



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
Campus Baixada Santista
Departamento de Biociências
Curso Graduação em Nutrição

**INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *Cannabis sativa* NO
TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DO COMPORTAMENTO
ALIMENTAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Graduanda:

Beatriz de Freitas Jardim

Orientadora:

Prof^ª Dra. Alessandra Mussi Ribeiro

Santos

2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
Campus Baixada Santista
Departamento de Biociências
Curso Graduação em Nutrição

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *Cannabis sativa* NO
TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DO COMPORTAMENTO
ALIMENTAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado na Universidade Federal de
São Paulo como requisito básico para a
conclusão do Curso de Nutrição.

Graduanda: Beatriz de Freitas Jardim

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra
Mussi Ribeiro

Santos

2021

Ficha catalográfica elaborada por sistema automatizado com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

J
3
7
i
Jardim, Beatriz.
INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DA
Cannabis sativa NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DO
COMPORTAMENTO ALIMENTAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.
. / Beatriz
Jardim; Orientadora Alessandra Ribeiro. --
Santos, 2021.
34 p. ; 30cm

TCC (Graduação - Nutrição) -- Instituto Saúde
e Sociedade, Universidade Federal de São Paulo,
2021.

1. Cannabis Sativa. 2. Anorexia Nervosa.
3. Caquexia. 4. THC . 5. Canabidiol. I.
Ribeiro, Alessandra, Orient. II. Título.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIACOES.....	1
RESUMO.....	2
ABSTRACT.....	3
1. Introdução.....	4
2. Objetivos.....	17
3. Justificativa.....	17
4. Materiais e Métodos.....	18
4.1. Estratégia de busca.....	18
4.3. Critérios de elegibilidade.....	18
5. Resultados.....	18
TABELA DE ARTIGOS INCLUÍDOS NA REVISÃO.....	20
6. Discussão.....	25
7. Conclusão.....	27
8. Limitações do estudo.....	28
9. Referências Bibliográficas.....	29

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

2-AG: 2-Araquidonilglicerol

ABA: Anorexia Baseada em Atividade

AEA: Anandamida

AN: Anorexia Nervosa

BN: Bulimia Nervosa

CACS: Síndrome de Anorexia-Caquexia do Câncer

CBD: Canabidiol

CBG: Cannabigerol

DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais versão 5

ECB: Sistema Endocanabinóide

FDA: Food and Drug Administration

HFD: High Fat Diet

IMC: ndice de Massa Corporal

OMDM-2: (9Z)-N-[1-((R)-4-Hydroxybenzyl)-2-hydroxyethyl]-9-octadecenamide

RWA: Running Wheels Activity

SNC: Sistema Nervoso Central

TAB: Tecido Adiposo Branco

TAM: Tecido Adiposo Marrom

TCA: Transtorno de Compulsão alimentar

TCC: Terapia Cognitivo Comportamental

THC: Tetrahydrocannabinol

TOC: Transtorno Obsessivo Compulsivo

TR: Transtorno Ruminativo

RESUMO

Os transtornos alimentares causam consequências negativas na qualidade de vida de pacientes e seus familiares, afetando predominantemente mulheres adolescentes e jovens adultas. Os transtornos como bulimia, anorexia, pica, transtorno de ruminação e transtorno alimentar restritivo/evitativo estão associados à comorbidades como transtorno bipolar, depressão, ansiedade, transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e transtornos do neurodesenvolvimento. A anorexia também está associada ao câncer, conhecida como síndrome de anorexia-caquexia do câncer (CACS) é um distúrbio grave que promove uma perda de peso contínua e involuntária que não pode ser totalmente revertida através apenas pela terapia nutricional convencional. Os transtornos alimentares contam com tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, neste último com destaque para a Terapia Cognitiva Comportamental (TCC). Estudos prévios têm mostrado que o sistema endocanabinóide está fortemente envolvido no controle do apetite e ingestão alimentar. E, pacientes com transtornos alimentares apresentam alterações na neurotransmissão endocanabinóide. Neste contexto, é plausível supor que a manipulação farmacológica do tônus do sistema endocanabinóide pode ser benéfica para o tratamento de alguns transtornos alimentares. Inclusive o uso da planta cannabis tem potencial farmacológico e terapêutico para o tratamento de transtornos alimentares e suas comorbidades. O objetivo deste estudo foi investigar através de um processo de revisão sistemática o potencial terapêutico da *Cannabis sativa* e seus constituintes para o tratamento dos transtornos do comportamento alimentar. Assim, uma revisão sistemática foi conduzida utilizando as bases de dados Pubmed, Medline e Scielo, e foram encontrados 07 estudos elegíveis. Os artigos revisados mostraram que a cannabis medicinal e constituintes podem ter um importante potencial terapêutico no tratamento da anorexia e CACS, promovendo ganho de peso e aumento do apetite e ainda ajudando na melhora da qualidade de vida, sintomas físicos e emocionais de indivíduos. Entretanto, é importante destacar que há poucos estudos acerca do assunto e mesmo os estudos já publicados apresentam importantes limitações. Assim, mais estudos são necessários para esclarecer se a manipulação farmacológica via neurotransmissão endocanabinóide pode beneficiar pacientes que sofrem com os transtornos alimentares.

Palavras-Chave: *Cannabis Sativa*, Anorexia Nervosa, Caquexia, THC, Canabidiol.

ABSTRACT

Eating disorders have negative consequences on the quality of life of patients and their families, predominantly affecting adolescent and young adult women. Eating disorders, anorexia nervosa, bulimia nervosa, binge eating disorders, avoidant restrictive food intake disorder, pica and rumination disorder, are associated with comorbidities such as bipolar disorder, depression, anxiety, obsessive compulsive disorder (OCD) and neurodevelopmental disorders. Anorexia is also associated with cancer, named as Cancer Anorexia Cachexia Syndrome (CACS), this is a serious disorder that promotes continuous and involuntary weight loss that cannot be reversed by conventional nutritional therapy. There are pharmacological and non-pharmacological treatments to eating disorders, including Cognitive Behavioral Therapy (CBT). Previous studies have shown that the endocannabinoid system is associated with appetite control and food intake. Furthermore, patients with eating disorders show changes in the endocannabinoid neurotransmission. Thus, these data support the idea that pharmacological manipulation of endocannabinoid may be beneficial for the treatment of some eating disorders. The use of *Cannabis* has therapeutic potential for the treatment of eating disorders and their comorbidities. The aim of this study was investigated through a systematic review the therapeutic potential of *Cannabis sativa* and its constituents for the treatment of eating disorders. Systematic revision was conducted using Pubmed, Medline and Scielo database, and 07 eligible studies were found. Results showed that medicinal cannabis and constituents can be a potential therapeutic source to treatment of the anorexia and CACS, promoting weight gain, improved quality of life, physical and emotional symptoms of individuals. However, studies in the field are rare and published articles have limitations. Thus, more studies are needed to elucidate whether pharmacological manipulation of the endocannabinoid neurotransmission could benefit patient with eating disorders.

Keywords: *Cannabis sativa*, Anorexia Nervosa, Cachexia, THC, cannabidiol.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Os transtornos alimentares

Os transtornos alimentares causam consequências negativas na qualidade de vida de pacientes e de seus familiares (van Hoeken & Hoek, 2020 apud Gustafsson et al., 2021). Os transtornos alimentares afetam predominantemente adolescentes e adultos jovens do sexo feminino, sendo sua prevalência média de 1:10 e até de 1:20 na relação homem-mulher (Cordás, 2004, Klein e Walsh, 2004). Por exemplo, a incidência de anorexia nervosa (AN) é de 8 a cada 100 mil mulheres, enquanto para os homens cai para menos de 0,5 para 100 mil indivíduos (Nielsen, 2001). Segundo o *American Psychiatric Association Practice Guidelines* (2000, apud Pinzon, 2004) a prevalência depende da abrangência da definição do transtorno e pode variar entre 1,1% a 4,2% para bulimia nervosa (BN) e 0,5% a 3,7% para AN. Ainda, Russan e Keel (2002) apontam que parece haver uma relação entre gênero e a presença de transtornos do comportamento alimentar em homens, existindo uma possível associação específica entre a homossexualidade e sintomas de AN e BN. Os transtornos alimentares parecem ser mais comuns entre mulheres caucasianas, e em mulheres negras o transtorno mais comum é a BN induzida por laxantes (Striegel-Moore et al., 2003). Cabe ressaltar que estudos sobre pica e o transtorno de ruminação são pouco estudados.

A partir do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (APA, 2014) os transtornos alimentares são anorexia nervosa, bulimia nervosa, transtorno de compulsão alimentar, pica, transtorno de ruminação e transtorno alimentar restritivo/evitativo.

