

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Biomedicina**

**Rafaella Rodrigues Miranda**

**Raquel Freitas Beserra**

**AÇÃO ANSIOLÍTICA DE DERIVADOS DA  
*Cannabis sativa*: UMA REVISÃO**

**São Paulo**

**2022**

**Rafaella Rodrigues Miranda - RA: 009892**

**Raquel Freitas Beserra - RA: 008841**

**AÇÃO ANSIOLÍTICA DE DERIVADOS DA  
*Cannabis sativa*: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo**

**2022**

**Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo**

Miranda, Rafaella Rodrigues

Ação ansiolítica de derivados da Cannabis Sativa: uma revisão /  
Rafaella Rodrigues Miranda, Raquel Freitas Beserra. -- São Paulo:  
Centro Universitário São Camilo, 2022.

61 p.

Orientação de Beatriz Duarte Palma Xylaras.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação),  
Centro Universitário São Camilo, 2022.

1. Canabidiol 2. Cannabis 3. Dronabinol 4. Questionário de  
saúde do paciente 5. Transtornos de ansiedade I. Beserra, Raquel  
Freitas II. Xylaras, Beatriz Duarte Palma III. Centro Universitário

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha mãe, Rosana, sem sua ajuda não seria possível realizar a faculdade de biomedicina, sempre se esforçou e trabalhou muito para me ajudar na realização desse sonho.

Aos meus amigos de muito tempo Giovanna, Bruno e Victor, obrigada por serem sempre meu apoio emocional e fazer parte da minha trajetória. Aos amigos que a faculdade me apresentou, Raquel, Raphael, Marcela e Vinicius, obrigada por toda ajuda nos momentos que foi preciso, pelas risadas e dos momentos estudos até as conversas mais serias de desabafo.

Agradeço ao meu namorado Kauã, por todo seu apoio moral e psicológico pois sempre me motivou e me ajudou no que estava ao seu alcance.

Agradeço as meninas do meu estágio na clínica Vitalizar, Bruna, Larissa, Regiane e Graziela que sempre foram muito atenciosas e pacientes comigo desde o dia que cheguei, sou grata por tudo que me ensinaram, pelas risadas e por todo apoio nessa minha trajetória acadêmica.

À professora Beatriz agradeço a oportunidade de ser nossa orientadora e nos ajudar a desenvolver esse projeto. Ao corpo docente da São Camilo, agradeço por toda dedicação dos professores e outros profissionais pois todos foram essenciais no meu aprendizado e amadurecimento, irei levar isso pelo resto da vida.

Por fim agradeço a minha dupla, Raquel, uma das melhores pessoas que apareceram na minha vida no momento da faculdade, de início muitas coisas não foram fáceis e ter alguém tão especial assim me motivou a continuar, espero que essa amizade dure por muitos e muitos anos. Graças a essa amizade de muita confiança e parceria escolhemos realizar esse trabalho de conclusão juntas, não poderia ter escolhido melhor minha dupla, pois ao longo do desenvolvimento desse trabalho passei por problemas na vida familiar, seu apoio foi essencial nesse momento, não me abandonou ou me deixou desistir em nenhum momento, sempre me motivou o tempo inteiro de que juntas tudo iria dar certo. Obrigada por tudo, pelas conversas, as broncas, os abraços, as lágrimas, os desabafos, as risadas, as crises em conjunto (onde sempre uma ajudava a outra a sair dessa) e por esse final de ciclo que não seria o mesmo sem sua companhia, com todo meu coração obrigada por ser a melhor dupla.

Rafaella Rodrigues Miranda.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha mãe, Ana Maria, que sempre batalhou por mim e pelos meus direitos, esteve o tempo todo ao meu lado e se não fosse por todo esse esforço dela, eu dificilmente teria chegado até aqui. À minha tia Eliana e ao meu padrasto Claudinei, que estiveram, em conjunto com minha mãe me dando o suporte necessário ao longo dos últimos anos.

Aos meus amigos que a vida me deu, Camila, Giovanna, Gustavos (Duarte e Vicente), Nathália, obrigada por fazerem minha vida mais leve mesmo durante os momentos mais desafiadores. Aos amigos que a faculdade me presenteou, Marcela, Raphael, Rafaella, Vinícius, obrigada por todas as risadas, pelos momentos de estudo, trabalho e até mesmo pelas discussões que só fortaleceram nossa amizade. À Isabel, que conheci apenas no último semestre, durante o estágio, mas com quem criei um vínculo maravilhoso e uma parceria incrível.

À professora Beatriz agradeço a oportunidade de desenvolvermos este projeto sob sua orientação. Ao corpo docente da São Camilo, agradeço a dedicação de cada um desde o primeiro momento em que pisaram na sala de aula, pois tenho certeza de que desde as primeiras palavras nos incentivaram a seguir nossos sonhos.

Agradeço aos peritos do Núcleo de Exames de Entorpecentes, pela confiança que tiveram ao me receberem como estagiária, em especial aos peritos Júlio Ponce, Luiz Neves Jr., e Marcos Franco, por todo o suporte e paciência ao me ensinarem diferentes técnicas manuais, e manipulação de equipamentos analíticos, bem como no incentivo à carreira de pesquisa. A toda a enorme equipe do NEE, obrigada por me acolherem com todo o carinho possível e por me mostrarem um lado da Polícia Científica que poucos têm a oportunidade e o privilégio de conhecer, vocês se tornaram muito mais do que colegas de trabalho.

