

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

IDALECIA CRISTINA ALVES VIEIRA
MICAEL TAVARES DE LIMA LIRA
VANESSA BARROS DOS SANTOS

**O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA
ANSIEDADE**

RECIFE/2023

IDALECIA CRISTINA ALVES VIEIRA
MICAEL TAVARES DE LIMA LIRA
VANESSA BARROS DOS SANTOS

O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientadora: Prof. MSc. Isabella Coimbra Vila Nova

RECIFE/2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

V657u

Vieira, Idalecia Cristina Alves.

O uso do canabidiol no tratamento da ansiedade / Idalecia Cristina
Alves Vieira; Micael Tavares de Lima Lira; Vanessa Barros dos Santos.

- Recife: O Autor, 2023.

27 p.

Orientador(a): Msc. Isabella Coimbra Vila Nova.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2023.

Inclui Referências.

1. Cannabis sativa. 2. Canabidiol. 3. Transtorno de ansiedade. I.
Lira, Micael Tavares de Lima. II. Santos, Vanessa Barros dos. III. Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

*Este trabalho é dedicado às nossas famílias,
que sempre nos apoiaram e incentivaram a
buscar conhecimento e a perseguir nossos
sonhos.*

AGRADECIMENTOS

Iniciamos expressando nossa gratidão a Deus por ter nos conduzido até este momento, e por nos conceder a saúde e a força necessárias para enfrentar todas as etapas do percurso.

Agradecemos também às nossas famílias, que nos apoiaram e incentivaram diariamente, especialmente nos momentos mais desafiadores, e que tiveram paciência ao longo de todo o curso.

Não podemos deixar de mencionar nossos amigos de faculdade, que convivemos intensamente e que foram fundamentais para a nossa jornada acadêmica. Agradecemos pela amizade incondicional, pela troca de conhecimentos e experiências que tivemos juntos.

Aos nossos professores, somos gratos pela dedicação e pelos valiosos conhecimentos compartilhados ao longo do curso.

Por fim, gostaríamos de expressar nossa gratidão à nossa orientadora, professora Isabela Coimbra, por todo o aprendizado adquirido e pela paciência em conduzir este trabalho da melhor forma possível.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a nossa formação acadêmica, nossos sinceros agradecimentos.

“O segredo da saúde mental e corporal está em não se lamentar pelo passado, não se preocupar com o futuro, nem se adiantar aos problemas, mas viver sabiamente e seriamente o presente”.

Buda

RESUMO

Os transtornos de ansiedade têm a maior prevalência entre os distúrbios e doenças psiquiátricas mais comuns em todo o mundo. A farmacoterapia convencional para a ansiedade na atualidade está associada a efeitos adversos e eficácia limitada. O canabidiol (CBD) é um constituinte da planta *Cannabis sativa* que apresenta potenciais propriedades terapêuticas para diversas indicações. Pesquisas recentes têm mostrado que o CBD vem atraindo atenção como um tratamento potencial, pois a maioria dos dados existentes sugere que é seguro, bem tolerado, tem poucos efeitos adversos e não demonstra potencial para abuso ou dependência em humanos. Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo abordar as potenciais aplicações terapêuticas do canabidiol em transtornos de ansiedade. Este estudo consistiu de uma revisão narrativa de artigos indexados nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *U. S. National Library of Medicine* (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) nos últimos cinco anos nos idiomas português, inglês e espanhol entre os anos de 2018 a 2023. Os resultados mostram que o CBD vem demonstrando consistentemente redução aguda nos sintomas relacionados à ansiedade em pacientes, especificamente no transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e transtorno de ansiedade social (TAS). Além disso, o uso de CBD para esses distúrbios tem mostrado efeitos adversos cada vez menores em comparação com a farmacoterapia existente. No entanto, conclui-se que apesar de desempenhar um papel significativo na regulação da ansiedade e comportamentos relacionados ao transtorno, é necessário desenvolver mais estudos para determinar a segurança e eficácia a longo prazo dos produtos CBD e uma resposta dose-efeito mais padronizada.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*; Canabidiol; Transtorno de Ansiedade.

ABSTRACT

Anxiety disorders have the highest prevalence among the most common psychiatric disorders and illnesses worldwide. Conventional pharmacotherapy for anxiety is currently associated with adverse effects and limited efficacy. Cannabidiol (CBD) is a constituent of the *Cannabis sativa* plant that has potential therapeutic properties for several indications. Recent research has shown that CBD has attracted attention as a potential treatment, as the majority of existing data suggest that it is safe, well tolerated, has few adverse effects, and does not demonstrate potential for abuse or dependence in humans. Given the above, the present study aimed to address the potential therapeutic applications of cannabidiol in anxiety disorders. This study consisted of a narrative review of articles indexed in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), U. S. National Library of Medicine (PubMed) and Virtual Health Library (BVS) databases in the last five years in Portuguese, English and Spanish between the years of 2018 to 2023. Results show that CBD has consistently demonstrated an acute reduction in anxiety-related symptoms in patients, specifically generalized anxiety disorder (GAD) and social anxiety disorder (SAD). Furthermore, the use of CBD for these disorders has shown less and less adverse effects compared to existing pharmacotherapy. However, it is concluded that despite playing a significant role in the regulation of anxiety and related behaviors, further studies are needed to determine the long-term safety and efficacy of CBD products and a more standardized dose-effect response.

Keywords: *Cannabis sativa*; Cannabidiol; Anxiety disorder.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Apresentação dos transtornos de ansiedade DMS-V e CID-10 ..	17
Quadro 2 – Categorização dos artigos selecionados	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Partes da planta de <i>Cannabis sativa</i>	20
Figura 2 – Representação esquemática da ação endocanabinoide	24
Figura 3 - Esquema representativo do processo de seleção de estudos	27

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AEA - Anandamida
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS – Biblioteca Virtual de Saúde
BZD's - Benzodiazepínicos
CBD - Canabidiol
CBGA - Ácido canabigerólico
CBDV - Canabidavarina
CBN - Canabinol
CBND - Canabinodiol
CID-10 - Classificação Internacional de Doenças
DASS-21- *Depression, Anxiety and Stress Scale*
 Δ 9-THC - Δ 9-tetraidrocanabinol
DSM-V - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
FAAH - Amida hidrolase de ácidos graxos
GABA - Ácido gama-aminobutírico
HPA - Hipotálamo-hipófise-adrenal
IRSns - Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina
ISRSs - Inibidores da recaptação de serotonina
NMDA - N-metil-d-aspartato
OMS - Organização Mundial da Saúde
PubMed - *U. S. National Library of Medicine*
RDC - Resolução de Diretoria Colegiada
TA - Transtorno de ansiedade
TAG - Transtorno de ansiedade generalizada
TAS - Transtorno de ansiedade social
TCC - Terapia cognitiva comportamental
SciELO - *Scientific Electronic Library Online*
SPST - *Simulated Public Speaking Test*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo geral	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 Ansiedade: manifestações clínicas, diagnóstico e opções terapêuticas na atualidade	16
3.2 Principais propriedades da Cannabis sativa no tratamento de doenças ...	20
3.3 Mecanismo de ação do canabidiol no tratamento da ansiedade	22
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

A ansiedade é um dos transtornos mentais mais frequentes no mundo, entendida como uma resposta emocional que afeta aspectos cognitivos, fisiológicos e aspectos motores, entre as quais destacam-se a sudorese, tontura, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca que superexcitam o sistema nervoso autônomo (LOPES; SANTOS, 2018). A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022) aponta que doenças como depressão e ansiedade aumentaram mais de 25% no primeiro ano da pandemia e divulgou em 2022, que há aproximadamente 300 milhões de pessoas no mundo acometidas pelo transtorno de ansiedade (TA).

Há dois principais tipos de TA que consistem no transtorno de ansiedade generalizada (TAG), caracterizado pela presença de ansiedade persistente por pelo menos 6 meses, com foco amplo e não predominantemente relacionado ao medo de avaliações sociais negativas. A outra forma é o transtorno de ansiedade social (TAS) ou também chamado de fobia social, caracterizada por um medo intenso de situações sociais ou apresentações públicas nas quais o indivíduo pode ser julgado negativamente (FROTA et al. 2022).