1.1.1. A Anorexia Nervosa (AN)

Anorexia é um termo subjetivo que descreve a redução ou perda de apetite (Bar-Sela et al., 2019). A AN geralmente tem início na adolescência ou adultos jovens, este transtorno é definido através de três características essenciais, sendo elas a restrição persistente da ingestão calórica, o medo intenso de engordar e/ou comportamento persistente que interfere no ganho de peso. O medo pode persistir ou aumentar mesmo se houver diminuição do peso e perturbação na percepção do próprio peso ou forma. Algumas pessoas se sentem acima do peso ideal enquanto outras até reconhecem que estão magras, mas há uma preocupação excessiva com partes específicas do corpo como os glúteos, quadril ou o abdômen, sendo vistos como “gordos

demais”. Essas características influenciam para que o sujeito mantenha um peso corporal abaixo daquele minimamente normal para idade, gênero, trajetória do desenvolvimento e saúde física (APA, 2014).

O início do desenvolvimento deste distúrbio costuma estar relacionado a um evento ou fato estressante. Os fatores de risco podem estar associados a presença de traços obsessivos apresentados na infância, a fatores ambientais devido a tradição e contexto social que estabelecem a magreza como símbolo do ideal, e/ou também a fatores genéticos e fisiológicos, há evidências que mostram um maior fator de risco para AN e BN entre parentes biológicos de primeiro grau (APA, 2014).

Visto que o peso considerado normal difere de acordo com diversas características de um indivíduo, algumas medidas úteis para julgar um peso significativamente baixo são o Índice de Massa Corporal (IMC), o histórico clínico e a presença de alterações fisiológicas. Além disso, em crianças é interessante determinar um percentil de IMC por idade (APA, 2014).

O indivíduo anoréxico realiza medições obsessivas do seu peso e também analisa frequentemente sua imagem olhando no espelho o tamanho do seu corpo. Apesar de algumas vezes reconhecerem a magreza excessiva, costumam não assumir as complicações causadas pelo seu estado de desnutrição. O indivíduo com anorexia pode apresentar alterações severas hematológicas, bioquímicas, endócrinas e eletrocardiográficas, assim como perda de massa óssea, encefalopatia metabólica, gasto calórico em repouso, amenorreia, retardo da menarca, constipação intestinal, dor abdominal, sensibilidade ao frio, letargia e excitação excessiva (APA, 2014). Ainda, a atividade física é importante para a compreensão da anorexia humana (Epling et al., 1983). Os pacientes com AN apresentam hiperatividade (Slade, 1973 apud Epling et al., 1983) e conforme descrito por Crisp (1965, apud Epling et al., 1983), os pacientes costumam ficar inquietos, dormir mal, acordar cedo e acordar no meio da noite.

1.1.2. *A Bulimia Nervosa (BN)*

Como já mencionado anteriormente, a BN afeta principalmente mulheres, sendo caracterizada por episódios recorrentes de compulsão alimentar, comportamentos compensatórios inapropriados recorrentes com finalidade de impedir o ganho de peso, e também autoavaliação indevidamente influenciada pelo peso e forma corporal. Assim como a AN, a BN geralmente tem início na adolescência ou no princípio da idade adulta, e os

indivíduos bulímicos podem também desenvolver a AN, podendo também ocorrer alternância entre os dois transtornos (APA, 2014).

Geralmente os episódios de BN são influenciados por situações gatilhos como estresse, restrições dietéticas, emoções negativas em relação ao peso e forma do corpo e aos alimentos, tédio e afeto negativo. Os episódios de compulsão alimentar definem-se pela ingestão, em um período de tempo determinado, de uma quantidade maior de alimento do que a maioria dos indivíduos consumiriam no mesmo período de tempo e em circunstâncias semelhantes, acompanhada por uma sensação de falta de controle ou até mesmo planejada, em alguns casos. O contexto da ingestão deve ser avaliado para definir se há excesso ou não (APA, 2014).

No geral, o tipo de alimento consumido durante os episódios de compulsão alimentar não é específico, refere-se mais a quantidade do que a qualidade ou fonte do alimento. Entretanto, é comum que alimentos que normalmente são evitados pelo indivíduo sejam consumidos num episódio compulsivo. Geralmente ocorrem em segredo ou da forma mais discreta possível e se encerram quando o bulímico se encontra desconfortável ou até mesmo dolorosamente cheio (APA, 2014).

Os comportamentos purgativos ou purgação, caracterizados pelo uso recorrente de comportamentos compensatórios inapropriados para impedir o ganho de peso variam desde o consumo de laxantes e diuréticos, jejuns longos de um dia ou mais, exercícios físicos extenuantes e contextos inapropriados, até mesmo em caso de indivíduos diabéticos pode ocorrer a diminuição da administração da dose de insulina a fim de reduzir a metabolização dos alimentos consumidos nos episódios de compulsão. O comportamento compensatório mais comum é o vômito, cujos efeitos incluem alívio do desconforto físico e redução do medo de ganhar peso. Devido à prática constante de induzir vômito, os indivíduos com BN geralmente se tornam peritos na indução e adquirem a capacidade de vomitar quando querem. Há consequências da constante indução de vômitos, incluindo: desbalanço eletrolítico, alcalose metabólica devido à perda de ácido gástrico, acidose metabólica causada pelo uso de laxantes e diuréticos e níveis ligeiramente elevados de amilase sérica. Diante disso, inspeções bucais podem revelar perda do esmalte dentário, dentes lascados, desgastados e corroídos, maior frequência de cáries e hipertrofia das glândulas parótidas (APA, 2014).

Por fim, contribuem para o desenvolvimento do transtorno fatores como preocupações

com o peso, baixa autoestima, sintomas depressivos e transtornos de ansiedade. A BN também pode ser induzida por fatores relacionados à internalização de um ideal corporal magro, sofrimento de abuso sexual na infância, fatores genéticos e fisiológicos como obesidade infantil, maturação puberal precoce, e também vulnerabilidade genética e, por fim, modificadores do curso do transtorno, como as comorbidades psiquiátricas (APA, 2014).

1.1.3. *O Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA)*

O TCA está relacionado ao sobrepeso e à obesidade, também frequente em adolescentes, especificamente em universitários, a principal característica deste transtorno é a presença de eventos recorrentes de compulsão alimentar definidos pela ingestão exagerada de alimento superando a quantidade que seria consumida no mesmo período de tempo e em situação semelhante, com ocorrência de em média, pelo menos uma vez por semana, durante três meses. A análise do contexto de ingestão é de grande importância para avaliar se é excessiva ou não. Geralmente é acompanhada por uma sensação de falta de controle, como a incapacidade de evitar ou parar de comer, um padrão generalizado de ingestão descontrolada ou pode até mesmo ser planejada. O tipo de alimento consumido varia de pessoa para pessoa ou até mesmo conforme o contexto de um mesmo indivíduo, mas não parece que exista uma fissura por um nutriente específico (APA, 2014).

O TCA é caracterizado por um sofrimento marcante, comer mais rapidamente que o normal, comer até se sentir fisicamente desconfortável, ingerir grandes quantidades de alimento sem estar com sensação física de fome, comer sozinho por vergonha do que se come ou sentir desgosto de si mesmo, sentir-se deprimido ou culpado após o episódio. Geralmente ocorre em segredo ou da forma mais discreta possível, devido a vergonha sentida por quem sofre do transtorno (APA, 2014).

O TCA tem fatores de risco genéticos e fisiológicos, mostrando ser mais comum quando há casos na família e está relacionado ao desenvolvimento de baixo desempenho de papéis sociais, déficit na qualidade de vida e prejuízo na satisfação com a vida relacionada à saúde. Este transtorno apresenta maior morbidade e mortalidade, e maior utilização dos serviços de saúde, além de estar associado a um maior risco de ganho de peso e desenvolvimento de obesidade (APA, 2014).

1.1.4. *A Pica*

A pica consiste essencialmente na ingestão de uma ou mais substâncias não nutritivas e não alimentares como por exemplo papel, sabão, tecido, cabelo, giz, talco, tinta, cola, metal, detergente e terra. A ingestão deve ocorrer por pelo menos um mês, sendo grave o suficiente para receber atenção clínica e é preciso que seja inapropriada ao estágio de desenvolvimento e não parte de uma prática culturalmente aceita. Geralmente, casos de pica não incluem aversão a alimentos em geral. A idade mínima de 2 anos é considerada para o seu diagnóstico. A ingestão de substâncias não nutritivas e não alimentares pode estar associada a outros transtornos mentais como deficiência intelectual e transtorno do espectro autista. Quando esse comportamento alimentar ocorre exclusivamente no contexto de outro transtorno mental, o diagnóstico de pica deve ser feito apenas se o comportamento for grave o suficiente a ponto de demandar atenção clínica adicional (APA, 2014).

Na Pica sua manifestação inicial pode iniciar na infância, adolescência ou idade adulta, sendo a manifestação quando criança a mais comumente encontrada. Esse comportamento alimentar pode se manifestar durante a gestação, quando é comum o aparecimento de fissuras alimentares específicas. No transcorrer do transtorno pode haver emergências médicas como obstrução intestinal, perda aguda de peso, intoxicação, podendo afetar o funcionamento físico e potencialmente ser fatal dependendo da substância ingerida. Os fatores de risco para pica incluem negligência, falta de supervisão e atraso no desenvolvimento (APA, 2014).

