisa e Extensão da Faculdade da Serra Gaúcha. 2015. p. 825-827.

MUOTRI, A.; **O Mercado Futuro de Cannabis Médico**. São Paulo, 2016. Disponível em: <<http://g1.globo.com/ciencia-e-saude/blog/espiral/autor/alysson-muotri/1.html>> acesso em: 04 set. 2017.

BERLINCK MT. **A dinâmica da psicopatologia: o caso da maconha**. Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental, v. 17, n. 1, p. 11-14, 2014. (Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlpf/v17n1/v17n1a01.pdf>. Acesso em: 09 de abril de 2018).

RUSSO, E. B. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 4, n. 1, p. 245-259, 2008.

AIZPURUA-OLAIZOLA, O. et alii. Identification and quantification of cannabinoids in Cannabis sativa L. plants by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, Leioa, v. 406, p. 7549-7560, 2014.

TODESCHINI, B. H. Perito da Superintendência Regional da Polícia Federal do Rio Grande do Sul, 2012. [Comunicação pessoal].

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n.º 344, de 12 de Maio de 1998 - Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 1998.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. RDC n.º 63, de 17 de Outubro de 2014 - Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Lista de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas Precursoras e Outras sob Controle Especial da Portaria SVS/MS n.º

VIANA, Júlio, **Revista Galileu**, 2017. Disponível em: <<https://revistagalileu.globo.com>>. Acesso em: 07 abr. 2018.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da epilepsia. Retificada em 27 de novembro de 2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro>.

CARDOSO, Simone Rodrigues. **Canabidiol: estado da arte e os caminhos para regulamentação no Brasil**. 2019.

LARANJEIRA, Ronaldo. Maconha: **A diferença entre o remédio e o veneno**. Veja, 2017. Disponível em: <<https://veja.abril.com.br/blog/letra-de-medico/maconha-adiferenca-entre-o-remedio-e-o-veneno/>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

DEVINSKY, O.; FRIEDMAN, D. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. **The newengland journal of medicine**, v. 373, n. September, p. 1048–1058, 2015.

DEVINSKY, O. et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial**. n. DECEMBER, 2015.

JESUS, Antônio Carlos Justo de; FERNANDES, Luis Rodrigues; ELIAS, Paloma Sampaio; SOUZA, André Ricardo Gomes de. Legalização da maconha para fins Medicinais. **Revista do Curso de Direito da Universidade Braz Cubas**, v. 1, n.1, maio, 2017.

RIBEIRO, Adilson. **Anvisa inclui Cannabis Sativa em lista de plantas medicinais**, 2017. Disponível em: <<http://adilsonribeiro.net>>. Acesso em: 01 abr. 2018
ABRACE. **Justiça permite a ABRACE cultivar maconha**. Acesso em: 09 jun. 2018.

ANVISA, Portaria 344/98. 2016. Disponível em: http://www.saude.pi.gov.br/uploads/divisa_document/file/272/Manual_da_Portaria_344_de_12_de_maio_de_1998.pdf. Acesso em: 12 nov. 2017.

FREITAS, A. G. P. LUCENA, Karla Camilla Lins; EDUARDO, Anna Maly de Leão e Neves; ALCÂTARA; Guizelle Aparecida de; PINHEIRO, Guilherme Junio Pinheiro. O uso do canabidiol (CBD) em doenças neurológicas: uma análise da situação no Brasil. **Revista de Iniciação Científica e Extensão REICEn**. 2

CARVALHO, André. **Associações cultivam, distribuem e dão apoio jurídico**, 2017. Disponível em <<https://www.uol/noticias/especiais/maconhamedicinal.htm#associaoes-cultivam-distribuem-e-dao-apoio-juridico>>. Acesso em: 15 abr. 2018.

FRIEDMAN D, French JA, Maccarrone M. Safety, efficacy, and mechanisms of action of cannabinoids in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2019; 18(5). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30910443>.

STAHL, S. M. Psicofarmacologia: **bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014

CHARLSON, FJ, Ferrari, AJ, Santomauro, DF, et al. Epidemiologia global e carga de esquizofrenia: **descobertas do estudo de carga global de doenças de 2016**. *Schizophr Bull* 2018 ; 44: 1195 - 1203

ARAÚJO, A. C.; NETO, F. L. A nova classificação americana para os transtornos mentais o DSM-5. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 67-82, 2014. Disponível em: Acesso em: 02 fev. 2016.

SOUSA, D.; PINHO, L. G.; PEREIRA, A. Qualidade de vida e suporte social em doentes com esquizofrenia. **Revista Psicologia**, Saúde & Doenças, Porto Alegre, v.18, n. 1, p. 91-101, fev., 2017.

BRAZ SARAIVA C, Cerejeira D. **Psiquiatria fundamental**. Lisboa: LIDEL2014.

FIGUEIRA ML, Sampaio D, Afonso P. **Manual de psiquiatria clínica**. Lisboa: LIDEL; 2014.

ASHER L, Fekadu A, Hanlon C. **Global mental health and schizophrenia**. *Curr Opin Psychiatry*. 2018; 31:193–9.

PINHO, L. G. de; PEREIRA, A.; CHAVES, C. Influence of sociodemographic and clinical characteristics on the quality of life of patients with schizophrenia. **Revista da escola de enfermagem da USP**, São Paulo, v. 51, e03244, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S008062342017000100441&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 07 set. 2017.