Para o diagnóstico de ansiedade utiliza-se principalmente o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V), revisado com a publicação da quinta edição a qual coleta 8 tipos ansiedade, incluindo TAG e TAS. Além de usar o DSM-V para o diagnóstico, o psicólogo também pode utilizar testes elaborados em escalas e subescalas como o questionário *Depression, Anxiety and Stress Scale* (DASS-21) (LOPES et al. 2021).

Em relação ao tratamento do TAG e do TAS, além da psicoterapia, os medicamentos de primeira linha utilizados são principalmente inibidores seletivos da recaptação de inibidores da recaptação de serotonina (ISRSs) e os inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNs). No tratamento de segunda linha há os benzodiazepínicos normalmente usados como terapia complementar aos ISRSs ou IRSNs (MARQUES; MERHY; BORTOLI, 2023).

Os tratamentos farmacológicos de primeira linha para o TA têm uma taxa de resposta limitada, com 40 a 60% dos pacientes com sintomas residuais. No entanto, o incremento em pesquisas voltadas para a terapia da ansiedade permitiu identificar novos sistemas de neurotransmissores envolvidos em transtornos psiquiátricos, como o glutamatérgico, GABAérgico e sistemas endocanabinoides (GARCÍA-

GUTIÉRREZ et al. 2020). Algumas dessas descobertas levaram ao desenvolvimento e comercialização de medicamentos com novos mecanismos de ação, como a escetamina, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), aprovado em 2020 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como terapia para tratamento resistente da depressão em adultos no Brasil (CARVALHO; PIMENTA; SIMEONI, 2022).

Além disso, estudos retrospectivos na última década vêm relatando melhora dos sintomas dos transtornos com substâncias contendo o canabidiol (CBD), componente não psicoativo presente na *Cannabis sativa* (CORROON Jr et al., 2017; BANERJEE et al. 2022). Modelos animais e evidências em humanos têm demonstrado que o CBD apresenta ação ansiolítica, antidepressiva, antipsicótica, antiepiléptica e propriedades neuroprotetoras, sugerindo seu potencial uso terapêutico (CAMARGO FILHO et al. 2019; SPEZZIA, 2022).

Compostos de *Cannabis sativa* interagem uns com os outros através do sistema endocanabinoide que demonstrou sua importância para a modulação da transmissão sináptica auxiliando no gerenciamento de emoções, estresse e cognição (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al. 2020). Os estudos clínicos até o momento são escassos, no entanto, neles têm sido observado que a *Cannabis sativa*, principalmente o CBD, reduz a ansiedade com efeitos adversos leves e boa tolerância (FARIA et al. 2020; VIDOT et al. 2020).

Evidências preliminares de testes em humanos com transtorno de ansiedade social sugerem que o CBD pode ter efeitos ansiolíticos. No entanto, apesar de demonstrar bons resultados no transtorno de ansiedade, o uso do CBD para esta finalidade ainda é pouco explorado. Por essa razão, estudos focando esse tipo de conhecimento são necessários e podem trazer contribuições para esclarecer, através de bases científicas, os mecanismos e efeitos do CBD como opção farmacoterapêutica para pessoas acometidas do transtorno de ansiedade e suas classificações.

Desse modo, considerando o exposto, o presente estudo trouxe como problema de pesquisa: de que forma o canabidiol pode contribuir para tratar os sintomas da ansiedade?

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Abordar as aplicações terapêuticas do canabidiol em transtornos de ansiedade.

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar a ansiedade com base nas manifestações clínicas, diagnóstico e opções terapêuticas na atualidade;
- Identificar as principais propriedades da *Cannabis sativa* no tratamento de doenças;
- Descrever o mecanismo de ação do canabidiol no tratamento da ansiedade.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 *Ansiedade: manifestações clínicas, diagnóstico e opções terapêuticas na atualidade*

A saúde mental contribui significativamente para a qualidade de vida e plena participação social, além disso, transtornos e desordens mentais constituem um importante ônus econômico e social, tanto pela sua frequência, coexistência e comorbidade, como pela incapacidade que produzem (MARTIN, 2022). Em geral, problemas de saúde mental tendem a ser atendidos inicialmente em consultas de atenção primária e neste nível de cuidado resolvem um grande número de demandas geradas por essas doenças (LOPES; SANTOS, 2018).

Os transtornos de ansiedade (TA), sozinhos ou associados a outras doenças, são uma das causas mais comuns na atenção primária. A falta de um padrão comum de apresentação, a somatização e associação com doenças crônicas, bem como a necessidade de terapia específica e em muitos casos prolongada, torna a gestão desses pacientes complexa (LOPES et al., 2021; MARTIN, 2022).

A ansiedade é uma forma de emoção que surge em situações ambíguas, na qual se prevê uma possível ameaça e prepara o indivíduo para agir diante dela através de uma série de reações cognitivas, fisiológicas e comportamentais. Dados da Organização mundial de Saúde (OMS) apontam que mais de 260 milhões de pessoas são acometidas de TA em todo o mundo. Na América Latina, o Brasil é o país com maior prevalência de TA, ocupando a primeira posição (7,5%) nos países da América do Sul, além de ser o segundo país com maior prevalência nas Américas (9,3%), segundo a OMS (OMS, 2022).

Existem critérios para o diagnóstico de vários TA e as classificações mais usadas são do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* (DMS-V) que correspondem e a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) usado pela OMS (CARBALLO et al. 2019; PASCUAL; MASCARAQUE, 2022), conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 – Apresentação dos tipos de transtornos de ansiedade com base no DMS-V e CID-10

DMS-V
Transtorno de ansiedade por separação
Mutismo seletivo
Síndrome do pânico
Agorafobia
Fobia Específica
Transtorno de ansiedade social
Transtorno de ansiedade generalizada
Transtorno de ansiedade induzido por substâncias
Transtorno de ansiedade atribuível a condições médicas
Outros transtornos específicos de ansiedade
Transtorno de ansiedade não específico
CID-10
Transtorno de ansiedade
Transtorno de ansiedade generalizada
Transtorno de ansiedade social
Transtorno de pânico
Agorafobia
Fobia social
Fobias específicas
Transtorno Obsessivo-Compulsivo
Reações ao estresse severo e distúrbios de ajustamento

Fonte: Delgado et al., 2021.

Os TA's têm uma gênese complexa e sua variabilidade genética é estimada em cerca de 30% a 50%. Entre os fatores associados estão os biológicos, sociais, ambientais, psicodinâmicos, traumáticos e de aprendizado. Do ponto de vista neurobiológico, a ansiedade tem sua base em certas áreas do tronco cefálico (núcleos de *raphé*, *locus ceruleus*) que estão envolvidos no desenvolvimento e transmissão da angústia, e o hipocampo e a amígdala pertencentes ao sistema límbico (CARBALLO et al., 2019).

No desenvolvimento da ansiedade observam-se alterações no processamento de ameaças, que envolvem a ativação e a conectividade da amígdala, assim como o giro do cíngulo anterior (FROTA et al., 2022). A amígdala apresenta excesso de reatividade causada pelo processo consciente ou inconsciente de estímulos relacionados com ameaças no transtorno depressivo, TAG, TAS, fobia específica e transtorno do pânico. A amígdala é uma região do cérebro responsável por

processar informações emocionais, incluindo medo e ansiedade (BABAEV; CHATAIN; KRUEGER-BURG, 2018).

No TA, a amígdala pode se tornar hiperativa e processar informações irrelevantes como ameaças, levando a uma resposta exagerada de ansiedade que pode resultar em sintomas como taquicardia, sudorese e tremores. A ativação da amígdala também pode afetar outras regiões do cérebro, como o córtex pré-frontal, responsável pelo pensamento e tomada de decisões, e o sistema límbico, responsável pela regulação emocional (LOPES; SANTOS, 2018).

Outro mecanismo estudado está relacionado ao ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório no cérebro que desempenha um papel crucial na regulação da ansiedade. No transtorno do TA, pode haver um desequilíbrio na atividade do GABA, resultando em uma diminuição na inibição da atividade neural e um aumento das manifestações ansiosas. Os medicamentos ansiolíticos, como as benzodiazepinas, aumentam a atividade do GABA no cérebro, proporcionando um efeito calmante e reduzindo a ansiedade. Terapias alternativas, como a meditação e o exercício físico, também podem ajudar a aumentar a atividade do GABA no cérebro e reduzir a ansiedade de forma natural (BABAEV; CHATAIN; KRUEGER-BURG, 2018).