Por último, mas jamais menos importante, agradeço à minha dupla, Rafaella, que apareceu na minha vida em um momento de crise e tão logo já mostrou que nossa amizade seria algo sério. E se tornou algo tão sério que escolhemos uma à outra para este trabalho de conclusão de curso, mostrando nosso grau de confiança, parceria e cumplicidade. Agora eu posso finalmente admitir que não poderia ter escolhido melhor companhia para finalizar este ciclo comigo. Agradeço cada palavra, cada abraço e até cada bronca, pois sei que todos eles foram de coração, e agradeço principalmente cada risada que demos juntas – e não foram poucas – porque mesmo nas maiores crises estávamos lado a lado, como Chris e Greg, queijo e goiabada, pipoca e guaraná, Batman e Robin... e que continuemos assim por muito e muito tempo.

Raquel Freitas Beserra

## LISTA DE ABREVIATURAS

$\Delta$ 9-THC –  $\Delta$ 9-Tetraidrocanabinol

2-AG – 2-araquidonoilglicerol

5-HT – serotonina

5-HT<sub>1A</sub> – receptor serotoninérgico 1A

5-HT<sub>3</sub> – receptor serotoninérgico 3

a.C. – antes de Cristo

A<sub>2A</sub> – receptor de adenosina A<sub>2A</sub>

AA – ácido araquidônico

Ach – acetilcolina

ACTH – hormônio adrenocorticotrófico/corticotrofina

AEA – anandamida/araquidonoiletanolamina

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APA – American Psychiatry Association/ Associação Americana de Psiquiatria

ATV – área tegmental ventral

BZD - benzodiazepínico

Ca<sup>2+</sup> - íon cálcio

CB<sub>1</sub> – receptor canabinoide 1

CB<sub>2</sub> – receptor canabinoide 2

CBC – canabicromeno

CBD – canabidiol

CBG – canabigerol

CBN – canabinol

Cl<sup>-</sup> - íon cloro/cloreto

COX-2 – Cicloxigenase-2

CRH – hormônio liberador de corticotrofina

DA – dopamina

DAG – diacilglicerol

DAGL – diacilglicerol lipase

DSM - Manual Estatístico e Diagnóstico de Transtornos Mentais

EA – Etanolamina

FAAH - amida hidrolase de ácidos graxos

FDA – Food and Drug Administration

FLC – fosfolipase C

GABA – ácido gama-aminobutírico

GABAA – receptor GABAérgico A

GBD - Global Burden of Disease

Gi – proteína G inibitória

Gly – glicina

GPR55 – receptor acoplado à proteína G55

HPA – eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

iMAO – inibidores da MAO

ISRS – inibidor seletivo de recaptção de serotonina

MAGL – monoacilglicerol lipase

MAO – monoaminoxidase

mGlu1/5 – receptores metabotrópicos de glutamato 1 e 5

NAc – núcleo accumbens

NAPE - N-acil fosfatidiletanolamina

NAPE-PLD – N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipase-D específica

NAT – N-aciltransferase

NE – norepinefrina

NMDA - N-metil D-Aspartato

NMDA-R – Receptor NMDA

PE – Fosfoetanolamina

PG-EA – Prostaglandina etanolamina

PLC – fosfolipase C

PPAR Gamma – receptor ativado por proliferador de peroxissomo

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

SK – Canal SK

SNC – Sistema nervoso central

TAG – transtorno de ansiedade generalizada

TAS – transtorno de ansiedade social

TEM – transportador endocanabinoide de membrana

TEPT – transtorno de estresse pós-traumático

TOC – transtorno obsessivo-compulsivo

TP – Transtorno de pânico

TRPV1 – receptor transitório de potencial vaniloide 1

UN-WHO United Nations - World Health Organization

VGCC – canal de cálcio dependente de voltagem



## RESUMO

A ansiedade é um sentimento natural e que está relacionado à sobrevivência da espécie, contando com a antecipação ao perigo iminente, bem como respostas físicas e mentais frente a um agressor. Na Antiguidade Clássica, os transtornos de ansiedade já eram conhecidos como problemas e eram tratados normalmente como qualquer outra doença. Ao longo de muitos séculos esses conhecimentos e tratamentos deixaram de ser aprofundados, de forma que apenas a partir do século 17 os distúrbios mentais passaram a ser estudados com maior profundidade e interesse, deixando de lado a visão religiosa e abrindo espaço para os fatos e a ciência. Na sociedade atual, a ansiedade deixou de ser apenas um instinto de sobrevivência e tornou-se um fator de risco, no qual ela própria traz malefícios aos indivíduos. Estudos indicam que aproximadamente 4% da população mundial possui algum diagnóstico de ansiedade; no Brasil, cerca de 8% da população tem algum transtorno de ansiedade, e mais de 15% algum outro diagnóstico de transtornos de saúde mental. Entretanto, estes números podem ser ainda maiores, visto que em muitos lugares há a subnotificação, falta de diagnósticos e mesmo o preconceito com as questões de saúde mental, que levam os indivíduos a ignorarem esses problemas. Apesar disso, os tratamentos convencionais são bastante amplos e contam com uma diversidade de classes farmacológicas, porém a complexidade de casos de alguns pacientes, desenvolvimento de baixa responsividade aos fármacos e aumento de efeitos colaterais relacionados a eles têm trazido à tona pesquisas e discussões acerca de novas classes farmacológicas e diferentes abordagens terapêuticas. A *Cannabis sativa* é uma planta dioica originária da Ásia, que apresenta uma multiplicidade de substâncias psicoativas, cujas concentrações podem variar de 10 a 20% em plantas fêmeas a depender de fatores genéticos, ambientais, entre outros. Os principais componentes psicoativos, e atualmente de maior interesse científico e medicinal, são o  $\Delta$ 9-tetraidrocanabinol ( $\Delta$ 9-THC) e o canabidiol (CBD). Esse interesse aumentou em meados da década de 1960, quando um grupo de pesquisadores isolou o  $\Delta$ 9-THC, e três décadas depois, foi identificado um receptor cerebral capaz