SOUZA, J.; ALMEIDA, L. Y.; VELOSO, T. M. C., BARBOSA, S. P.; VEDANA, K. G. G. **Estratégia de Saúde da Família**: Recursos Comunitários na Atenção à Saúde Mental. *Acta Paulista de Enfermagem*, 26(6), 2013, p. 594-600.

BRAZ Saraiva C, Cerejeira D. **Psiquiatria fundamental**. Lisboa: LIDEL; 2014.

FIGUEIRA ML, Sampaio D, Afonso P. **Manual de psiquiatria clínica**. Lisboa: LIDEL; 2014.

OLIVEIRA, R. M.; FACINA, P. C. B. R.; SIQUEIRA-JUNIOR, A. C. A realidade do viver com esquizofrenia. **Rev. Bras. Enferm.**, v.65, n. 2, p. 309-316, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reben/v65n2/v65n2a17.pdf>>. Acesso em: 8 jun. 2016.

BUONOCORE, M. et al. Exploring Anxiety in schizophrenia: new light on a hidden figure. **Journal Psychiatry Research**, Nova Iorque, v. 268, n. 1, p. 312-316, mai., 2018.

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM V, 2014)

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (2014). **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais** (5a ed.) Porto Alegre: Artmed.

CASTILLEJOS MC, Martín-Pérez C, Moreno-Küstner B. A systematic review and meta-analysis of the incidence of psychotic disorders: the distribution of rates and the influence of gender, urbanicity, immigration and socio-economic level. *Psychol Med*. 2018;1–15.

HODGINS, S. Aggressive behavior among persons with schizophrenia and those who are developing schizophrenia: Attempting to understand the limited evidence

oncausality. **Journal Schizophrenia bulletin**, Los Angeles, v. 43, n. 5, p. 1021-1026, set.,2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE e Mental Health Foundation 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE 2015.

CURATOLO, E. Esquizofrenia na Infância. In: KONKIEWITZ, E. C. (Org.). Aprendizagem, comportamento e emoções na infância e adolescência: uma visão transdisciplinar. Dourados, MS: **Editores UFGD**, 2013.

SADOCK BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: **behavioral sciences/clinical psychiatry**. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; 2014.

FIGUEIRA ML, Sampaio D, Afonso P. **Manual de psiquiatria clínica**. Lisboa: LIDEL; 2014.

SCHMITZ, A. P.; KREUTZ, O. C.; SUYENAGA, E. S. Antipsicóticos atípicos versus efeito obsogênico sob a óptica da química farmacêutica. **Eletronic Journal ofPharmacy**, v.12,n.3,p.2335,2015.Disponíveem:<<https://revistas.ufg.br/REF/article/view/33714/pdf>>. Acesso em: 22 abr. 2016.

SUN, J. et al. Characterization of Schizophrenia Adverse Drug Interactions through a Network Approach and Drug Classification. **BioMed Research International**, v. 2.013, p. 1-10, 2013. Disponível em: Acesso em: 27 fev. 2016.

MATOS, R. L. A. et al. O Uso do canabidiol no tratamento da epilepsiaa. **RevistaVirtual de Química**, Brasília, v. 9, n. 2, p. 786-814, mar., 2017.

CHAUDHARI, B. et al. Evaluation of treatment adherence in outpatients withschizophrenia. **Journal Industrial Psychiatry**, Nova Iorque, v. 26, n. 2, p. 215-222,dez., 2017.

PIMENTEL, K. G. B. et al. Utilização terapêutica do canabidiol no tratamento da esquizofrenia. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management, Washington DC**, v. 13, n. 1, p. 25-29, mar., 2018.

MARZO, V.; PISCITELLI, F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. **Journal Neurotherapeutics**, Washington DC, v. 12, n. 4, p. 692-698, out., 2015.

STOCKINGS, E. et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: asystematic review of controlled and observational evidence. **Journal Neurosurg Psychiatry**, Los Angeles (Estados Unidos da América), v. 89, n. 7, p. 741-753, mar., 2018.

GURURAJAN, A.;MALONE, D. T. Does cannabidiol have a role in the treatment of schizophrenia? SchizophreniaResearch, Melbourne, p. 1-10, 2016.

RENARD J, 2016. Cannabidiol Counteracts Amphetamine-Induced Neuronal and Behavioral **Sensitization of the Mesolimbic Dopamine Pathway through a Novel mTOR/p70S6 Kinase Signaling Pathway**.

LAVIOLETTE SR. Mayo 2016. **Cannabidiol Counteracts Amphetamine-Induced Neuronal and Behavioral Sensitization of the Mesolimbic Dopamine Pathway through a Novel mTOR/p70S6 Kinase Signaling Pathway**.

BRAGATTI, J. A. O Uso do Canabidiol em Pacientes com Epilepsia. Universidade Federal do Rio grande do Sul. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, 59 (1): 60, jan.-mar. 2015.

BRASIL **Ministério da Saúde**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Centros de Atenção Psicossocial e Unidades de Acolhimento como lugares da atenção psicossocial nos territórios: orientações para elaboração de projetos de construção, v reforma e ampliação de Caps e de UA. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2015.

Normas da ABNT 6023 de 2018.