Estudos sugerem que a predisposição genética pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento do transtorno de ansiedade. Mutações em genes específicos, como o gene COMT e o gene SLC6A4 responsáveis pela codificação de proteínas envolvidas no metabolismo de neurotransmissores e codificam o transportador de serotonina, estão associados a um risco aumentado de desenvolver TA. No entanto, a genética não é o único fator determinante, e os fatores ambientais, como eventos traumáticos (acidentes graves, desastres, assalto, estupro, tortura, sequestros, etc.), estresse crônico e outros fatores psicossociais (interpessoal, trabalho, socioeconômico, etc.), também podem desempenhar um papel significativo no desenvolvimento do TA. A compreensão dos fatores genéticos envolvidos no transtorno pode ajudar no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados para os pacientes (GOTTSCHALK; DOMSCHKE, 2022).

Os sintomas de ansiedade variam de sentimentos de inquietação a episódios de terror paralisantes e incluem manifestações físicas como palpitações cardíacas, sudorese, tremores, náuseas, dor de cabeça e fadiga, e psicológicas, como irritabilidade, insônia, ataques de pânico, dificuldade de concentração e evitação de

situações (FROTA et al. 2022). É importante lembrar que dentro dos estados de ansiedade podem ocorrer ataques de hiperventilação que levam a uma alcalose sanguínea secundária geradora de uma contratatura do músculo e às vezes perda de consciência. Salienta-se ainda que os sintomas podem ser persistentes ou episódicos e variam em intensidade, dependendo da gravidade do transtorno (LOPES et al. 2021).

Para o diagnóstico os profissionais de saúde baseiam-se na história clínica do paciente e nos critérios clínicos estabelecidos pelo DSM-V e CID-10. Em relação ao diagnóstico diferencial é necessário descartar outras doenças ou procedimentos médicos que podem simular ou apontar sintomas psiquiátricos quer pela sua fisiopatologia como tal ou devido a seus tratamentos. O diagnóstico diferencial é complexo, pois muitas substâncias e condições clínicas como hipertireoidismo, menopausa, arritmias cardíacas, entre outras, produzem sintomas ansiedade aguda e crônica (DELGADO et al., 2021).

O tratamento inclui abordagens farmacológicas e não farmacológicas, devendo ser realizada uma avaliação ao paciente que permite determinar o tipo de terapia específica. O tratamento farmacológico é feito com antidepressivos e benzodiazepínicos (BZD's) que tem resultados relevantes para a diminuição da ansiedade, produz uma melhora significativa na qualidade de vida e redução da incapacidade (PASCUAL; MASCARAQUE, 2022).

Os antidepressivos (escitalopram, sertralina, venlafaxina, duloxetina, paroxetina, clomipramina, imipramina) são o tratamento de primeira linha para a maioria dos TA's com exceção de fobias específicas e a terapia cognitiva comportamental (TCC) é clinicamente eficaz no transtorno (FROTA et al., 2022).

A maioria dos antidepressivos tem ação sobre o sistema monoaminérgico, que tem efeito sobre os neurotransmissores, principalmente dopamina, serotonina e norepinefrina, aumentando a disponibilidade na fenda sináptica estabelecendo regulação nos receptores pós-sinápticos. Por outro lado, os efeitos colaterais desses medicamentos, como ganho de peso, perda do desejo sexual e outros, afetam a relação risco-benefício (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020).

O uso racional de antidepressivos é fundamental para tratar adequadamente os TA's e garantir a eficácia do tratamento. É importante que o uso desses medicamentos seja feito apenas com prescrição médica e que o paciente siga corretamente as orientações do profissional de saúde (LOPES et al., 2021).

3.2 Propriedades da *Cannabis sativa* no tratamento de doenças

A *Cannabis sativa*, conhecida popularmente como maconha, é uma planta de cânhamo que cresce livremente em todo o mundo, originária da Ásia central. As raízes são ramificadas e têm cerca de 30 a 60 cm de profundidade. A flor da *Cannabis* é composta por várias cabeças de flores encontradas em longas hastes folhosas de cada axila da folha (ODIEKA et al. 2022).

Um único fruto acastanhado, com cerca de 2-5 mm de comprimento, é produzido por flor e contém uma única semente coberta por uma casca dura. As folhas, brácteas e caules da planta são ricos em tricrômicos, que são um conjunto diversificado de estruturas contendo os metabólitos secundários (fitocanabinoides e terpenoides) responsáveis pela defesa, interações vegetais e cheiro típico (FARAG; KAYSER, 2017). Na Figura 1 são mostradas as partes da *Cannabis sativa*.

Figura 1 - Partes da planta de *Cannabis sativa*



(a) Partes de floração de *Cannabis sativa* masculina e feminina com folhas e sementes frescas. (b) Raiz de *Cannabis sativa* fresca. (c) Inflorescência fresca de *Cannabis sativa* (flor). (d) Caule da *Cannabis sativa*. Fonte: Odioka et al. 2022.

A *Cannabis sativa*, como fitoterápico, é uma mistura complexa de compostos, incluindo fenóis canabinoides, fenóis não canabinoides (estilbenoides, lignanas, espiro-indanos e dihidrofenantrenos), flavonoides, terpenoides, álcoois, aldeídos, n-

alcanos, ésteres de cera, esteroides e alcaloides. As diversas classes de metabólitos secundários estão presentes em diferentes partes da planta com uma ampla gama de aplicações (nutracêuticos, cosméticos, aromaterapia e farmacoterapia) que são benéficas para o ser humano (BANERJEE et al., 2022).

No entanto, estudos anteriores focaram principalmente nos canabinoides, $\Delta 9$ -tetraidrocanabinol ($\Delta 9$ -THC) e canabidiol (CBD) em particular; portanto, a parte superior da flor feminina é colhida apenas, enquanto outras partes da planta são descartadas (LEWIS et al. 2017; LEWIS-BAKKER et al., 2019).

Os canabinoides são uma classe de compostos terpenofenólicos obtidos pela alquilação de um alquil-resorcinol com uma unidade de monoterpreno. Eles apresentam alquil resorcinol e porções de monoterpreno em suas moléculas. Essa classe química específica da *Cannabis sativa* está presente nos tricomas glandulares, que são abundantes na flor feminina como ácidos fitocanabinoides, e na matriz vegetal como fitocanabinoides neutros. Eles são biossintetizados pela alquilação do ácido olivetólico com geranil-pirofosfato por uma preniltransferase para produzir ácido canabigerólico (CBGA) (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al. 2020; SPEZZIA, 2022).

A descarboxilação, uma reação química, converte as formas ácidas ($\Delta 9$ THCA, CBD e CBGA) em suas formas neutras, que são mais ativas e eficientes em termos de atividade farmacológica. Os terpenoides são a segunda maior classe de compostos de *Cannabis sativa* e são responsáveis por seu aroma característico (FARAG; KAYSER, 2017).

Do ponto de vista biológico, os canabinoides psicoativos relatados incluem $\Delta 9$ -THC, canabinol (CBN) e canabinodiol (CBND), enquanto o CBD e outros canabinoides são não psicoativos. O interesse no potencial uso medicinal de *Cannabis sativa* e canabinoides aumentou significativamente na década de 1990, após a descoberta do sistema endocanabinoide em mamíferos. Os efeitos fisiológicos dos canabinoides são exercidos através de vários receptores, como os receptores canabinoides (CB1 e CB2), receptores adrenérgicos e os recentemente descobertos GPCRs (GPR55, GPR3 e GPR5) (ODIEKA et al., 2022).

Historicamente, cada parte da planta é indicada principalmente para analgesia, inflamação e doenças mentais. Por exemplo, a raiz de *Cannabis sativa* tem sido investigadas para tratar febre, inflamação, gota, artrite e dor nas articulações, bem como queimaduras na pele, tumores duros, hemorragia pós-parto,

doenças sexualmente transmissíveis, atividade gastrointestinal e infecções (RYZ; REMILLARD; RUSSO, 2017).

A *Cannabis sativa* também tem sido usada para tratar asma, epilepsia, fadiga, glaucoma, insônia, náusea, dor e reumatismo, além de ser usada como estimulante do apetite e auxiliar digestivo. Uma vez que concentrações acima de 0,05% são farmacologicamente interessantes, a inflorescência e o material foliar da *Cannabis sativa* podem conter canabinoides, mono e sesquiterpenoides e flavonoides suficientes para aplicações terapêuticas (JIN et al. 2020).