de interagir com ele. Desde então, os estudos acerca do uso farmacológico dos derivados da *Cannabis* têm crescido, com um número cada vez maior de publicações e descobertas. Um importante achado nos últimos anos foi em relação à ação dos derivados da *Cannabis* em sintomas da ansiedade, em especial o CBD, mas também do  $\Delta$ 9-THC, e com vantagens quando comparados aos tratamentos convencionais, incluindo menor tempo de surgimento de resultados e poucos efeitos colaterais. Entretanto, alguns estudos ainda visam determinar as quantidades adequadas para que a terapia seja bem-sucedida, bem como a identificar se a longo prazo os efeitos serão duradouros e se haverá ou não o aparecimento de efeitos colaterais significativos.

**Palavras-chave:** ansiedade, Cannabis, CBD,  $\Delta$ 9-THC, extratos de Cannabis, Cannabis para ansiedade, transtornos de ansiedade, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social.

## ABSTRACT

Anxiety is a natural feeling which is associated with species survival, anticipating danger, with physical responses against an aggressor. In Classical Antiquity, anxiety disorders were already known as problems and normally treated as any other disease. Over the centuries, these knowledge and treatments were abandoned, and only from the 17th century that mental disorders were deeply studied with more interest, putting aside the religious vision, and making room for the facts and the science. Today, anxiety is no longer a survival instinct, but has become a risk factor, in which itself harms the individuals. Studies indicate that about 4% of the world population has any anxiety diagnostic; in Brazil approximately 8% of its population suffers with anxiety, and 15% with any other mental disorder. However, these numbers can be even larger, as there is an underreporting in many places, lack of diagnostics and even the prejudice about the mental health issues, which might lead the individuals to ignore these problems. Despite that, conventional treatments are quite broad and have a diversity of pharmacological classes, but the patients' complexity, the low responsiveness development to drugs and the increase in side effects related to them brought up to light research and discussions about new pharmacological classes and different therapeutical approaches. Cannabis sativa is a dioecious plant originally from Asia, which has a diversity of psychoactive substances, and its concentrations can vary from 10% to 20% on female plants depending on genetical and environmental factors. The main psychoactive components, and currently of major medical and scientific interest are  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) and cannabidiol (CBD). This curiosity grew in the mid 1960's, when a group of researchers first isolated the  $\Delta$ 9-THC, and three decades later another group identified a brain receptor able to interact with it. Since then, studies on the pharmacological use of Cannabis derivatives have grown, with an increasing number of publications and discoveries. An important finding in recent years was about the effects of Cannabis products at anxiety symptoms, especially CBD but also  $\Delta$ 9-THC, presenting advantages when compared with conventional treatments, including less time until the appearing of results and few side effects. Nevertheless, studies still aim to determine adequate amounts for the therapy to be successful, as well as to identify long-term effects and whether there will be significant side effects or not.

**Keywords:** anxiety, Cannabis, CBD,  $\Delta$ 9-THC, Cannabis extracts, Cannabis for anxiety, anxiety disorders, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	12
2 OBJETIVOS .....	16
2.1 Objetivo Geral .....	16
2.2 Objetivo Específico.....	16
3 METODOLOGIA .....	17
4 DESENVOLVIMENTO .....	18
4.1 O que é a ansiedade? .....	18
4.1.1 Visão histórica dos transtornos de ansiedade .....	18
4.1.2 Neurofisiologia da ansiedade .....	21
4.1.3 Transtorno de ansiedade generalizada .....	23
4.1.4. Transtorno de ansiedade social .....	24
4.2 <i>Cannabis sativa</i> .....	25
4.2.1 <i>Cannabis sativa</i> – a planta .....	27
4.2.2 $\Delta$ 9-Tetraidrocanabinol ( $\Delta$ 9-THC) .....	29
4.2.3 Canabidiol (CBD) .....	30
4.2.4 Legislação brasileira.....	31
4.2.4.1 RDC Nº 327, de 09 de dezembro de 2019 .....	32
4.2.4.2 RDC Nº 335, de 24 de janeiro de 2020 .....	33
4.2.4.3 RDC Nº 598, de 9 de fevereiro de 2022 .....	33
4.2.5 Formas de apresentação dos extratos da <i>Cannabis sativa</i> .....	34
4.2.5.1 <i>Full Spectrum</i> .....	34
4.2.5.2 <i>Broad Spectrum</i> .....	35
4.2.5.3 CBD Isolado .....	35
4.3 Sistema endocanabinoide .....	35
4.3.1 Endocanabinoides .....	36
4.3.1.1 Anandamida (AEA).....	36
4.3.1.2 2-araquidonoil-glicerol (2-AG) .....	37
4.3.1.3 Enzimas responsáveis pelo metabolismo dos endocanabinoides .....	39
4.3.2 Receptores canabinoides .....	40
4.3.3 Outros receptores relevantes .....	42
4.4 <i>Cannabis</i> medicinal e suas ações no transtorno de ansiedade.....	44
4.4.1 Mecanismo de ação do CBD na ansiedade .....	45
4.4.2 Mecanismo de ação do $\Delta$ 9-THC na ansiedade .....	46
4.4.3 Receptor transitório de potencial vaniloide 1 (TRPV1) na ansiedade .....	47
4.4.4 Estudos sobre os efeitos da <i>Cannabis</i> na ansiedade.....	48
5 CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS.....	51