1.1.5. *O Transtorno de Ruminação (TR)*

O TR tem uma característica essencial que consiste em regurgitação repetida de um alimento antecipadamente engolido que já pode estar parcialmente digerido, trazido à boca sem náusea aparente, ânsia de vômito ou repugnância. O alimento é remastigado e então ejetado ou novamente deglutido. Para ser diagnosticado este comportamento deve persistir por no mínimo um mês e seus sintomas podem acontecer junto com outro transtorno mental como déficit intelectual ou transtorno do neurodesenvolvimento (APA, 2014).

A manifestação inicial do TR geralmente ocorre entre os 3 a 12 meses, também podendo acontecer na infância, adolescência ou idade adulta. Em lactentes, o TR pode ser

potencialmente fatal e o comportamento de regurgitação e ruminação parece ter uma função calmante e estimulante, assim como outros comportamentos motores estereotipados (APA, 2014).

Os principais fatores de risco do TR incluem estímulos estressantes, falta de estimulação, negligência e problemas familiares como conflito na relação entre pais e filhos. Pode causar desnutrição relacionada ao prejuízo no crescimento e ser potencialmente negativo durante o desenvolvimento principalmente acerca dos processos cognitivos como aprendizagem/memória. As relações sociais podem ser afetadas em indivíduos mais velhos, fazendo com que se restrinja propositalmente a ingestão alimentar devido ao aspecto socialmente indesejável da regurgitação, assim, podendo levar a uma perda ponderal ou baixo peso (APA, 2014).

1.1.6. *O Transtorno alimentar restritivo/evitativo*

O principal comportamento observado no transtorno alimentar restritivo/evitativo é a fuga/esquiva ou restrição da ingestão de alimentos reconhecida pela frustração do indivíduo em não conseguir satisfazer as necessidades nutricionais ou ingestão energética insuficiente, por meio da ingestão oral de alimentos associada a perda de peso, deficiência nutricional, dependência de alimentação enteral ou suplementos nutricionais orais ou interferência marcante no funcionamento psicossocial. A desnutrição causada por este transtorno pode ser fatal, principalmente em lactentes. A ingestão restritiva não inclui evitação ou restrição da ingestão alimentar em virtude da indisponibilidade de alimento ou práticas culturais, nem comportamentos naturais do desenvolvimento (APA, 2014).

A evitação ou restrição alimentar podem se basear em características da qualidade do alimento, como sensibilidade extrema aos aspectos sensoriais como cor, odor, textura, temperatura ou paladar, podendo também representar uma resposta negativa a uma experiência aversiva. É mais comumente desenvolvida na fase de lactente e primeira infância, podendo persistir na idade adulta, enquanto a evitação relacionada a experiências aversivas pode aparecer em qualquer fase da vida (APA, 2014).

Os principais fatores de risco envolvem comorbidades como os transtornos de ansiedade, transtorno do espectro autista, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno de déficit de atenção, ansiedade familiar, história de condições gastrointestinais complicadas, doença de

refluxo gastroesofágico e vômito (APA, 2014).

1.2. Síndrome de Anorexia-Caquexia do Câncer (CACS)

A Síndrome de Anorexia-Caquexia do Câncer (CACS) é um distúrbio grave que promove uma perda de peso contínua e involuntária que não pode ser totalmente revertido através apenas pela terapia nutricional convencional (Navarro, Schraner & Riedger, 2020). É um sintoma comum no câncer, associada inicialmente ao processo natural da doença ou ao crescimento tumoral e presença de metástases (Silva, 2005). Caracterizada por perda de apetite, massa muscular esquelética e tecido adiposo, a CACS pode ser categorizada como sendo devido a motivos centrais ou periféricos, e nos dois casos há uma série de causas secundárias resultantes da quimioterapia. A CACS é a causa mais comum de morte no câncer. A inflamação sistêmica, resistência à insulina e aumento do gasto energético também estão associados à CACS (Ezeoke & Morley, 2015; Nelson, Walsh & Sheeran, 1994; Navarro, Schraner & Riedger, 2020; Sadeghi et al., 2018).

A AN é um fenômeno biopsicossocial e a decisão de comer é um processo complexo. A ingestão alimentar deficiente ocorre no câncer é decorrente de efeitos do tumor ou por causas mecânicas, levando à uma inanição progressiva; diferente da desnutrição, que é caracterizada pela preferência de mobilização de gordura poupando o músculo esquelético, na CACS há mobilização igual dos dois tecidos (Waitzberg, 2002; Morley, 2002; Argilés et al., 2003; Body, 1999; Nutritional, 2004; Van Halteren, 2003 apud Silva, 2005).

1.3. Comorbidades relacionadas aos transtornos alimentares

Segundo a APA (2013) na AN pode ocorrer comorbidades como transtorno bipolar, depressão, ansiedade, Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), e geralmente é observado principalmente em indivíduos com o quadro restritivo da anorexia e transtorno por uso de álcool e outras substâncias mais prevalente entre os casos de compulsão alimentar purgativa. O risco de suicídio é elevado na AN, com taxas de 12 para cada 100.000 indivíduos por ano, o que deve estar associado a ocorrência de comorbidades. É comum que indivíduos com BN apresentem pelo menos um outro transtorno psiquiátrico, sendo mais frequente transtorno de humor (Transtorno bipolar e depressivo). Entre outras comorbidades, observa-se na BN sintomas de

ansiedade, transtornos de ansiedade, prevalência do uso de álcool ou estimulantes e transtorno da personalidade *borderline*. O risco de suicídio também é alto na BN. As comorbidades associadas ao TCA incluem transtornos bipolares, transtornos depressivos, transtornos de ansiedade e transtornos por uso de substâncias de abuso, porém em menor prevalência do que na AN e BN. Entre os transtornos mais comumente comórbidos com a pica encontram-se o transtorno do espectro autista, deficiência intelectual e em menor grau, transtorno alimentar restritivo, esquizofrenia, TOC, tricotilomania e transtorno de escoriação. O transtorno de ruminação pode ocorrer concomitante como transtorno de ansiedade generalizada. Por fim, as comorbidades mais comumente observadas no transtorno alimentar restritivo são transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo compulsivo e transtornos do neurodesenvolvimento.

1.4. Os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos

Contribuindo em mais da metade de todos os ensaios clínicos randomizados, a terapia familiar é o tratamento mais estudado para a AN (Wilson, Grilo & Vitousek, 2007). O tratamento utilizado é o método Maudsley, em que os pais tomam total controle da situação, e após receber um treinamento vão encontrando os meios mais eficazes de fazê-lo, por exemplo controlando a alimentação e peso do(s) filho(s) anoréxico(s), e conforme ocorra a melhora do quadro este controle vai diminuindo até criar uma autonomia adequada à sua idade do paciente, o que está explicitamente ligado à resolução do transtorno alimentar (Wilson, Grilo & Vitousek, 2007). A duração dos sintomas da AN é um forte preditor da resposta à terapia familiar (Russel et al., 1987, apud Wilson et al. 2007). O método Maudsley especifica que os todos os membros da família estejam juntos durante a sessão, porém ensaios controlados randomizados onde o indivíduo anoréxico é atendido em sessões diferentes dos seus pais apontaram que há uma tendência favorecendo esse formato, alcançando significância para o subconjunto de famílias com classificação elevada na expressão de emoções negativas (Eisler et al., 2000, apud Wilson et al. 2007).

A terapia cognitiva comportamental (TCC) envolve os pacientes com o transtorno alimentar como colaboradores ativos e busca aumentar a motivação para a mudança (Vitousek, Watson & Wilson, 1998). A TCC e a psicoterapia de maneira geral têm como objetivos aumentar o envolvimento e a persistência no tratamento (Wilson, Grilo & Vitousek, 2007).

Quanto aos tratamentos farmacológicos, Attia et al. (2019) realizaram, até o momento, o maior ensaio clínico com a olanzapina em comparação com placebo no tratamento da AN. Os principais resultados desse estudo indicam que os pacientes medicados com olanzapina ganharam, em média, 0,259 pontos de IMC por mês, mostrando que este fármaco favorece o ganho de peso. Entretanto, o estudo não detectou um efeito terapêutico da olanzapina em comparação com o placebo em relação às características psicológicas da AN, como por exemplo, a obsessão. Ainda, o tratamento da AN com relamorelina, agonista da grelina, mostrou uma boa tolerabilidade e também houve uma tendência ao ganho de peso após 4 semanas de tratamento, principalmente pelo efeito de diminuir o tempo de esvaziamento gástrico (Fazeli et al., 2018).

Para a BN, a TCC é também o tratamento mais estudado, sendo baseado seu método em estimular a motivação para que o paciente mude a situação, com a adoção de uma dieta regular e um padrão flexível de alimentação, associando a diminuição de preocupação excessiva com o peso e imagem corporal, além de prevenir as recaídas (Wilson, Grilo & Vitousek, 2007). A TCC tem se mostrado mais eficiente do que o tratamento com antidepressivos, muitas vezes cessando completamente os comportamentos de compulsão alimentar e compensatórios (Wilson, Grilo & Vitousek, 2007).