Os terpenoides e flavonoides da *Cannabis sativa*, principalmente mirceno, limoneno, pineno, β -cariofileno e canflavina A, atuam em sinergia com os canabinoides para induzir efeitos farmacológicos. Foi comprovado que esses compostos, sintetizados nas partes aéreas da planta, potencializam os efeitos anti-inflamatórios do CBD e antagonizam a ação disfórica do TH Δ 9-THC C (ODIEKA et al. 2022).

Foi relatado que o CBD e a canabidavarina (CBDV) (canabinoides neutros) têm potencial terapêutico para o tratamento da epilepsia (convulsões focais), bem como para o tratamento de náuseas e vômitos. A Cannflavina A e B também são flavonoides notáveis (prenilflavonoides) com potenciais medicinais, como seus efeitos anti-inflamatórios, antineoplásicos, antioxidantes, neuroprotetores, antiparasitários e antivirais (CAMARGO FILHO et al. 2019; FARIA et al. 2020; MEDEIROS et al. 2020).

3.3 Mecanismo de ação do canabidiol no tratamento da ansiedade

O sistema endocanabinoide, especialmente os receptores CB1, está presente em áreas-chave do cérebro no controle do estresse e da ansiedade. Este sistema desempenha um papel regulador homeostático na resposta ao estresse agudo via hormônio liberador de hormônio, a corticotropina. Por sua vez, causa uma diminuição de anandamida (AEA) devido a um aumento da atividade da amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), que é a enzima que hidrolisa a AE (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al. 2020).

O envolvimento nos efeitos ansiolíticos de áreas cerebrais foi comprovado por infundir CBD sistemicamente ou localmente em certas regiões corticais pré-frontais, como o córtex pré-límbico e infralímbico, núcleo da estria terminal, substância

cinzenta periaquedutal e amígdala. Todos esses alvos moleculares têm sido estudados para avaliar o envolvimento e efeitos ansiolíticos do CBD (MELAS et al. 2021).

Nas décadas de 1970 e 1980, vários estudos demonstraram que o CBD pode bloquear os efeitos de Δ 9-THC em modelos animais e atenuar os efeitos psicotrópicos e ansiogênicos do Δ 9-THC em humanos. Pesquisas mostram que o CBD atenuou as respostas fisiológicas e comportamentais a situações estressantes em modelos animais, reduzindo o estresse junto com respostas cardiovasculares e ansiogênicas, bloqueando a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e ativando o receptor 5-HT_{1A}. Curiosamente, o receptor canabinoide CB₁, mas não o receptor 5-HT_{1A}, parece mediar tais efeitos (VIUDEZ-MARTÍNEZ; GARCÍA-GUTIÉRREZ; MANZANARES, 2018).

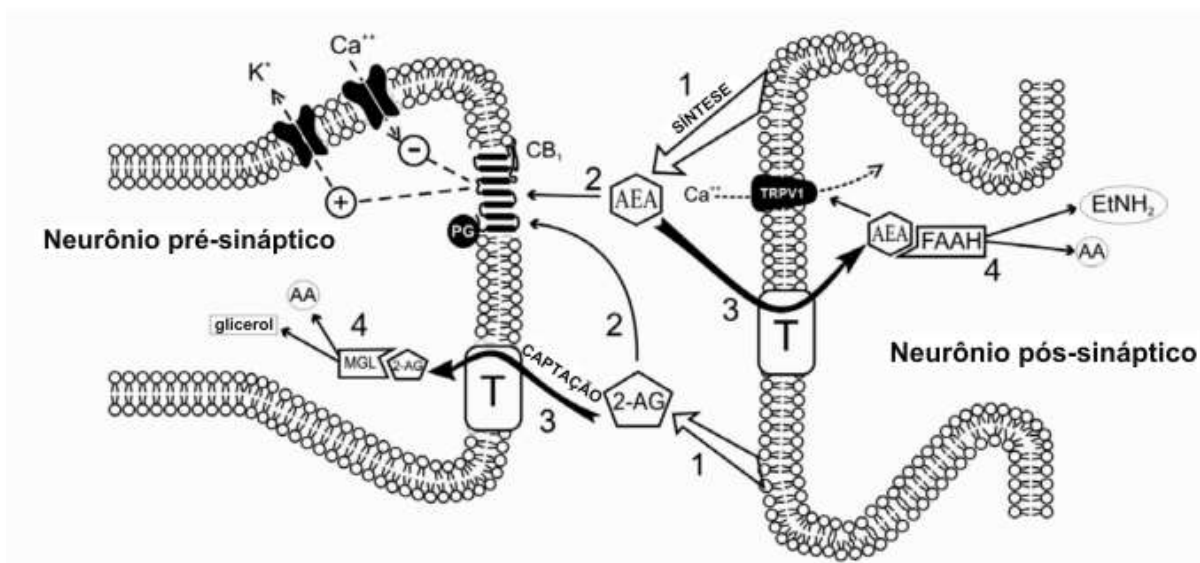
O sistema endocanabinoide está relacionado com a modulação da via HPA já que os receptores CB₁ estão presentes na via. Estudos observaram que doses baixas de CBD apresentam um efeito ansiolítico mediado pela ativação dos receptores CB₁ presentes nos neurônios corticais glutamatergicos, e em doses elevadas podem atuar como ansiogênicos por estimulação de eixos receptores em neurônios gabaérgicos (CAMARGO FILHO et al. 2019; GARCÍA-GUTIÉRREZ et al. 2020; SPEZZIA, 2022).

Pesquisas também mostram que a administração de CBD também aboliu o comportamento do tipo ansiedade, hipertermia e hiperlocomoção induzida por Δ 9-THC, modificando a expressão de c-Fos em regiões cerebrais (núcleo pré-óptico medial e cinza periaquedutal lateral). Em contraste, o CBD não conseguiu modificar ansiedade induzida pela administração repetida de Δ 9-THC (TODD et al. 2017; VIDOT et al. 2020).

Em 1982, o efeito ansiolítico do CBD em humanos foi documentado pela primeira vez através de um estudo duplo cego que mostrou a redução da ansiedade produzida por Δ 9-THC ao administrar CBD, placebo ou diazepam (RAMÍREZ, 2021).

O efeito ansiolítico do CBD baseia-se na ativação do receptor de serotonina 5HT_{1A} e no bloqueio da recaptação de AEA, com aumento dos níveis deste canabinoide endógeno, diminuído pela resposta estressante. Em pacientes com TAS, o CBD reduz a ansiedade induzida pela exposição simulada a um evento social aversivo (CORROON Jr et al., 2017; FARIA et al. 2020; BANERJEE et al. 2022). Na Figura 2, o mecanismo de ação do CBD no tratamento da ansiedade.

Figura 2 – Representação esquemática da ação endocanabinoide



Os endocanabinoides são sintetizados e liberados na membrana dos neurônios pós-sinápticos segundo a demanda após o influxo de cálcio (1). Eles ativam os receptores pré-sinápticos CB_1 e restringem a atividade neural (2). A anandamida e a 2-AG são removidas da fenda sináptica pela capturação pós e pré-sinápticas, respectivamente (3). Uma vez dentro dos neurônios, a anandamida acopla-se ao $TRPV1$ (com consequências opostas à ativação do CB_1) e passa por hidrólise pela FAAH, ao passo que a 2-AG é hidrolisada pela MGL (4). **Fonte:** Adaptado de Saito; Wotjak e Moreira, 2010.

O CBD demonstrou ser um composto seguro para a administração em seres humanos numa ampla faixa de dosagem e por vias diferentes e está atualmente disponível e comercializado em várias formulações, como tinturas administradas sob a língua, óleo concentrado administrado por via oral ou tópica, compostos tópicos por pomadas e cremes, soluções vaporizadas, bebidas e alimentos infundidos (RYZ; REMILLARD; RUSSO, 2017).

No Brasil a regulamentação dos medicamentos contendo CBD, como qualquer outro tipo de produto a base de *Cannabis sativa* é responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão responsável pela autorização da comercialização dos medicamentos e substâncias legais no Brasil (SANTOS; SERAPIÃO, 2021). Apenas em 2015 que a ANVISA passou a autorizar a importação de fármacos à base de CBD via prescrição médica de profissionais habilitados. Os critérios constam na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 17/2015 (BRASIL, 2015).