## 1 INTRODUÇÃO

A pandemia do novo Coronavírus, presente no cotidiano mundial desde o início de 2020, desencadeou um aumento dos transtornos mentais em cerca de 25%, sendo os mais prevalentes a ansiedade e a depressão (UN-WHO, 2022). De acordo com estudos atuais, este novo cenário levou muitos indivíduos a desenvolver e experienciar problemas na saúde mental, enquanto outros se adaptaram sem maiores questões. Os mais afetados foram as mulheres e os jovens, que apresentam, de maneira desproporcional aos homens e adultos, maiores riscos aos comportamentos suicidas e automutilação (GBD, 2021).

A ansiedade é um sentimento normal e que pode ser definida como a sensação de medo, geralmente causada pela antecipação de perigo, risco ou situações desconhecidas. No entanto, ela passa a ser considerada patológica a partir do momento em que se torna irracional e exagerada, quando comparada com o cenário, a ponto de impedir que o indivíduo realize suas funções diárias, interferindo na qualidade de vida (DSM-5, 2013). O nome ansiedade possui diversas origens, sendo a principal derivada de línguas Clássicas, em especial o Latim, em que se tem o substantivo *angor*, e o verbo *ango*, que significa apertar ou contrair. No Francês e em outras Línguas Românicas, *anxiété*, do Latim *anxiētas*, é diferenciado de *angoisse*, do Latim *angŭstīa*. Por vezes estas palavras são usadas como sinônimas, mas a diferença, segundo a visão de Lévy-Valensi em 1948, pode ser estabelecida de forma que a ansiedade é tida como a sensação psicológica, a expectativa ou preocupação. Já a angústia define a experiência somática e física, com a contração e espasmos musculares involuntários, podendo o indivíduo apresentar broncoespasmos, cefaleia, respiração entrecortada, cólicas intestinais, entre outros.

As literaturas médicas greco-latinas são ricas em textos que descrevem a ansiedade como doença, e formas de diagnóstico e tratamento. Por muitos séculos estes textos permaneceram esquecidos, formando um enorme intervalo entre a antiguidade clássica e a psiquiatria moderna, de forma que a ansiedade como doença aparenta ter desaparecido de registros escritos. Dessa forma, os indivíduos com ansiedade eram diagnosticados com outras doenças ou outros termos médicos eram usados para uma mesma doença.

Os séculos 19 e 20 foram essenciais para o desenvolvimento dos estudos sobre as doenças que acometem a psique do indivíduo, já que foi neste período que a psicologia e a psicanálise passaram a ser consideradas áreas de estudo, graças à atuação de importantes nomes como Carl Jung e Sigmund Freud. Em 1952, foi publicada a primeira edição do Manual Estatístico e Diagnóstico de Transtornos Mentais pela Associação Americana de Psiquiatria (APA). No ano de 1968 veio a versão seguinte, o DSM-II com novas categorias e subdivisões de transtornos psíquicos. O DSM-III foi publicado em 1980, e após 7 anos uma versão revisada foi publicada com o título de DSM-III-R. Em 1994 foi publicado o DSM-IV, que apresentava praticamente as mesmas informações que as duas versões anteriores, mas com algumas alterações pontuais (DERBLI, 2011). A última e mais recente versão foi publicada em 2013, e desde então tem sido um importante guia para os profissionais de saúde para a identificação e tratamento dos transtornos mentais.

A ansiedade, tanto em sua forma natural como no transtorno ansioso, é modulada por neurotransmissores em determinadas áreas do sistema límbico, principalmente a amígdala. Os principais moduladores desta resposta são a dopamina (DA), norepinefrina (NE), ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) e serotonina (5-HT). Desta forma, os tratamentos farmacológicos de transtornos de ansiedade e transtornos associados à ansiedade consistem em substâncias capazes de variar e balancear a atividade desses neurotransmissores, sendo as principais classes os benzodiazepínicos, inibidores não seletivos ou seletivos da recaptação de monoaminas, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase (iMAO) e antagonistas de receptores serotoninérgicos. Apesar de serem os tratamentos mais utilizados, estão altamente sujeitos a limitações da eficácia e efeitos colaterais, como disfunção sexual, insuficiência hepática, dependência e tolerância, sendo que os dois últimos sugerem a necessidade de novas modalidades terapêuticas para o tratamento e manutenção de forma eficiente destes quadros.