A psicoterapia interpessoal, inicialmente desenvolvida para o tratamento da depressão, tem sido adaptada para o tratamento da BN (Fairburn et al., 1993 apud Wilson, Grilo & Vitousek, 2007), e seu método consiste em se concentrar diretamente nos sintomas do transtorno (Wilson, Grilo & Vitousek, 2007).

No tratamento da BN, parece haver uma maior variedade de fármacos disponíveis quando comparado a AN, por exemplo a fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, sertralina, amitriptilina, imipramina, desipramina, trazodona, fenelzina e topiramato são utilizadas no seu tratamento (Crow, 2019).

Utiliza-se também a TCC para o tratamento da TCA, e os estudos mostram que esta terapia traz reduções substanciais na compulsão alimentar e na maioria dos problemas associados, exceto para perda de peso (Wilfley et al., 1993, apud Wilson, Grilo & Vitousek, 2007). Esse tratamento é associado a altas taxas de conclusão de tratamento, além da remissão do comportamento compulsivo em 50% dos pacientes e amplas melhoras no quadro depressivo

(Wilson, Grilo & Vitousek, 2007). Assim como no tratamento da BN, a psicoterapia interpessoal também demonstrou ter eficiência no curto e longo prazo, essencialmente idênticos aos da TCC (Wilfley et al., 1993, 2002).

Entre os tratamentos farmacológicos para a compulsão alimentar encontram-se também a fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, sertralina, duloxetina, bupropiona, lamotrigina, topiramato, zonisamida e lisdexanfetamina. Sendo que o tratamento farmacológico foi inicialmente espelhado no tratamento da BN, o que explica a semelhança dos medicamentos utilizados (Crow, 2019).

O tratamento mais eficiente para resolver a CACS é curar o câncer, entretanto, essa saída se torna mais difícil para pacientes com câncer avançado; portanto, outra opção é aumentar a ingestão oral e inibir as perdas musculares e lipídicas por meio de tratamentos farmacológicos (Inui, 2002, apud Cardona, 2006). Pacientes com CACS devem receber avaliação detalhada e monitoramento frequente, suporte nutricional vigoroso, tratamento anti-inflamatório, tratamento de sintomas gastrointestinais secundários e outras causas para diminuição da ingestão oral, bem como avaliação de opções antineoplásicas para reduzir o impulso catabólico do câncer (Radbruch et al., 2010, apud Suzuki et al., 2013). Drogas progestacionais, canabinóides e ciproheptadina são usados na clínica como estimulantes de apetite da síndrome de anorexia e caquexia induzida por câncer (Inui, 2002 apud Suzuki et al., 2013).

1.5. O sistema endocanabinóide e a ingestão alimentar

O sistema endocanabinóide (ECB) é um sistema endógeno modulatório do sistema nervoso central (SNC) e possui dois receptores principais, o CB1 e o CB2, seus principais ligantes endógenos são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Monteleone et al., 2005). Os receptores CB1 são expressos principalmente em neurônios pré-sinápticos GABAérgicos e glutamatérgicos no SNC e sua sinalização está envolvida em processos de motivação, cognição e reatividade de estresse, enquanto os receptores CB2 são expressos em células imunológicas periféricas, presentes no baço em maior densidade, embora sua expressão também ocorra no SNC (Varlow et al., 2020).

Por ser um importante modulador do processo de recompensa hedônico e outros processos de recompensa relacionados a motivação e aprendizagem, alterações ocorridas nesses

processos podem levar ao desenvolvimento de vários transtornos neuropsiquiátricos (Friemel et al., 2014). O sistema ECB é implicado em várias doenças como o transtorno de estresse pós-traumático, esquizofrenia, transtornos alimentares, epilepsia do lobo temporal e doenças neurodegenerativas como o mal de Alzheimer e doença de Parkinson (Varlow et al., 2020).

Evidências apontam que os níveis cerebrais de AEA e 2-AG encontram-se alterados durante os estados de jejum e alimentação, implicando um papel do sistema ECB no controle do apetite (Brierley et al., 2016). Os resultados de um estudo pré-clínico de Méndez-Díaz et al. (2010) mostraram que ratos consomem mais comida quando estão sob o efeito de agonistas endocanabinóides (anandamida e oleamida), além de desenvolver uma forte preferência condicionada por lugar, enquanto os ratos sob efeito de um inibidor do receptor CB1 (AM251) passaram menos tempo ou até mesmo evitaram o lugar associado à disponibilidade de alimento, sustentando a ideia de que os ECBs fortalecem a valência da emoção associada a ingestão alimentar. O antagonista do receptor CB1, o SR141716, foi licenciado como um tratamento anti-obesidade na Europa em 2006, entretanto, foi retirado 2 anos depois devido aos seus efeitos aversivos como depressão e suicídio (Derosa & Mafioli, 2012 apud Brierley et al., 2016).

Se por um lado o envolvimento do sistema ECB nos mecanismos de prazer e recompensa hedônica podem explicar a ingestão de alimentos palatáveis (Kirkham, 2009 apud Friemel et al., 2014). Por outro lado, a inibição do receptor CB1 está associada a diminuição desse consumo e as respostas orais de sensibilidade gustatória (Friemel et al., 2014), e conseqüentemente seu estímulo pode facilitar os processos de apetite e motivação (Weltens et al., 2019). Tanto os endocanabinóides quanto os agonistas exógenos estimulam a ingestão alimentar através de diversos mecanismos de controle da ingestão (Monteleone et al., 2005). Indivíduos com transtorno alimentar apresentam mudanças significativas na expressão do receptor CB1, indicando que há um impacto do ECB em comportamentos impulsivos (Schroeder et al., 2012).

O estudo de Gómez et al. (2002) sugere que a administração sistêmica de agentes canabinóides, tanto agonistas quanto antagonistas, afetam a ingestão de alimentos predominantemente pelo envolvimento de receptores CB1 periféricos localizados em terminais sensoriais sensíveis a capsaicina, e que a anandamida intestinal é um sinal relevante para a regulação da alimentação. Yagin et al. (2020) observaram relações entre anandamida e 2-araquidonilglicerol com o IMC e a composição corporal, apresentando uma forte associação

dos endocanabinóides aos índices antropométricos, além de uma associação da anandamida e 2-araquidonilglicerol e a concentração sérica de leptina.

A leptina é um hormônio envolvido na modulação do peso corporal a longo prazo e do balanço energético. Neurônios hipotalâmicos do ECB têm sido sugeridos como parte de um circuito neural regulado pela leptina (Di Marzo, 2001). Este hormônio mostra desempenhar um papel importante na patogênese e/ou manutenção do comportamento alimentar que é alterado nos transtornos alimentares (Halmi, 2002 apud Monteleone et al., 2005), portanto é possível que o sistema ECB esteja envolvido na psicopatologia desses transtornos (Monteleone et al., 2005). O estudo de Monteleone et al. (2005) reportou níveis plasmáticos de anandamida aumentados em mulheres com anorexia restritiva e baixo peso, assim como em pacientes com sobrepeso/obesas com TCA, mas não encontrou mudanças dos níveis plasmáticos de 2-araquidonilglicerol. Evidências sugerem que o sistema ECB está envolvido no desenvolvimento de AN (Verty et al., 2011). Já em pacientes com BN, os níveis circulantes dos dois endocanabinóides não se alteraram. Frieling et al. (2009) observaram níveis aumentados de mRNA do receptor CB1 em mulheres com AN e BN, enquanto que não foram observadas alterações na expressão de mRNA do receptor CB2. Apesar do estudo ter utilizado uma amostra pequena de indivíduos e ser necessário a realização de mais estudos para elucidar esses dados, os resultados apoiam a hipótese de que a sinalização do ECB está prejudicada em indivíduos com transtornos alimentares.

Esses dados sustentam a ideia de que a manipulação farmacológica do tônus endocanabinóide pode ser benéfico para o tratamento de alguns transtornos alimentares.

1.6. O uso de *Cannabis* como fármaco

O Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), o principal componente psicoativo da planta *Cannabis sativa*, atua como um agonista parcial dos receptores endocanabinóides CB1 e CB2 (Grotenhermen, 2005 apud Martin-Santos et al., 2012) e seu uso mostra um potencial farmacológico (Mechoulam & Hanus, 2002), assim como o canabidiol (CBD), outro constituinte, também apresenta diversas propriedades farmacológicas (Mechoulam & Hanus, 2002). Os principais efeitos farmacológicos dos canabinóides exógenos estão relacionados ao SNC, como efeito analgésico, controle de espasmos musculares, tratamento de glaucoma,

broncodilatador e anticonvulsivo, por outro lado, pode ser acompanhado de efeitos adversos como euforia, depressão, alterações na cognição e memória, efeito sedativo e entre outros (Iversen, 2003; Hill et al., 1974; Brooks, 2002; Baker et al., 2000; Hepler et al., 1971; Tashkin et al., 1976; Cunha et al., 1980; Carlini & Cunha, 1980; Hall & Solowij, 1998 apud Honório et al., 2006).