Em 2019 a ANVISA publicou a RDC nº 327/2019 que possibilitou os brasileiros a comprarem os medicamentos à base de CBD nas farmácias nacionais, Essa RDC dispõe sobre os procedimentos para a concessão da autorização e

importação e os requisitos para comercialização, prescrição, monitoramento e fiscalização dos produtos à base de *Cannabis sativa* para fins medicinais (BRASIL, 2019). Em relação aos principais pontos necessários para a importação encontram-se RDC nº 335/2020 (BRASIL, 2020).

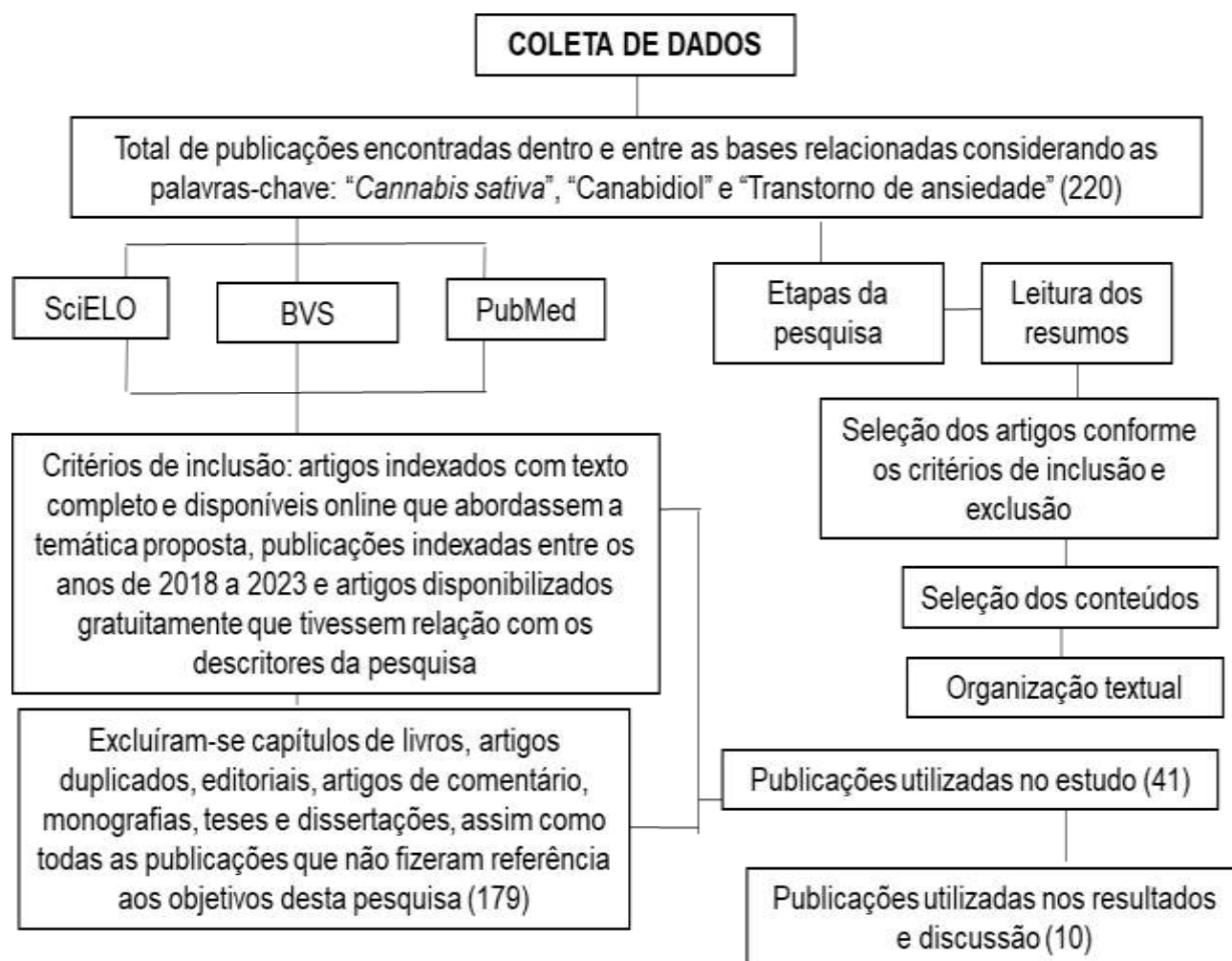
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Este estudo consistiu de uma revisão narrativa de artigos indexados nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *U. S. National Library of Medicine* (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) nos últimos cinco anos nos idiomas português, inglês e espanhol. A seleção das publicações se deu a partir dos descritores em ciências da saúde (DeCS): *Cannabis sativa*, canabidiol e transtorno de ansiedade.

Como critérios de inclusão foram considerados artigos indexados com texto completo e disponíveis online que abordassem a temática proposta, publicações indexadas entre os anos de 2018 a 2023 e artigos disponibilizados gratuitamente que tivessem relação com os descritores da pesquisa. Foram excluídos capítulos de livros, artigos duplicados, editoriais, artigos de comentário, monografias, teses e dissertações, assim como todas as publicações que não fizeram referência aos objetivos desta pesquisa.

Após a busca, realizou-se uma leitura interpretativa dos trabalhos para coleta dos conteúdos relevantes para fundamentar teoricamente o estudo, seguindo as etapas: [1] Identificação do problema/formulação da questão norteadora do estudo; [2] Seleção da amostra/busca por literatura [3] Categorização dos estudos; [4] Coleta de dados; [5] Análise dos dados [6] Discussão/interpretação dos resultados e apresentação da revisão narrativa. A Figura 3 traz um esquema representativo do processo de seleção de estudos.

Figura 3 - Esquema representativo do processo de seleção de estudos



Fonte: Autores, 2023

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 artigos e disponibilizados no Quadro 2. As publicações foram organizadas em ordem cronológica, isto é, de acordo com o ano de publicação, apresentando os autores, os títulos das obras e, em seguida, os objetivos de cada estudo, tipo de estudo e, por último, a síntese dos resultados.

Quadro 2 – Categorização dos artigos selecionados

Autor(es)/ Ano	Título	Objetivo	Tipo de estudo	Síntese dos resultados
Hundal et al. 2018	The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group.	Avaliar o uso do canabidiol na ideação persecutória e ansiedade em uma amostra de voluntários não clínicos pré-selecionados para altos traços paranoides.	Estudo de imersão em um cenário controlado de realidade virtual 3D	Os autores concluíram que em contraste com estudos anteriores, não houve evidência de nenhum benefício do CBD na ansiedade ou na ideação persecutória em voluntários saudáveis com alto traço de paranoia.
Hurd et al. 2019	Cannabidiol for the reduction of cue-induced craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder: a double-blind randomized placebo-controlled trial	Explorar os efeitos da administração de CBD aguda e de curto prazo no desejo e ansiedade em indivíduos viciados em heroína.	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Os autores concluíram que o potencial do CBD para reduzir o desejo induzido por estímulos e a ansiedade fornecem uma base sólida para uma investigação mais aprofundada desse fitocanabinoide como uma opção de tratamento para o transtorno ansiedade associada ao uso de opioides.
Masataka, 2019	Anxiolytic effects of repeated cannabidiol treatment in teenagers with social anxiety disorders	Avaliar a eficácia do tratamento com CBD para adolescentes japoneses com transtorno de ansiedade social (TAS).	Estudo randomizado, controlado por placebo	Os resultados apontaram que o CBD diminuiu significativamente a ansiedade e que o composto pode ser uma opção útil para tratar a ansiedade social.
Faria et al. 2020	Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease.	Avaliar os impactos da administração aguda de CBD na dose de 300 mg nas medidas de ansiedade e tremores induzidos por um <i>Simulated Public Speaking Test</i> (SPST) em indivíduos com doença de Parkinson.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e cruzado	Os autores concluíram que a administração aguda de CBD na dose de 300 mg diminuiu a ansiedade em pacientes com DP e também houve diminuição da amplitude do tremor em uma situação ansiogênica.
Laczkovics et al. 2021	Cannabidiol treatment in an adolescent with multiple substance abuse, social anxiety and depression	Relatar um caso de administração de CBD a um paciente de 17 anos com transtorno por uso de múltiplas substâncias (maconha, cocaína, ecstasy), depressão grave, fobia social e transtorno de personalidade narcisista.	Relato de caso	Os resultados mostram que o CBD foi um medicamento seguro e bem tolerado para este paciente e que após o tratamento e cessação da medicação antidepressiva, o paciente melhorou em relação aos sintomas depressivos e ansiosos, incluindo fobias simples e sintomas de paranoia e dissociação
Moltke; Hindoch,	Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD	Investigar os padrões de uso do CBD na população em geral quanto à via de	Estudo randomizado	O uso do CBD foi eficaz para o estresse, problemas de sono e ansiedade naqueles que