Com o objetivo de tratar estes transtornos de maneira menos prejudicial, novas modalidades terapêuticas têm sido estudadas e, dentre elas estão os derivados da *Cannabis sativa*. Esta planta é conhecida há mais de 6 mil anos sendo uma das plantas mais antigas usada pelo ser humano, e dentre seus muitos benefícios estava o medicinal. Na China foram encontradas as primeiras evidências do cultivo da fibra usada para tratamentos médicos. Na Índia seu uso medicinal data cerca de 1000 a.C. Na era cristã se espalhou pelo Oriente Médio, África e somente

no século X chega à Europa. Ao longo dos séculos de colonização das Américas, chegou à América do Sul, onde teve boa adaptação. No século XX seu extrato foi comercializado na forma de sedativos e hipnóticos. Seu declínio para fins medicinais se iniciou com a produção de novas substâncias hipnóticas e sedativas, limitando o uso da *Cannabis* como medicamento (CRIPPA, 2010). Em 1960 o professor Raphael Mechoulam e seu grupo identificaram uma das principais estruturas química da *Cannabis*, o  $\Delta$ 9-THC (CRIPPA, 2010), enquanto o CBD depois de isolado foi mais bem esclarecido por Mechoulam em 1963 (MATOS, 2017).

Em 1974 foi realizado um estudo com CBD e  $\Delta$ 9-THC em voluntários saudáveis, dando a primeira pista de que o CBD poderia atuar como uma droga ansiolítica. Esse estudo mostrou que os pacientes que receberam a mistura de CBD (60mg) adicionado ao  $\Delta$ 9-THC (30 mg), apresentaram menos ansiedade e mais efeitos prazerosos. Um outro estudo realizado em 1982 confirmou que o CBD (1 mg/Kg) administrado com  $\Delta$ 9-THC (0,5 mg / kg) reduzindo significativamente os índices de ansiedade em voluntários saudáveis (ZUARDI, 2008). Em um estudo mais recente realizado em 2017, no qual os voluntários saudáveis precisavam falar em público, foram separados cinco grupos: grupo 1=placebo, grupo 2=CBD 100mg, grupo 3= CBD 300mg, grupo 4=CBD 900mg e grupo 5=clonazepam 1mg. Com esse estudo verificou-se que a quantidade moderada de CBD (300mg) resultou em uma ação tão boa quanto a do clonazepam (ZUARDI, 2017).

O sistema endocanabinoide tem um papel importante na modulação no sistema nervoso central (SNC), já que os receptores CB1 estão altamente presentes nesse sistema e tecidos periféricos, influenciando nas funções orgânicas e receptores CB2 que estão presentes em especial no sistema imune e em menor quantidade no SNC. Essa modulação realizada pelos endocanabinoides pode interferir no ritmo cardíaco, temperatura corporal, analgesia, humor, sono, apetite, funções cognitivas, sensações de relaxamento e bem-estar (CATHER, 2020).

Os endocanabinoides podem se acoplar a outros receptores além do CB1 e CB2, como por exemplo o receptor potencial transitório de vaniloide tipo-1 (TRPV1) (SAITO, 2010) Além disso, o CBD apresenta caráter agonístico nos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT<sub>1A</sub> que estão envolvidos na modulação da ansiedade (MATOS, 2017).

Um dos pontos positivos do uso da *Cannabis* medicinal é que o uso terapêutico do CBD para a ansiedade não possui efeitos adversos e tóxicos quando

comparada aos tratamentos convencionais. Em diversos estudos *in vivo* e *in vitro* da administração do CBD em ampla faixa de concentração, e de forma aguda por diversas vias, não produziu efeitos tóxicos significativos em humanos; e a administração crônica por um mês em voluntários saudáveis não provocou nenhuma alteração em exames neurológicos, psiquiátricos ou clínicos, demonstrando a segurança do uso terapêutico do CBD (MATOS, 2017).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

O objetivo principal deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica, analisando, discutindo e condensando as informações ao longo das últimas décadas a respeito da neurofisiologia da ansiedade, do sistema endocanabinoide e do uso medicinal de derivados da *Cannabis sativa*.

### **2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

Analisar, discutir e condensar informações a respeito do uso medicinal de derivados da *Cannabis sativa*, em especial no uso de CBD e  $\Delta$ 9-THC para a redução de sintomas associados à ansiedade, como forma de substituir os tratamentos convencionais em pacientes refratários, nos que apresentam efeitos colaterais intensos, ou mesmo como forma de evitar o surgimento desses efeitos durante a farmacoterapia.



### 3 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados e bibliotecas científicas eletrônicas SciELO, PubMed, Google Acadêmico e Sistema Integrado de Bibliotecas Padre Inocente Radrizzani, por meio de artigos científicos, teses de mestrado e doutorado, livros e aulas de cursos ministrados *on-line* através da plataforma de vídeos YouTube. A busca se deu por termos como “ansiedade”, “Cannabis”, “CBD”, “ $\Delta$ 9-THC”, “extratos de Cannabis”, “Cannabis extracts”, “Cannabis para a ansiedade”, “Cannabis for anxiety”, “transtornos de ansiedade”, “anxiety disorders” presentes nas pesquisas, e assim selecionamos o material. Foram utilizadas referências com data de publicação até 30 de abril de 2022.

## 4 DESENVOLVIMENTO

### 4.1 O que é a ansiedade?

A ansiedade é um sentimento natural fisiológico, associado à sobrevivência e manutenção das espécies, e está presente não apenas em seres humanos, como também em outros animais, de forma a prepará-los para a defesa frente a uma ameaça ou para a fuga, e que provoca um estado de alerta quando o perigo é notado (PAPAGIANNI *et al.*, 2019). Entretanto, em alguns momentos a ansiedade passa de algo natural e benéfico para um distúrbio, influenciando negativamente a rotina e a saúde física e mental do indivíduo, já que este começa a se manter em alerta constantemente, inclusive sem que haja a presença de ameaça ou agente agressor. Este estado de alerta constante pode levar a comportamentos de evitação, agressivos e mesmo autodestrutivos, como abuso de álcool, drogas, jogatinas ou compras, compulsões alimentares, automutilação e tentativas de suicídio, bem como outros problemas de saúde associados à constante liberação de neurotransmissores ligados ao estresse crônico.