Crippa et al. (2010) reportaram que enquanto doses altas de $\Delta 9$ -THC podem produzir reações ansiogênicas, doses baixas e controladas da substância podem gerar efeitos ansiolíticos, indicando um efeito bifásico. O CBD também tem propriedades ansiolíticas e estes efeitos estão associados a atuação em nas áreas límbicas e paralímbicas do cérebro (Crippa et al., 2004; Fusar-Poli et al., 2009 apud Crippa et al. 2010). Além disso, o CBD mostra propriedades antidepressivas e antipsicóticas (García-Gutiérrez et al., 2020). Quando coadministrados, o CBD é capaz de reduzir a ansiedade e paranoia sintomáticas do uso de $\Delta 9$ -THC (Karniol et al, 1974; Dalton et al, 1976; Zuardi et al, 1982 apud Bhattacharyya et al., 2009). Outro fitocanabinóide, o Cannabigerol (CBG), mostra um potencial terapêutico na regulação do apetite, sem os efeitos psicoativos causados por medicamentos à base de THC (Brierley et al., 2016).

1.7. Uso terapêutico da *Cannabis* no tratamento de transtornos alimentares

Mann et al. (2014) examinaram a prevalência e os potenciais fatores de risco associados ao abuso de substâncias em grupo de adolescentes com transtornos alimentares, e observaram que 27,9% dos 290 adolescentes participantes faziam uso de substâncias ilícitas. Depois do álcool, a *cannabis* foi a substância mais comumente consumida, e os indivíduos com transtornos alimentares têm expectativas de que o uso de cannabis melhore os sintomas cognitivos, afetivos e comportamentais dos transtornos alimentares (Scharmer et al., 2020). Inclusive evidências apontam que o consumo de cannabis de forma recreacional aumenta o desejo por alimentos de alto valor calórico (Weltens et al., 2019).

O Dronabinol (Marinol® ou Sydros®), forma sintética do THC, foi testado em pacientes com AN relacionada à AIDS e levou a um aumento no apetite, e diminuição da náusea e da alteração de humor, se mostrando um tratamento eficiente para esses indivíduos (Beal et al., 1995). O THC também mostrou ser potencialmente terapêutico para pacientes com

AN decorrente do câncer em estágio avançado (Nelson et al., 1994). O dronabinol é, inclusive, comercializado para o controle de náuseas e estímulo do apetite nos casos dessas patologias (Honório et al., 2006). Andries et al. (2013) mostraram que o tratamento com dronabinol por quatro semanas aumentou o ganho de peso de mulheres com AN grave e duradoura, e este aumento foi acompanhado de alterações comportamentais positivas.

Um estudo demonstrou que a cannabis fumada e vaporizada eleva as concentrações sanguíneas de hormônios metabólicos e apetitivos em voluntários, além disso após a ingestão de alimento (brownie) ocorreu um embotamento do pico de insulina secundário (Farokhnia, 2020).

Levando em consideração os fatos apresentados, parece viável que o uso de fitoquímicos advindos da cannabis tem um potencial terapêutico para o tratamento de transtornos alimentares, apesar da escassez de estudos (Viveros et al., 2011). Devido ao seu potencial efeito ansiolítico, antidepressivo e antipsicótico (Crippa et al., 2004; García-Gutiérrez et al., 2020) é possível que a cannabis tenha também efeitos positivos sobre as comorbidades relacionadas aos transtornos alimentares.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi investigar através de uma revisão sistemática o potencial terapêutico da *Cannabis sativa* e seus constituintes para o tratamento dos transtornos do comportamento alimentar.

3. JUSTIFICATIVA

A incidência de transtornos alimentares tem crescido nas últimas décadas, e a uma escassez de alternativas terapêuticas para o seu tratamento. Devido aos tratamentos farmacológicos para os transtornos alimentares, principalmente a AN, serem limitados e ainda levarem a efeitos adversos graves, é importante a busca por outras intervenções terapêuticas como o uso da cannabis, seus constituintes fitoquímicos e canabinóides sintéticos, cujos efeitos podem ser benéficos no tratamento dos sintomas desses transtornos com menos efeitos adversos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Estratégia de busca

O presente estudo trata-se de uma Revisão Sistemática da Literatura (RSL). A busca dos artigos foi realizada nos bancos de dados PubMed (National Library of Medicine, s.d.a.), Scielo e MedLine utilizando os termos “*Cannabis AND eating disorder*”, “*Cannabis AND anorexia*”, “*Cannabis AND bulimia*” e “*Cannabis AND binge-eating disorder*” “*Endocannabinoid System AND food intake*”, considerando apenas resultados em português e inglês. Os bancos de dados foram consultados pela última vez em 15/7/2021.

4.2. Critério de elegibilidade

Os critérios utilizados para seleção de estudos foram: (a) idioma (português, inglês), (b) ano de publicação (de 2000 a 2021), (c) artigos originais e artigos que relacionavam o uso da *Cannabis sativa* e seus derivados (canabinóides naturais e sintéticos), (d) tratamento de transtornos alimentares e (e) estudos experimentais em humanos e não humanos.

Os critérios de exclusão foram: (a) artigos duplicados ou triados nas bases de dados, (b) artigos de revisão, (d) tratamento de transtornos alimentares, estudos realizados em indivíduos saudáveis e (e) artigos não disponíveis no formato completo.

5. RESULTADOS

5.1. Seleção dos Estudos

Primeiramente, a pesquisa nas bases de dados mostrou 712 artigos relacionados com os termos usados (Pubmed = 709, Scielo = 2 e Medline = 1). A partir da aplicação dos critérios de elegibilidade foram excluídos 705 artigos (triados = 1, revisões = 524, incompletos = 20, em outro idioma = 43, inconsistentes com o tema = 117), e então restaram 7 artigos selecionados para este estudo. Depois da leitura na íntegra dos artigos os 07 manuscritos foram incluídos nesta revisão. A figura 1 mostra o diagrama completo do design para a seleção dos artigos.

Figura 1. Fluxograma PRISMA da estratégia de busca.

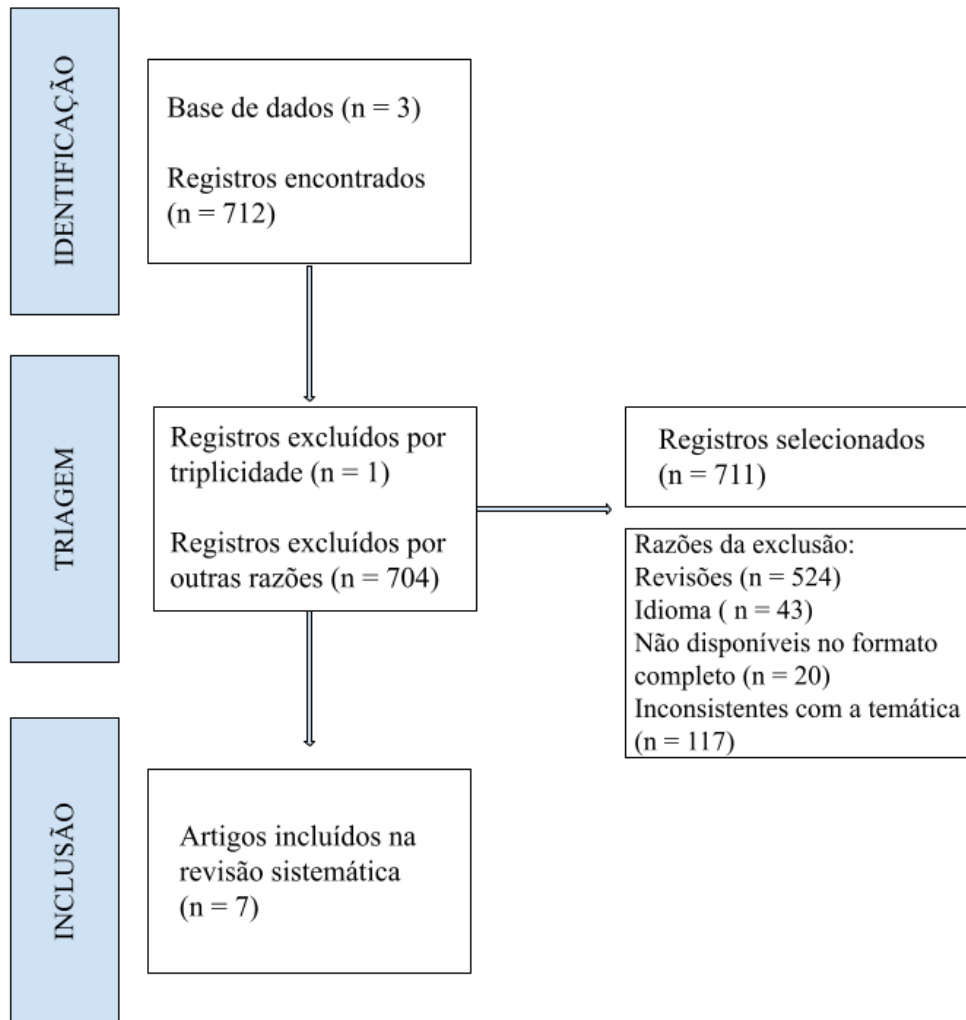


Tabela 1. Características dos artigos incluídos na revisão.