2021	users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems	administração, dose e indicações de uso		usaram o medicamento para essas condições.
Bloomfield et al. 2022	The acute effects of cannabidiol on emotional processing and anxiety: a neurocognitive imaging study	Investigar os efeitos comportamentais e neurais de uma única dose de CBD versus placebo em uma série de medidas relacionadas à emoção para testar modelos cognitivo-mecanicistas de seus efeitos na ansiedade	Estudo randomizado, duplo-cego controlado por placebo	Os resultados evidenciaram que o CBD não produziu efeitos nas respostas cerebrais a rostos emocionais e medidas cognitivas de processamento emocional, nem modulou a ansiedade induzida experimentalmente, em relação ao placebo.
Berger et al. 2022	Cannabidiol for treatment-resistant anxiety disorders in young people: an open-label trial.	Investigar a segurança e a eficácia do CBD, um componente não intoxicante da <i>Cannabis sativa</i> , para TA em jovens que anteriormente não responderam ao tratamento padrão	Ensaio aberto	Os achados sugerem que o CBD pode reduzir a gravidade da ansiedade e tem um perfil de segurança adequado em jovens com transtornos de ansiedade resistentes ao tratamento.
Dahlgren et al. 2022	Clinical and cognitive improvement following full-spectrum, high-cannabidiol treatment for anxiety: open-label data from a two-stage, phase 2 clinical trial.	Examinar 4 semanas de tratamento com um produto sublingual de CBD em pacientes com ansiedade	Ensaio clínico	Os resultados fornecem evidências preliminares que apoiam a eficácia e a tolerabilidade de um produto de espectro total e alto CBD para ansiedade. Os pacientes rapidamente atingem e mantêm redução dos sintomas com poucos efeitos colaterais.
Kwee et al. 2022	Cannabidiol enhancement of exposure therapy in treatment refractory patients with social anxiety disorder and panic disorder with agoraphobia: A randomised controlled trial	Analisar se o aumento da terapia de exposição com 300 mg de CBD oral levaria a uma melhora mais forte ou mais rápida dos sintomas de ansiedade.	Estudo randomizado controlado	Em conclusão, o aumento da exposição assistida por terapeuta <i>in vivo</i> com CBD administrado antes das sessões de terapia de exposição não teve valor agregado em um grupo relativamente grande de pacientes com transtorno de ansiedade.

Fonte: Autores, 2023

O potencial uso terapêutico de alguns compostos da planta *Cannabis sativa* tem despertado grande interesse, principalmente para o manejo de distúrbios neuropsiquiátricos devido à relativa falta de eficácia dos tratamentos atuais. Numerosos estudos foram realizados usando os principais fitocanabinoides e CBD. O CBD apresenta um perfil farmacológico interessante sem potencial para se tornar uma droga de abuso, ao contrário do $\Delta 9$ -THC. Uma pesquisa realizada por Hurd et al. (2019) investigou o potencial do CBD para reduzir o desejo e ansiedade em indivíduos abstinentes com transtorno do uso de heroína. Foram avaliados os efeitos da administração de CBD (400 ou 800 mg, uma vez diariamente por 3 dias consecutivos) na fase aguda (1 hora, 2 horas e 24 horas), curto prazo (3 dias consecutivos) e prolongada (7 dias após a última das três administrações diárias consecutivas) do desejo induzido por drogas e ansiedade em indivíduos com transtorno de abstinência de heroína.

Os resultados de Hurd et al. (2019) ressaltaram que a administração aguda de CBD, em contraste com o placebo, reduziu significativamente tanto o desejo quanto a ansiedade induzida pelos sinais de drogas. Além disso, o CBD reduziu o efeito induzido por drogas de frequência cardíaca e níveis de cortisol salivar. Não houve efeitos significativos sobre a cognição e sem efeitos adversos graves. Os autores concluíram que o potencial do CBD para reduzir o desejo induzido por estímulos e a ansiedade fornecem uma base sólida para uma investigação mais aprofundada desse fitocanabinoide como uma opção de tratamento para o transtorno ansiedade associada ao uso de opioides.

Masataka (2019) avaliaram a eficácia do tratamento com CBD para adolescentes japoneses com transtorno de ansiedade social (TAS). 37 japoneses de 18 a 19 anos adolescentes com TAS e transtorno de personalidade esquiva receberam, em um estudo duplo-cego, óleo de *Cannabis sativa* (n = 17) contendo 300 mg de CBD ou placebo (n = 20) diariamente por 4 semanas. Os resultados apontaram que o CBD diminuiu significativamente a ansiedade no grupo que recebeu o óleo de *Cannabis sativa* comparado ao placebo e que o composto pode ser uma opção útil para tratar a ansiedade social. Ao mesmo tempo, porém, o autor reconhece várias limitações do presente estudo, entre elas a análise do nível de CBD do sangue para mostrar, por exemplo, se o CBD poderia produzir rápida melhora da ansiedade social (uma suposta vantagem sobre paroxetina). Além disso,

os autores ressaltam a necessidade de avaliar possíveis efeitos colaterais do potencial de utilidade do CBD na terapia do TAS.

Faria et al. (2020) realizou um estudo para avaliar os impactos da administração aguda de CBD na dose de 300 mg nas medidas de ansiedade e tremores induzidos por um *Simulated Public Speaking Test* (SPST) em indivíduos com doença de Parkinson (DP). Um total de 24 indivíduos com DP foram incluídos e submetidos a duas sessões experimentais com intervalo de 15 dias. Depois de tomar CBD ou placebo, os participantes foram submetidos ao SPST. Durante o teste, foram coletados os seguintes dados: frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica e frequência e amplitude dos tremores. De acordo com os resultados o CBD atenuou a ansiedade induzida experimentalmente pelo SPST. Os resultados também mostraram diferenças significativas para a variável relacionada à amplitude do tremor registrada pelo acelerômetro.

Laczkovics et al. (2021) relataram um caso de um paciente de 17 anos com transtorno por uso de múltiplas substâncias (maconha, cocaína, ecstasy), depressão grave, fobia social e transtorno de personalidade narcisista. Foram administradas cápsulas de CBD em diferentes dosagens (dosagem inicial de 100 mg até 600 mg ao longo de 8 semanas) após tratamento malsucedido com antidepressivos. Os resultados mostram que o CBD foi um medicamento seguro e bem tolerado para este paciente e que após o tratamento e cessação da medicação antidepressiva, o paciente melhorou em relação aos sintomas depressivos e ansiosos, incluindo fobias simples e sintomas de paranoia e dissociação. Além disso, o paciente parou de abusar de drogas ilegais, incluindo Δ^9 -THC, sem apresentar sintomas de abstinência. De acordo com os autores, este foi o primeiro relato de medicação com CBD em um paciente com transtorno de uso de múltiplas substâncias com um resultado positivo.

Moltke e Hindoch (2021) investigaram os padrões de uso do CBD na população em geral quanto à via de administração, dose e indicações de uso. A amostra consistiu em 387 usuários atuais ou anteriores de CBD que responderam a uma pesquisa online de 20 perguntas. A pesquisa foi enviada aos usuários por meio de bancos de dados de e-mail e mídias sociais. Os participantes relataram dados demográficos básicos, padrões de uso do CBD, razões para o uso e efeitos na ansiedade, sono e estresse. Em relação ao uso do CBD, os resultados apontaram que as quatro principais razões para usar o CBD foram ansiedade autopercebida

(42,6%), problemas de sono (42,5%), estresse (37%) e saúde e bem-estar geral (37%). Dos entrevistados, 54% relataram usar menos de 50 mg de CBD diariamente e 72,6% usaram CBD por via sublingual. Os entrevistados relataram ainda que o uso do CBD foi eficaz para o estresse, problemas de sono e ansiedade naqueles que usaram o medicamento para essas condições.