#### 4.1.1 Visão histórica dos transtornos de ansiedade

A ansiedade como transtorno é conhecida e descrita desde as civilizações greco-romanas clássicas, sendo que em sua coletânea, *Corpus Hippocraticum*, Hipócrates (Grécia, 460 a.C. - 377 a.C) menciona casos específicos de pânico e fobia em alguns pacientes. Já Cícero (República Romana, 106 a.C. - 43 a.C.) em seu tratado "*Discussões Tusculanas*" afirmava que as doenças da mente descritas pelos gregos possuíam nomes simples, que não as descreviam propriamente e estes não se aprofundaram. Já os romanos as teriam nomeado de forma mais adequada, pois as afecções da mente assemelham-se às doenças do corpo e, assim como tais, devem ser estudadas. Em seu tratado, Cícero também detalha a forte relação entre as doenças do corpo e da mente, já que uma pode ser a causa da outra, e, portanto, a causa da enfermidade do paciente deve ser corretamente encontrada, para que o tratamento seja adequado (CROCQ, 2015).

Por muitos séculos, o estudo das enfermidades da mente foi esquecido e negligenciado, e apenas foi retomado no século 17, com a publicação do tratado “A Anatomia da Melancolia” por Robert Burton, com uma profunda revisão literária e compilado de textos antigos e contemporâneos ao autor. Muitas vezes a melancolia é citada em contextos associados à depressão, no entanto ela não está apenas restrita a este, já que seu diagnóstico poderia ser adotado a partir da observação de quadros clínicos negativos ou com sintomas internalizados. O critério essencial para fechar um diagnóstico como melancolia era o fato de o paciente permanecer quieto, enquanto um paciente agitado era geralmente diagnosticado com mania. Assim como poderiam ocorrer de forma independente, o medo e a tristeza também poderiam se apresentar em conjunto ou mesmo como causa e consequência (HORWITZ, 2013).

No século 18 o principal diagnóstico psiquiátrico era de ataques de pânico, que recebiam os nomes de vapores ou vapores melancólicos, os quais poderiam ser classificados como sintomas da melancolia (CROCQ, 2015), de forma que englobava características de ansiedade e de depressão. Ao longo deste século, o médico e botânico François Boissier de Sauvages de Lacroix (1706-1767) publicou a primeira obra que classificava os distúrbios mentais e que foi relevante para a transição entre as heranças da Antiguidade Clássica e o início da Ciência Moderna. De Sauvages agrupou os transtornos até então descritos em quatro ordens: alucinações (hipocondria, sonambulismo), morosidades (polidipsia, bulimia, pantofobia/pânico, ninfomania, hidrofobia), delírios (melancolia, mania) e loucuras anormais (amnésia e insônia). O transtorno por ele descrito que mais se aproxima do que é tido hoje como ansiedade é a pantofobia, classificada como um medo ou terror de tudo, mas sem motivo aparente ou de causa desconhecida.

Já nos séculos 19 e 20 o avanço dos diagnósticos e tratamentos foi essencial para chegarmos aos atuais conhecimentos sobre a ansiedade. Em 1869, George Miller Beard descreveu a neurastenia como mal-estar geral, dores inespecíficas, e que poderia apresentar sintomas ansiosos e depressivos. No entanto, Sigmund Freud, responsável por cunhar muitos dos termos atualmente utilizados para os transtornos de ansiedade, separou a neurastenia da ansiedade, de forma que foram classificadas de forma distinta. Nos anos seguintes, Emil Kraepelin se atentou à descrição da ansiedade como um sintoma de tensão interna associada à anedonia, ou seja, a ausência de prazer em realizar atividades e que estava presente em

outros diagnósticos, atingindo tanto o corpo quanto a mente, mas não como um transtorno à parte. Segundo Crocq, a maior contribuição de Kraepelin pode ter sido a descrição da presença da ansiedade em doenças maníaco-depressivas, antecipando o especificador da “angústia ansiosa” de transtornos bipolares, citada posteriormente no DSM-5 em 2013, cujo principal critério consiste em uma sensação de perda de autocontrole do indivíduo, na qual os elevados níveis de ansiedade podem estar associados a um alto risco de suicídio.

Na primeira publicação do Manual Estatístico e Diagnóstico de Transtornos Mentais (DSM-I) em 1952, a ansiedade foi tida como sinônimo de “transtornos psiconeuróticos”, e precisava ser diretamente sentida e expressada ou deveria ser inconscientemente e automaticamente controlada pelo uso de mecanismos de defesa psicológicos. Na segunda edição (DSM-II) a categoria que englobava a ansiedade era das Neuroses, e incluía a ansiedade neurótica/neurose de ansiedade, que era caracterizada pela preocupação excessiva, estendendo-se para o pânico e frequentemente associada a sintomas somáticos. Havia também as neuroses de histeria, neuroses de fobia, neuroses obsessiva-compulsivas, neuroses depressivas e neurose de neurastenia.