Artigo	Tipo de pesquisa	País	Objetivos	População de estudo	Canabinóides utilizados	Resultados Principais
#1 Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Florian Strasser, Diana Luftner, Kurt Possinger, Gernot Ernst, Thomas Ruhstaller, Winfried Meissner, You-Dschun Ko, Martin Schnelle, Marcus Reif, Thomas Cerny (2006)	Ensaio clínico	Alemanha	Comparar os efeitos do extrato de cannabis (CE), delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e placebo (PL) no apetite e na qualidade de vida em pacientes com síndrome de anorexia-caquexia relacionada ao câncer.	Adultos diagnosticados com câncer incurável; Perda de peso > 5% nos últimos 6 meses	EC e THC	O aumento do apetite foi relatado por 73%, 58% e 69% dos pacientes que receberam CE, THC ou PL, respectivamente. Um conselho de revisão de dados independente recomendou o término do recrutamento devido a diferenças insuficientes entre os braços de estudo.
#2 David Y. Lewis and Ros R. Brett (2010)	Experimental em laboratório	Reino Unido	Descrever o desenvolvimento da anorexia baseada em atividade para camundongos C57/BL6 e investigar os efeitos do Δ 9-THC e o inibidor de captação de endocanabinóide (OMDM-2) neste modelo.	Camundongos macho C57/BL6 (12 a 14 semanas) Peso 22-29 g	THC	O Δ 9-THC diminuiu a sobrevivência nos animais ABA, mas aumentou a alimentação nos sobreviventes. OMDM-2 aumentou a ingestão de alimentos, mas não o suficiente para reverter a perda de peso.

#3	Aaron N. A. Verty, Megan J. Evetts, Geraldine J. Crouch, Iain S. McGregor, Aneta Stefanidis, Brian J. Oldfield (2011)	Experimental em laboratório	Austrália	Explorar o potencial do sistema endocanabinoide de reverter a perda de peso em um modelo de roedor com anorexia baseada em atividade através de tratamento com delta-9-tetrahydrocannabinol.	-Camundongos fêmeas Sprague-Dawley -Peso entre 200-220g;	THC	O tratamento com THC (0,5 e 2,0 mg/kg/dia) estimulou transitoriamente a ingestão de ração com um efeito moderado no RWA. O THC reduziu a perda de peso corporal e alterou os marcadores da termogênese no BAT e do metabolismo lipídico no WAT em direções consistentes com gasto energético reduzido e lipólise. O THC combinado com HFD produziu um aumento transitório na ingestão de alimentos, redução no RWA, atenuação da perda de peso corporal e alterações nos marcadores de termogênese no TAM e lipólise no TAB.
#4	Yosefa Avraham, Yael Latzer, Dalia Hasid, Elliot M Berry (2017)	Ensaio preliminar aberto	Israel	Avaliar os efeitos de doses baixas de Δ9-THC oral em sintomas auto relatados de pacientes que sofrem de anorexia nervosa crônica.	Mulheres > 18 anos com diagnóstico de AN	THC	Foram encontradas uma melhora nos cuidados auto relatados com o corpo, sensação de ineficácia, ascetismo e depressão. Não houve mudanças significativas no IMC.
#5	Nadav Sarid, Mor Zada, Shaul Lev-Ran, Eva Yashphe, Ido Givon, Merav Barzilai, Chava Perry, Irit Avivi, Ido Wolf (2018)	Estudo Observacional Transversal	Israel	Avaliar a extensão do uso de <i>Cannabis</i> medicinal entre pacientes com LH e avaliar sua eficácia no controle de efeitos adversos relacionados à quimioterapia.	Homens e mulheres Idade média de 37 anos Diagnóstico de Linfoma de Hodgkin;	EC	Os usuários de cannabis relataram melhora na dor, bem-estar geral, apetite e náusea em 94, 87, 82 e 79% dos casos, respectivamente. 81,5% relataram uma alta eficácia geral da cannabis no alívio dos sintomas. Efeitos adversos relacionados ao uso da cannabis em si foram leves.

#6	Daniel I. Brierley, Joe R. Harman, Natasha Giallourou, Emma Leishman, Anna Emily Roashan, Ben A. D. Mellows, Heather B. Bradshaw, Jonathan R. Swann, Ketan Patel, Benjamin J. Whalley, Claire M. Williams (2019)	Ensaio controlado e aberto	Reino Unido	Avaliar se o cannabigerol (CBG) atenua a anorexia e/ou outros efeitos caquéticos induzidos pelo agente quimioterápico de amplo espectro cisplatina.	Camundongos macho Lister Peso 220-225 g	CBG	<p>CBG aumentou a ingestão de alimentos, predominantemente em 36-60 h e atenuou a perda de peso induzida por cisplatina de 6,3% para 2,6% em 72 h. A atrofia do músculo esquelético induzida por cisplatina foi associada com corticosterona plasmática elevada (3,7 vs 13,1 ng/ml, $p < 0,01$), observada seletivamente em fibras MHC tipo IIx ($p < 0,05$) e IIb ($p < 0,0005$), e foi revertida por resgate farmacológico da síntese de proteínas mediada por AKT/S6 desregulada e processos de autofagia.</p> <p>A análise metabonômica plasmática revelou que a administração de cisplatina produziu um amplo fenótipo metabólico aberrante ($Q2\hat{Y} = 0,5380$, $p = 0,001$). A análise lipidômica do hipotálamo e do plasma revelou extensa desregulação induzida pela cisplatina de lipoaminas centrais e periféricas incluindo elevações reversíveis nas concentrações sistêmicas de N-acil glicina que foram negativamente associadas aos efeitos anti-caquéticos de tratamento com CBG.</p>
#7	Gil Bar-Sela, Daniela Zalman, Valeria Semenysty, Eyal Ballan (2019)	Ensaio clínico	Israel	Avaliar os efeitos das cápsulas de cannabis com dosagem controlada no CACS	Homens e mulheres >18 anos com diagnóstico de	EC	Os pacientes que receberam cápsulas de cannabis relataram menos perda de apetite. Os níveis de fator de necrose tumoral diminuíram após o tratamento, mas sem significância estatística. Os

				em pacientes com câncer avançado.	malignidade incurável Perda de peso > 5% nos últimos 2 meses		pacientes autorrelataram melhora do apetite, humor, dor e fadiga.
--	--	--	--	--------------------------------------	---	--	--

5.2. Características dos artigos e informações sobre o uso de *Cannabis* e derivados para o tratamento de transtornos alimentares.

Os 7 artigos selecionados nesta revisão (Tabela 1) incluem 2 ensaios clínicos (Bar-Sela et al. 2019, Strasser et al. 2006), 2 estudos experimentais em laboratório com roedores (Lewis & Brett 2010, Verty et al. 2011), 1 ensaio preliminar aberto (Avraham et al., 2017), 1 ensaio controlado aleatório (Brierley et al. 2019) e 1 estudo observacional transversal (Sarid et al., 2018).

Dentre os 07 estudos os indivíduos participantes são variáveis quanto aos dados sociodemográficos. Avraham et al. (2017) foi o único estudo selecionado que teve como alvo pacientes do sexo feminino, maiores de 18 anos e com diagnóstico de AN estabelecido de acordo com os critérios do DSM-5. Já os estudos de Bar-sela et al. (2019), Sarid et al. (2018) e Strasser et al. (2006) estudaram os efeitos da cannabis na síndrome de anorexia-caquexia do câncer, em homens ou mulheres com idade maior que 18 anos e malignidade incurável. Os estudos de Brierley et al. (2019), Lewis & Brett (2010) e Verty et al. (2011) utilizaram camundongos e ratos das linhagens Lister, C57/BL6 e Sprague-Dawley, respectivamente. Os animais utilizados nos dois últimos estudos foram submetidos a um modelo de anorexia baseada em atividade e Brierley et al. (2019) utilizaram animais com anorexia induzida pelo agente quimioterápico cisplatina.

O THC foi o principal canabinóide utilizado nos estudos, aparecendo como potencial agente terapêutico nos estudos de Avraham et al. (2017), Lewis e Brett (2010), Strasser et al. (2006) e Verty et al. (2011). Enquanto Brierley et al. (2019) utilizaram o Cannabigerol (CBG) e Bar-sela et al. (2019) e Sarid et al. (2018) utilizaram cannabis integral e por fim Strasser et al. (2006) além de utilizar o THC também usou extrato de cannabis (EC). Vale ressaltar que diferente dos outros estudos, Strasser et al. não administraram cannabis medicinal aos pacientes, apenas realizaram uma coleta de dados e aplicaram um questionário aos pacientes diagnosticados com linfoma de Hodgkin e tratados no Centro Médico Tel Aviv (Israel) que utilizaram cannabis medicinal durante o tratamento. As principais formas de consumo de cannabis foram soluções dos seus compostos dissolvidos em óleo ou etanol (Avraham et al. 2017, Brierley et al. 2019, Lewis & Brett 2010 e Verty et al. 2011) seguido do uso de cápsulas (Bar-sela et al. 2019 e Strasser et al. 2006). Os pacientes avaliados em Sarid et al. (2018) consumiram cigarros de cannabis.