Berger et al. (2022) investigaram a segurança e a eficácia do CBD, um componente não intoxicante da *Cannabis sativa*, para TA em jovens que anteriormente não responderam ao tratamento padrão. O estudo analisou 31 jovens de 12 a 25 anos com TA e sem melhora clínica apesar do tratamento com terapia cognitiva comportamental (TCC) e/ou medicação antidepressiva. Todos os participantes receberam CBD adicional por 12 semanas em um cronograma fixo-flexível titulado até 800 mg/d. Os resultados mostraram que sintomas depressivos melhoraram significativamente e que os eventos adversos foram relatados em 80,6% dos 31 participantes incluindo fadiga, humor deprimido e ondas de calor ou calafrios. Os achados sugerem que o CBD pode reduzir a gravidade da ansiedade e tem um perfil de segurança adequado em jovens com transtornos de ansiedade resistentes ao tratamento.

Hundal et al. (2018) realizou um estudo de imersão em um cenário controlado de realidade virtual 3D para avaliar o uso do CBD na ideação persecutória e a ansiedade em uma amostra de voluntários não clínicos (n=32) pré-selecionados para altos traços paranoides. Os participantes foram randomizados para receber CBD oral (600 mg) ou placebo 130 minutos antes de entrar na realidade virtual. A imersão na sessão de realidade virtual provocou ansiedade e aumentou a concentração de cortisol, frequência cardíaca e pressão arterial sistólica. No entanto, o CBD não teve impacto em nenhum desses efeitos, exceto por uma forte tendência de aumentar a ansiedade. Os autores concluíram que em contraste com estudos anteriores, não houve evidência de nenhum benefício do CBD na ansiedade ou na ideação persecutória em voluntários saudáveis com alto traço de paranoia.

Uma pesquisa semelhante realizada por Bloomfield et al. (2022) investigou os efeitos comportamentais e neurais de uma única dose de CBD versus placebo em uma série de medidas relacionadas à emoção para testar modelos cognitivo-mecanicistas de seus efeitos na ansiedade. Foi conduzido um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo de 600 mg de CBD em 24 participantes saudáveis no processamento emocional, com neuroimagem (visualização de rostos

emocionais durante ressonância magnética funcional) e medidas cognitivas (avaliação emocional) bem como a resposta subjetiva à ansiedade induzida experimentalmente. Os resultados evidenciaram que o CBD não produziu efeitos nas respostas cerebrais a rostos emocionais e medidas cognitivas de processamento emocional, nem modulou a ansiedade induzida experimentalmente, em relação ao placebo. Dada a crescente popularidade do CBD por seus supostos benefícios médicos, essas descobertas questionam se mais pesquisas são necessárias para investigar o potencial clínico do CBD para o tratamento de transtornos de ansiedade.

Dahlgren et al. (2022) examinaram 4 semanas de tratamento com um produto sublingual de CBD em pacientes com ansiedade. O ensaio avaliou a eficácia e tolerabilidade de quatro semanas de tratamento de 1 mL por 3 vezes ao dia com uma solução sublingual de alto espectro de CBD (9,97 mg/mL CBD, 0,23 mg/mL Δ -9-tetrahydrocannabinol) em 14 pacientes ambulatoriais com ansiedade moderada a grave. Os achados sugeriram uma melhora significativa nos resultados primários que medem a ansiedade e desfechos secundários avaliando humor, sono, qualidade de vida e cognição (especificamente função executiva) após o tratamento. A ansiedade foi significativamente reduzida na semana 4 e a resposta ao tratamento clinicamente significativa foi alcançada e mantida já na semana 1 na maioria dos pacientes. A resposta ao tratamento atingiu 100% na semana 3. O medicamento do estudo foi bem tolerado, com alta adesão/retenção do paciente e sem relato de intoxicação ou eventos adversos.

Kwee et al. (2022) analisaram se o aumento da terapia de exposição com 300 mg de CBD oral levaria a uma melhora mais forte ou mais rápida dos sintomas de ansiedade. Pacientes com transtorno de pânico com agorafobia ou TAS foram recrutados para um estudo duplo-cego paralelo randomizado controlado em três centros de saúde mental centrais na Holanda. Oito sessões *in vivo* de exposição assistida por terapeuta foram aumentadas com 300 mg de CBD oral (n = 39) ou placebo (n = 41). Os resultados mostraram que o aumento do CBD não melhorou a resposta precoce ao tratamento. A incidência de efeitos adversos foi igual no CBD (n = 4, 10,3%) e condição de placebo (n = 6, 15,4%). Em conclusão, o aumento da exposição assistida por terapeuta *in vivo* com CBD administrado antes das sessões de terapia de exposição não teve valor agregado em um grupo relativamente grande de pacientes com transtorno de ansiedade.

No geral, evidências discutidas nessa seção apoiam um possível papel do CBD como um novo tratamento para transtornos de ansiedade. As descobertas revisadas neste estudo (HURD et al. 2019; MASATAKA, 2019; FARIA et al. 2020; LACZKOVICS et al. 2021; MOLTKE; HINDOCH, 2021; BERGER et al. 2022; DAHLGREN et al. 2022; KWEE et al. 2022) demonstram o potencial do CBD para produzir efeitos do tipo ansiolítico. No entanto dois estudos apontaram para dados controversos, uma vez que a administração do CBD não mostrou eficácia no transtorno de ansiedade e condições associadas (HUNDAL et al. 2018; BLOOMFIELD et al. 2022)

O envolvimento do farmacêutico é relevante para o sucesso da terapia medicamentosa com CBD, uma vez que ele é capaz de realizar uma indicação apropriada do medicamento para o transtorno apresentado, monitorar o uso correto do fármaco, prevenir o surgimento de problemas relacionados ao medicamento que possam ser controláveis e, assim, promover o uso racional. Ele é responsável por orientar sobre a dosagem adequada do medicamento e os possíveis efeitos colaterais. Como o CBD interage com outros medicamentos, cabe ao profissional farmacêutico avaliar o histórico do paciente e garantir que o uso do CBD não interfira na eficácia de outros medicamentos que o paciente possa estar tomando (LEMOS; ALMEIDA; SANTOS, 2022).

Além disso, o farmacêutico é responsável por garantir que o CBD seja de alta qualidade e tenha sido produzido seguindo as normas regulatórias. Isso é importante, pois a qualidade do produto pode influenciar diretamente na eficácia do tratamento e na segurança do paciente. Ele deve verificar se o produto contém a quantidade correta de CBD e se não há presença de substâncias nocivas. Deve ainda monitorar a evolução do tratamento com o CBD e ajustar a dosagem, se necessário. Isso é importante para garantir que o paciente esteja recebendo a quantidade adequada de CBD dentro da perspectiva do uso racional do fármaco. O acompanhamento regular também ajuda a identificar possíveis efeitos colaterais e a garantir a segurança do paciente durante todo o tratamento (LIMA; ALEXANDRE; SANTOS, 2021).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os transtornos de ansiedade têm a maior prevalência entre as doenças mentais em todo o mundo, levando a altos custos sociais e ônus econômico. As farmacoterapias atuais para esses transtornos estão associadas a efeitos adversos e baixa eficácia. O canabidiol é um constituinte da planta *Cannabis sativa*, que apresenta potenciais propriedades terapêuticas para diversas indicações e nos últimos anos tem atraído atenção como um tratamento potencial para a ansiedade, pois a maioria dos dados existentes sugere que o composto é seguro, bem tolerado, tem poucos efeitos adversos e não demonstra potencial para abuso ou dependência em humanos.