Em 1980, a terceira edição possuía o capítulo de transtornos de ansiedade, que incluía Fobias, Estados de ansiedade (transtorno do pânico/TP, transtorno de ansiedade generalizada/TAG e transtorno obsessivo-compulsivo/TOC) e transtorno de estresse pós-traumático/TEPT). A divisão de determinados transtornos que antes consistiam em um mesmo diagnóstico, como TP e TAG deve-se às pesquisas a respeito de tratamentos farmacológicos que mostraram a eficácia da Imipramina e de antidepressivos tricíclicos no bloqueio de ataques de pânico, e sua ineficácia em fobias não associadas a ataques de pânico (DERBLI, 2011).

A partir das edições seguintes, foram feitas novas classificações, inclusões e exclusões de transtornos em determinadas categorias de acordo com novos estudos quanto à sintomatologia e descobertas de características genéticas, neurobiológicas e psicológicas e em 2013 o DSM-5 introduziu, de acordo com essas características em comum, o agrupamento dos transtornos de ansiedade em três espectros: Ansiedade, TOC e Transtornos relacionados a traumas e estresse. Na última revisão do DSM-5, TOC e Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) receberam capítulos à parte, e os transtornos de ansiedade que permaneceram foram:

transtorno de ansiedade de separação, TAG, TP, transtorno de ansiedade social (TAS) e fobias específicas.

Apesar das classificações, ainda não existe um método considerado padrão ouro que possibilite identificar o transtorno específico a partir de uma medida ou quantificação dos sintomas (MÖLLER *et al.*, 2014). Os poucos estudos existentes não puderam estabelecer uma relação direta entre a alteração de um biomarcador específico como causa dos transtornos de ansiedade, o que impede seu uso como indicador diagnóstico periférico. No entanto, alguns estudos clínicos revelaram resultados promissores com relação à quantificação de receptores dos neurotransmissores relacionados aos transtornos de ansiedade em plaquetas, linfócitos e eritrócitos (VISMARA *et al.*, 2020). Desta forma, o diagnóstico ainda é clínico, realizado através da avaliação da proporção dos sintomas por psicólogos e psiquiatras, sendo que estes profissionais devem sempre estar atentos aos sintomas presentes em mais de um distúrbio, de forma a evitar diagnósticos errôneos e, conseqüentemente, abordagens terapêuticas possivelmente ineficazes.

#### **4.1.2 Neurofisiologia da ansiedade**

A ansiedade, tanto em sua forma fisiológica como em sua forma patológica, é modulada por neurotransmissores em determinadas áreas do sistema límbico, principalmente a amígdala. Os principais moduladores desta resposta são a dopamina (DA), norepinefrina (NE), serotonina (5-HT) e ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA).

A norepinefrina (NE) apresenta importante papel na somatização da ansiedade, em especial quando há uma elevada produção e metabolismo deste neurotransmissor, já que está envolvido na resposta autonômica do SNC, provocando tremores, taquicardia, taquipneia, desconforto gastrointestinal, entre outros sintomas.

A serotonina (5-HT) cerebral é produzida especialmente a partir do triptofano na região dos núcleos da Rafe, e degradada pela monoaminoxidase (MAO). Está presente em duas regiões e sistemas associados aos transtornos de ansiedade: a amígdala é responsável pela modulação do sentimento conhecido como ansiedade, o qual aparece em casos do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e

Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC). A outra região é a substância cinzenta periaquedutal, responsável pelo sentimento de medo, presente em transtornos evitativos e relacionados a respostas de fuga, como fobias específicas, fobia social, transtornos de pânico (TP) e transtorno de ansiedade social (TAS) (VISMARA *et al.*, 2020). Seu armazenamento periférico é, principalmente em plaquetas, o que permite sua quantificação, e estudos têm procurado formas de utilizar esta característica como biomarcador para auxiliar em diagnósticos diversos.

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é um importante neurotransmissor inibitório, responsável pela regulação de estímulos e por impedir a liberação de determinadas moléculas no organismo através da inibição dos canais de  $Ca^{2+}$  voltagem dependentes. Recentes estudos indicam que disfunções no sistema inibitório podem estar relacionadas ao aparecimento de transtornos de ansiedade, algo que é sustentado pela melhora dos sintomas quando são administrados benzodiazepínicos (BZD), fármacos que atuam como facilitadores da ação do GABA, em especial nos canais de cloreto (Cl) (DOMSCHKE, 2008).

#### Quadro 1: Principais manifestações clínicas da ansiedade

##### Somáticas

- **Autonômicas: taquicardia, suor, aumento do peristaltismo, taquipneia, midríase, piloereção.**
- **Musculares: dores, contraturas, tremores.**
- **Respiratórias: falta de ar, sensação de afogamento e de sufocação.**
- **Cenestésicas: parestesias, calafrios, amortecimentos.**

##### Psíquicas

- **Tensão, nervosismo, apreensão, mal-estar indefinido, insegurança, dificuldade de concentração, sensação de estranheza ou despersonalização/desrealização.**

Fonte: adaptado de TONELLI, 2015

O hipotálamo tem o papel central em orquestrar a liberação de hormônios do estresse pela hipófise, essa resposta é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). A estimulação de neurônios hipotalâmicos induz a secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo núcleo paraventricular do hipotálamo

para a hipófise anterior, promovendo a liberação de adrenocorticotropina (ACTH), que é um potente estimulador da secreção de glicocorticoides, sendo que o principal em humanos é o cortisol, e androgênios pelo córtex das suprarrenais (TONELLI, 2015). Os neurônios hipotalâmicos que secretam CRH são regulados pela amígdala e hipocampo, assim que o núcleo central da amígdala é ativado, interfere no eixo HPA emitindo a resposta ao estresse, onde a ativação inapropriada tem sido relacionada com os transtornos de ansiedade. O hipocampo contém receptores para glicocorticoides que são ativados pelo cortisol, que quando em altos níveis participa da regulação por retroalimentação do eixo HPA, inibindo a liberação de CRH que consequentemente inibe a de ACTH e cortisol. Entretanto, a exposição contínua ao cortisol em períodos de estresse crônico, pode causar comprometimento de uma série de fatores de crescimento, disfunção e morte dos neurônios hipocâmpais. Assim o hipocampo começa a apresentar falhas em suas funções de controle e liberação dos hormônios de estresse e suas funções de rotina. (KONKIEWITZ *et al.*, 2010).