Os instrumentos mais utilizados para avaliar os efeitos terapêuticos da cannabis nos estudos com humanos foram a aplicação de questionários/inventários (Avraham et al. 2017,

Bar-Sela et al. 2019, Sarid et al. 2018 e Strasser et al. 2006) e avaliação física/clínica (Bar-Sela et al. 2019 e Strasser et al. 2006).

Os resultados obtidos nos estudos variam, entretanto, todos observaram algum potencial terapêutico da cannabis no tratamento da AN, CACS e ABA. Apesar de não terem obtido mudanças significativas no IMC, Avraham et al. (2017) encontraram uma melhora nos cuidados auto relatados com o corpo, sensação de ineficácia, ascetismo e depressão. Além disso, Strasser et al. (2006) demonstraram que a cannabis produz um aumento de apetite, e em Bar-Sela et al. (2019) e Sarid et al. (2018), além do aumento do apetite, os pacientes demonstraram melhora da dor, humor e bem-estar geral, náuseas e fadiga. Os estudos com animais de Brierley et al. (2019) e Verty et al. (2011) reportaram um aumento na ingestão de comida e atenuação da perda de peso. Para Lewis & Brett (2010), o THC diminuiu a sobrevivência nos animais com anorexia baseada em atividade (ABA), mas ainda assim aumentou a alimentação nos sobreviventes.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo teve o objetivo de investigar o potencial terapêutico da *Cannabis sativa* e seus constituintes no tratamento de transtornos alimentares, com foco na promoção do aumento de apetite, ganho de peso, benefícios psicológicos e qualidade de vida em geral. Para isso, foram realizadas pesquisas nos bancos de dados PubMed, Scielo e MedLine, sendo o primeiro onde foram encontrados todos os estudos utilizados para confecção dos resultados. Cabe ressaltar, que houve uma grande dificuldade em encontrar estudos empíricos abordando a temática ou que de fato tivessem usado tratamento com *Cannabis* e/ou seus fitoquímicos e derivados, por essa razão foram incluídos também artigos que investigaram os efeitos dessa terapia em pacientes com a Síndrome de Anorexia-Caquexia do câncer.

Os agonistas canabinóides são usados para tratar a caquexia de várias formas, apesar de suas interações com os sistemas hormonais envolvidos no metabolismo energético não estarem claras em humanos (Avraham et al., 2017). No total, foram selecionados 7 estudos que se enquadraram nos critérios de elegibilidade do nosso estudo. Não foram encontrados estudos que aplicaram *Cannabis* medicinal em pacientes com BN ou TCA. Diferente da AN, os pacientes com BN conseguem manter o peso no limiar da normalidade na maioria dos casos ou discretamente abaixo, sendo que alguns pacientes podem até em cima do peso e a maioria dos pacientes com TCA é diagnosticado com obesidade (Appolinário e Claudino, 2000). Dito isto, é compreensível a ausência de estudos fazendo a aplicação de cannabis medicinal com a finalidade

de estimular o apetite e atenuar a perda de peso, ainda que possa ser uma saída interessante às comorbidades relacionadas à esses TA.

Todos os estudos realizados com humanos utilizaram de questionários/inventários de pontuação como método de avaliação de parâmetros como a qualidade de vida e apetite. As questões da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer no Questionário de Qualidade de vida (EORTC QLQ-C30) foram as mais utilizadas para avaliar qualidade de vida (Bar-Sela et al., 2019 e Strasser et al., 2006). Segundo Aaronson et al. (1993), evidências apoiam o EORTC QLQ-30 como uma medida confiável para avaliar a qualidade de vida de pacientes com câncer em ambientes de pesquisa clínica multicultural. O autorrelato dos pacientes como uma coleta de dados foi estabelecido pelo FDA como o método padrão para avaliar fenômenos subjetivos mais bem descritos pelo próprio paciente (Basch, 2010 apud Sarid et al., 2018)

A maioria dos estudos adotou a administração oral de cannabis. Segundo Bar-sela et al. (2019), a absorção oral é lenta e errática, na qual seus efeitos psicotrópicos se iniciam entre 30-90 minutos após a ingestão e duram cerca de 4 a 12 horas, a depender da dose e do efeito específico. Para condições e sintomas crônicos, as preparações orais de ação prolongada de *Cannabis* são a base do tratamento (MacCallum & Russo, 2018).

Os estudos não relataram as especificações das espécies da planta *Cannabis sativa* utilizadas, como por exemplo a proporção dos canabinóides e outros fitoquímicos constituintes, o que é um fator limitante para a reprodutibilidade em futuros estudos. Os canabinóides isolados ou em determinada proporção causam efeitos diferentes do medicamento integral à base de cannabis. O efeito *Entourage* sugere que substâncias inativas que acompanham os canabinóides endógenos primários na constituição da *Cannabis* são responsáveis por aumentar sua atividade, isto é, canabinóides, terpenos, flavonóides e outras substâncias inativas utilizadas em sinergia botânica atingem um efeito máximo (Ferber et al., 2020; Russo, 2019 apud Ferner et al., 2020). Então, o uso da *Cannabis* integral deve levar a efeitos terapêuticos mais importantes do que a administração dos constituintes isolados. Segundo Russo (2011), existe uma enorme preponderância das pesquisas com foco no THC; apenas recentemente foi manifestado um interesse em seus análogos, mas os terpenóides e outros fitoquímicos chave da atividade da cannabis e seus extratos permanecem pouco estudados (McPartland & Russo, 2001; Russo & McPartland, 2003 apud Russo, 2011).

Todos os estudos desta revisão obtiveram ao menos um resultado positivo nas esferas de atenuação da perda de peso, aumento do apetite ou melhora da qualidade de vida. No estudo de Avraham et al. (2017), a maioria dos pacientes ganhou peso em termos absolutos, suportando a

hipótese de que o tratamento é útil nesses termos. O CBG também demonstrou ter vários efeitos protetores contra componentes da fisiopatologia da caquexia induzida por quimioterapia, incluindo a AN (Brierley et al., 2019).

Em todos os estudos, a cannabis proporcionou um aumento do apetite ou da ingestão alimentar. Strasser et al. (2006) descreveram que 49% dos pacientes que receberam THC tiveram melhor apetite pelo menos uma vez durante o estudo e concluíram que o extrato de cannabis é bem tolerado pelos pacientes apesar de ter sido associado à uma maior taxa de risco para efeitos adversos do que o placebo. No estudo de Bar-sela et al. (2019), todos os pacientes envolvidos relataram aumento no apetite e 50% dos pacientes (3 de 6) apresentaram ganho de peso maior ou igual à 10% e sem efeitos colaterais significativos, entretanto, o estudo teve muitas limitações, incluindo o número de pacientes que abandonaram o estudo (18 de 24 pacientes) devido progressividade de suas patologias. A maioria dos pacientes que completaram o questionário aplicado por Sarid et al. (2018) afirmou que o uso de cannabis foi associado a uma melhora em todos os aspectos pesquisados e classificaram a eficácia geral da cannabis como alta.

Os resultados de Verty et al. (2011) também suportam o papel do THC no aumento da ingestão de alimentos de forma transitória, consistente com a demonstração anterior de que o tratamento agudo com THC promove aumento da ingestão de alimentos altamente palatáveis (Koch, 2001 apud Verty et al. 2011). Neste estudo também foi observado pela primeira vez a eficácia do THC (2,0 mg/kg/dia) em retardar a progressão da anorexia baseada em atividade.

Em seu estudo, Lewis & Brett (2010) foram os primeiros a descrever uma relação entre ingestão alimentar e atividade em rodas de corrida em roedores, sugerindo alterações ingestão voluntária de alimentos impulsionam a atividade. Dixon et al. (2003) obtiveram resultados sugestivos de que a pré-adaptação às rodas de corrida pode acelerar o desenvolvimento de anorexia baseada em atividade em ratas e que isso é caracterizado por, entre outras coisas, a rápida redução do peso corporal como ocorreu nos estudos citados. Lewis & Brett (2010) criaram a hipótese de que o agonismo direto ou indireto do receptor CB1 pode reverter a anorexia e a perda de peso. Embora os efeitos do THC e do OMDM-2 terem sido insuficientes para reverter a perda de peso nesse estudo, ainda assim apresentaram uma tendência positiva (Lewis & Brett, 2010).

Cabe ressaltar que os pacientes nos estudos de Bar-sela et al. (2019) e Sarid et al. (2018) também relataram melhora da dor. Em 2017, a Academia Nacional de Ciência, Engenharia e Medicina concluiu após a análise de artigos que utilizar a cannabis no tratamento da dor tem evidências substanciais de seus efeitos no tratamento da dor crônica em adultos, apoiadas por

ensaios clínicos bem controlados (National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, 2017 apud Chaves et al., 2020).