Evidências preliminares de testes em humanos usando voluntários saudáveis e indivíduos com transtorno de ansiedade social sugerem que o canabidiol pode ter efeitos ansiolíticos. Embora essas descobertas sejam promissoras, pesquisas futuras são necessárias para determinar a eficácia desse fitocanabinoide em outros transtornos de ansiedade, estabelecer doses apropriadas e determinar sua eficácia a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- BABAEV, Olga; CHATAIN, Carolina; KRUEGER-BURG, Dilja. Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. **Experimental & molecular medicine**, v. 50, n. 4, p. 1-16, 2018.
- BANERJEE, Rishi et al. Real world evidence in medical *cannabis* research. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**, v. 56, p. 8-14, 2022.
- BERGER, Maximus et al. Cannabidiol for treatment-resistant anxiety disorders in young people: an open-label trial. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 83, n. 5, p. 42111, 2022.
- BLOOMFIELD, Michael AP et al. The acute effects of cannabidiol on emotional processing and anxiety: a neurocognitive imaging study. **Psychopharmacology**, v. 239, n. 5, p. 1539-1549, 2022.
- BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de diretoria colegiada – RDC nº 17 de 06 de maio de 2015**. DF: Brasília, 2015.
- BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de diretoria colegiada – RDC nº327**, de 09 de dezembro de 2019. DF: Brasília, 2019.
- BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de diretoria colegiada – RDC nº335, de 24 de janeiro de 2020**. DF: Brasília, 2020.
- CAMARGO FILHO, Marcelo Ferrari et al. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 55, n. 2, 2019.
- CARBALLO, Monserrat Macías et al. Trastornos de ansiedad: revisión bibliográfica de la perspectiva actual. **Eneurobiología**, v. 10, n. 24, 2019.
- CARVALHO, Ana Júlia; PIMENTA, Stéfany Bruna; SIMEONI, Adélia Rocha. Uso da escetamina intranasal no tratamento da depressão resistente: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 16, p. e430111638613-e430111638613, 2022.
- CORROON JR, James M.; MISCHLEY, Laurie K.; SEXTON, Michelle. *Cannabis* as a substitute for prescription drugs—a cross-sectional study. **Journal of pain research**, p. 989-998, 2017.
- DAHLGREN, Mary Kathryn et al. Clinical and cognitive improvement following full-spectrum, high-cannabidiol treatment for anxiety: open-label data from a two-stage, phase 2 clinical trial. **Communications Medicine**, v. 2, n. 1, p. 139, 2022.
- DELGADO, Eloy Chacón et al. Generalidades sobre el trastorno de ansiedad. **Revista Cúpula**, v. 35, n. 1, p. 23-36, 2021..

- FARAG, Sayed; KAYSER, Oliver. The *cannabis* plant: botanical aspects. In: **Handbook of cannabis and related pathologies**. Academic Press, 2017. p. 3-12.
- FARIA, Stephanie Martins et al. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 2, p. 189-196, 2020.
- FROTA, Ilgner Justa et al. Transtornos de ansiedade: histórico, aspectos clínicos e classificações atuais. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2022.
- GARCÍA-GUTIÉRREZ, María S. et al. Cannabidiol: a potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. **Biomolecules**, v. 10, n. 11, p. 1575, 2020.
- GOTTSCHALK, Michael G.; DOMSCHKE, Katharina. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. **Dialogues in clinical neuroscience**, 2022.
- HUNDAL, Harneet et al. The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group. **Journal of Psychopharmacology**, v. 32, n. 3, p. 276-282, 2018.
- HURD, Yasmin L. et al. Cannabidiol for the reduction of cue-induced craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder: a double-blind randomized placebo-controlled trial. **American Journal of Psychiatry**, v. 176, n. 11, p. 911-922, 2019.
- KWEE, Caroline MB et al. Cannabidiol enhancement of exposure therapy in treatment refractory patients with social anxiety disorder and panic disorder with agoraphobia: A randomised controlled trial. **European Neuropsychopharmacology**, v. 59, p. 58-67, 2022.
- JIN, Dan et al. Secondary metabolites profiled in cannabis inflorescences, leaves, stem barks, and roots for medicinal purposes. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-14, 2020.
- LACZKOVICS, Clarissa et al. Cannabidiol treatment in an adolescent with multiple substance abuse, social anxiety and depression. **Neuropsychiatrie**, v. 35, n. 1, p. 31, 2021.
- LEMOS, Erica da Silva Moura; ALMEIDA, Claudiane; SANTOS, Jânio Sousa. Atenção farmacêutica nos riscos do uso inadequado da maconha no tratamento da depressão. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 17, p. e63111738877-e63111738877, 2022.
- LEWIS, Melissa M. et al. Chemical profiling of medical cannabis extracts. **ACS omega**, v. 2, n. 9, p. 6091-6103, 2017.

LEWIS-BAKKER, Melissa M. et al. Extractions of medical cannabis cultivars and the role of decarboxylation in optimal receptor responses. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 4, n. 3, p. 183-194, 2019.

LIMA, Amanda Alves; ALEXANDRE, Ueslane Coelho; SANTOS, Jânio Sousa. O uso da maconha (*Cannabis sativa* L.) na indústria farmacêutica: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e46101219829-e46101219829, 2021.

LOPES, Amanda Brandão et al. Transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 35, p. e8773-e8773, 2021.

LOPES, Keyla Crystina da Silva Pereira; SANTOS, Walquiria Lene. Transtorno de ansiedade. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 1, n. 1, p. 45-50, 2018.

MARQUES, Aniely Giovanetti; MERHY, Janaína Maria Fernandes; BORTOLI, Stella. Avaliação do impacto do isolamento social sobre uso de medicamentos para o tratamento ou controle de transtornos de ansiedade. **Peer Review**, v. 5, n. 2, p. 1-22, 2023.

MARTIN, Patrick. The epidemiology of anxiety disorders: a review. **Dialogues in clinical neuroscience**, 2022.

MASATAKA, Nobuo. Anxiolytic effects of repeated cannabidiol treatment in teenagers with social anxiety disorders. **Frontiers in psychology**, v. 10, p. 2466, 2019.

MEDEIROS, Franciele Castilhos et al. Uso medicinal da *Cannabis sativa* (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 41510-41523, 2020.

MELAS, Philippe A. et al. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety and mood disorders: molecular targets and epigenetic insights from preclinical research. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 4, p. 1863, 2021.

MOLTKE, Julie; HINDOCHA, Chandni. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. **Journal of cannabis research**, v. 3, n. 1, p. 1-12, 2021.

ODIEKA, Anwuli Endurance et al. The medicinal natural products of *Cannabis sativa* Linn.: A review. **Molecules**, v. 27, n. 5, p. 1689, 2022.

OMS. Organização Mundial de Saúde et al. **World mental health report: transforming mental health for all**. 2022.

PASCUAL, M. Pérez; MASCARAQUE, P. Sánchez. Ansiedad en la infancia y adolescencia. **Pediatría Integral**, v. 7, p. 31, 2022.

RAMÍREZ, Juan Fernando Muñoz. El cannabidiol y sus indicaciones en psiquiatria. **Medicina UPB**, v. 40, n. 1, p. 65-76, 2021.

RYZ, Natasha R.; REMILLARD, David J.; RUSSO, Ethan B. Cannabis roots: a traditional therapy with future potential for treating inflammation and pain. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 2, n. 1, p. 210-216, 2017.

SANTOS, Pedro Igor; SERAPIÃO, Lucimary Bezerra Florentino Alves. Potencial terapêutico do canabidiol para o tratamento do transtorno de ansiedade: uma revisão de literatura. **Revista Psicoatualidades**, v. 1, n. 2, p. 30-43, 2021.

SPEZZIA, Sérgio. O emprego da Cannabis medicinal no enfrentamento à doenças. **Revista de Ciências Médicas**, v. 31, 2022.

TODD, Stephanie M. et al. Interactions between cannabidiol and Δ 9-THC following acute and repeated dosing: Rebound hyperactivity, sensorimotor gating and epigenetic and neuroadaptive changes in the mesolimbic pathway. **European Neuropsychopharmacology**, v. 27, n. 2, p. 132-145, 2017.

VIDOT, Denise C. et al. The COVID-19 cannabis health study: Results from an epidemiologic assessment of adults who use cannabis for medicinal reasons in the United States. **Journal of addictive diseases**, v. 39, n. 1, p. 26-36, 2020.

VIUDEZ-MARTÍNEZ, Adrián; GARCÍA-GUTIÉRREZ, María S.; MANZANARES, Jorge. Cannabidiol regulates the expression of hypothalamus-pituitary-adrenal axis-related genes in response to acute restraint stress. **Journal of Psychopharmacology**, v. 32, n. 12, p. 1379-1384, 2018.