7. CONCLUSÃO

Os artigos aqui revisados demonstraram que a cannabis medicinal pode ter um importante potencial terapêutico no tratamento de AN, CACS e ABA, promovendo ganho de peso e aumento do apetite e ainda ajudando na melhora da qualidade de vida e sintomas físicos e emocionais de indivíduos. Entretanto, ainda existem poucos estudos acerca do assunto e os estudos já publicados apresentam importantes limitações. Devido à falta de estudos, não foi possível chegar a uma conclusão sobre os efeitos terapêuticos da cannabis no tratamento de BN e TCA.

8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

É importante apontar que algumas limitações e indicações para estudos futuros, nesta revisão sistemática foi utilizado apenas de três bases de dados, sendo importante que outros estudos futuros ampliem o processo de coleta. Outra fragilidade deste estudo refere-se ao processo de revisão, para serem melhor compreendidos se faz necessária uma sistematização tanto do processo de coleta de materiais como da interpretação destes. Contudo, os achados aqui apresentados não devem ser desconsiderados, uma vez que a grande maioria dos artigos compilados atestaram o potencial do uso da cannabis e seus constituintes para a melhora da sintomatologia dos transtornos alimentares.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ameri, A. **The effects of cannabinoids on the brain.** Progress In Neurobiology, vol. 58, p. 315-348. Jul, 1999.
- Appolinário, J. C. & Claudino A. M. **Transtornos alimentares.** Revista Brasileira de Psiquiatria, vol. 22, p. 28-31.
- Andries, A. et al. **Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: A randomized controlled trial.** International Journal of Eating Disorders, vol. 47, p. 18-23. Jan, 2014.
- Attia, E. et al. **Olanzapine Versus Placebo in Adult Outpatients With Anorexia Nervosa: A Randomized Clinical Trial.** American Journal of Psychiatry, vol. 176, p. 449-456. Jun, 2019.
- Avraham, Y. et al. **The Impact of Δ 9-THC on the Psychological Symptoms of Anorexia Nervosa: A Pilot Study.** Israel Journal of Psychiatry, vol. 54, p. 44-51. 2017.
- Bar-Sela, G. et al. **The Effects of Dosage-Controlled Cannabis Capsules on Cancer Related Cachexia and Anorexia Syndrome in Advanced Cancer Patients: Pilot Study.** Integrative Cancer Therapies, vol. 18. Out, 2019.
- Batista, K. N. I. et al. **Brainstem prolactin-releasing peptide contributes to cancer anorexia-cachexia syndrome in rats.** Neuropharmacology, vol. 180, 108289. Dez, 2020.
- Beal, J. E. et al. **Dronabinol as a treatment for anorexia associated weight loss in patients with AIDS.** Journal of Pain and Symptom Management, vol. 10, p. 89-97. Fev, 1995.
- Bhattacharyya, S. et al. **Opposite Effects of Δ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology.** Neuropsychopharmacology, vol. 35, 764-774. Nov, 2009.
- Brierley, D. I. et al. **Cannabigerol is a novel, well-tolerated appetite stimulant in pre-satiated rats.** Psychopharmacology, vol. 233, p. 3603-3613. Ago, 2016.
- Cardona, D. **Pharmacological therapy of cancer anorexia-cachexia.** Nutrición Hospitalaria,

- vol. 21, p. 17-26. Mai, 2006.
- Cordás, T. A. **Transtornos Alimentares: Classificação e diagnóstico.** Archives of Clinical Psychiatry, vol. 31, p. 154-157. 2004.
- Crippa, J. A. S. et al. **Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report.** Journal of Psychopharmacology, vol. 25, p. 121-130. Jan, 2010.
- Di Marzo, V. et al. **Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake.** Nature, vol. 410, p. 822-825. Abr, 2001.
- Epling, W. F. et al. **A theory of activity-based anorexia.** International Journal of Eating Disorders, vol. 3, p. 27-46. Fev, 1983.
- Ezeoke, C. C., Morley, J. E. **Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome.** Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, vol. 6, p. 387-202. Out, 2015.
- Fazeli, P. K. et al. **Treatment With a Ghrelin Agonist in Outpatient Women With Anorexia Nervosa: A Randomized Clinical Trial.** The Journal of Clinical Psychiatry, vol. 79. Fev, 2018.
- Farokhnia, M. et al. **Effects of oral, smoked, and vaporized cannabis on endocrine pathways related to appetite and metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled, human laboratory study.** Translational Psychiatry, vol. 10, n. 71. Fev, 2020.
- Ferber, S. G. et al. **The “Entourage Effect”: Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders.** Current Neuropharmacology, vol. 18, p. 87-96. Fev, 2020.
- Friemel, C. M., Zimmer, A., Schneider, M. **The CB1 receptor as an important mediator of hedonic reward processing.** Neuropsychopharmacology, vol. 39(10), p. 2387-2396. Set, 2014.
- Frierling, H. et al. **Elevated cannabinoid 1 receptor mRNA is linked to eating disorder related behavior and attitudes in females with eating disorders.**

- Psychoneuroendocrinology, vol. 34, p. 620-624. Mai, 2009.
- García-Gutiérrez, M. S. et al. **Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders.** Biomolecules, vol. 10, n. 1575. Nov, 2020.
- Gómez, R. et al. **A Peripheral Mechanism for CB1 Cannabinoid Receptor-Dependent Modulation of Feeding.** The Journal Of Neuroscience, vol. 22, p. 9612-9617. Nov, 2002.
- Gustafsson, S. A. et al. **Experiences of eating disorders from the perspectives of family members and health care professionals: a meta-review of qualitative evidence syntheses.** Journal of Eating Disorders, vol. 9, n. 156. Dez, 2021.
- Honório, K. M. et al. **Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis Sativa.** Química Nova, vol. 29, p. 318-325. Ago, 2006.
- MacCallum, C. A., Russo, E. B. **Practical considerations in medical cannabis administration and dosing.** European Journal of Internal Medicine, vol. 49, p. 12-19. Mar, 2018.
- Mann, et al. **Factors associated with substance use in adolescents with eating disorders.** Journal of Adolescent Health, vol. 55, p. 182-187. Ago, 2014.
- Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed.** Porto Alegre: Artmed, 2014.
- Martin-Santos, R. et al. **Acute Effects of a Single, Oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) Administration in Healthy Volunteers.** Current Pharmaceutical Design, vol. 18, p. 4966-4979. 2012.
- Mechoulam, R., & Hanuš, L. **Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects.** Chemistry and Physics of Lipids, vol. 121, p. 35-43. Dez, 2002.
- Méndez-Díaz, M. et al. **The endocannabinoid system modulates the valence of the emotion associated to food ingestion.** Addiction Biology, vol. 17, p. 725-735. Jul, 2010.

- Monteleone, P. et al. **Blood Levels of the Endocannabinoid Anandamide are Increased in Anorexia Nervosa and in Binge-Eating Disorder, but not in Bulimia Nervosa.** *Neuropsychopharmacology*, vol. 30, p. 1216-1221. Abr, 2005.
- Nelson, K. et al. **A phase II study of Delta-9tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia.** *Journal of Palliative Care*, vol. 10, p. 14-18. 1994.
- Nelson, K. A. et al. **The cancer anorexia-cachexia syndrome.** *Journal of Clinical Oncology*, vol. 12, p. 213-225. Set, 1994.
- Pinzon, V., Nogueira, F. C. **Epidemiologia, curso e evolução dos transtornos alimentares.** *Revista de Psiquiatria Clínica*, vol. 31, p. 158-160. 2004.
- Sarid, N. et al. **Medical Cannabis Use by Hodgkin Lymphoma Patients: Experience of a Single Center.** *Acta Haematologica*, vol. 140, p. 194-202. Dez, 2018.
- Scharmer, C. et al. **Expectancies about the Effects of Cannabis Use on Eating Disorder Symptoms.** *Substance use & misuse*, vol. 55, p. 1825-1833. Mai, 2020.
- Silva, M. P. N. **Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer.** *Revista brasileira de Cancerologia*, vol. 52, p. 59-77. Ago, 2005.
- Suzuki, H. et al. **Cancer cachexia—pathophysiology and management.** *Journal of Gastroenterology*, vol. 48, p. 574-594. 2013.
- Verty, A. N. et al. **The Cannabinoid Receptor Agonist THC Attenuates Weight Loss in a Rodent Model of Activity-Based Anorexia.** Mar, 2011.
- Viveros, M.-P. et al. **The Endocannabinoid System as Pharmacological Target Derived from Its CNS Role in Energy Homeostasis and Reward. Applications in Eating Disorders and Addiction.** *Pharmaceuticals*, vol. 10, p. 1101-1136. Ago, 2011.
- Weltens, N. et al. **Effect of acute Δ^9 -tetrahydrocannabinol administration on subjective and metabolic hormone responses to food stimuli and food intake in healthy humans: a randomized, placebo-controlled study.** *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 109, p. 1051-1063. Abr, 2019.

Wilson, G. T. et al. **Psychological treatment of eating disorders.** American Psychologist, vol. 62, p. 199-216. Abr, 2007.

Yagin, L. N. et al. **The association of circulating endocannabinoids with appetite regulatory substances in obese women.** Obesity Research & Clinical Practice, vol. 14, p. 321-325. Ago, 2020.