#### **4.1.3 Transtorno de Ansiedade Generalizada**

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é caracterizado pela preocupação excessiva e constante, além da dificuldade de concentração e outros sintomas psicológicos e fisiológicos que são, geralmente, inespecíficos, mas podem incluir dores de cabeça e problemas gastrointestinais, assim como fadiga e insônia, sendo que estes dois últimos são comuns à depressão. Estudos de neuroimagem mostram que indivíduos com TAG apresentam um aumento da atividade cerebral na região da amígdala simultaneamente a uma redução da atividade do córtex pré-frontal, bem como uma redução da comunicação entre estas duas regiões (STEIN *et al.*, 2015).

Com relação aos estudos com marcadores periféricos (plaquetas, leucócitos e eritrócitos), a redução de receptores alfa-2 adrenérgicos, do sistema noradrenérgico, e dos receptores benzodiazepínicos, do sistema GABAérgico, na superfície de leucócitos e plaquetas foi relatada em pacientes com TAG em comparação com os controles saudáveis. Nos mesmos estudos, a serotonina, os metabólitos da norepinefrina e o cortisol não sofreram alterações significativas nos pacientes com

TAG, mas um aumento ocorreu em indivíduos com transtorno de pânico (com ou sem agorafobia). Segundo Vismara *et al.*, isto pode indicar uma diferença de regulação e metabolismo de neurotransmissores dos sistemas noradrenérgico e serotoninérgico em diferentes transtornos, bem como diferença do mecanismo funcional e fisiológico entre os transtornos de ansiedade e medo.

Atualmente, o tratamento do TAG é baseado em fármacos que reduzem os sintomas, em especial os que são mais debilitantes para o paciente, de forma que haja uma melhoria na sua qualidade de vida. As principais escolhas são os benzodiazepínicos (que se ligam à subunidade BZD do receptor GABA<sub>A</sub>, potencializando os efeitos GABAérgicos), buspirona (agonista do receptor pré-sináptico 5-HT<sub>1A</sub>) e pregabalina, um análogo do GABA (SKELLEY, 2019). Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) costumam ser a primeira escolha, e devem mostrar melhoria dos sintomas entre 4 e 6 semanas após o início do tratamento. É também recomendado que os pacientes, em conjunto com a farmacoterapia, realizem psicoterapia ou terapia cognitivo-comportamental, individual ou em grupo, já que os resultados farmacológicos duram apenas enquanto o indivíduo faz o uso da medicação, e cessam quando a administração é interrompida, enquanto os efeitos dos métodos comportamentais têm maior duração (STEIN *et al.*, 2015).

#### **4.1.4 Transtorno de Ansiedade Social**

O transtorno de ansiedade mais comum é o Transtorno de ansiedade social (TAS), também conhecido como fobia social, sendo o terceiro transtorno psiquiátrico mais frequente, ela é superposta a outras condições diagnósticas como transtorno de pânico e ansiedade generalizada, além disso é associado com um prejuízo funcional e comprometimento psicossocial. Os pacientes com TAS possuem uma importante limitação das suas atividades de interação social, causando vários prejuízos sociais. O diagnóstico se dá pela sensação intensa de medo que persiste em situações que a pessoa entende que outros estão te avaliando e julgando de uma forma vergonhosa ou humilhante, geralmente inicia-se na infância ou adolescência, podendo ser leve, moderado ou grave.



## 4.2 *Cannabis sativa*

A *Cannabis sativa*, mais conhecida como maconha, é usada com fins medicinais desde muito cedo, e provavelmente foi um dos primeiros remédios usados pelo ser humano há milênios, era usada como hipnótico/sedativo, ansiolítico, antidepressivo, antipsicótico, antiemético, antiespasmódico, anticonvulsivante, analgésico, anti-inflamatório e como estimulador do apetite. No Egito antigo já se conhecia seu papel importante para reduzir inflamações por conta de suas propriedades anti-inflamatórias. Na China foram encontrados os primeiros achados de 2.700 a. C. sobre o cultivo da fibra usada para tratamentos médicos que aparecem na farmacopeia chinesa como constipação intestinal, dores, malária, expectoração, epilepsia, tuberculose entre outras. Mas é na Índia que se tem descrições de mais de 1000 a.C. a respeito do seu uso como psicoativo, hipnótico e para mania e histeria. Na era cristã se espalhou pelo Oriente Médio, África chegando na Europa, porém eram apenas produtos derivados, como fibras de cânhamo etc. O registro do uso medicinal na Europa e EUA se iniciou no século XIX, nessa época foram realizados muitos estudos das propriedades medicinais já existentes da Cannabis, contribuindo para a difusão do uso médico na Inglaterra, França e América do Norte.

**Figura 1 – Folha de *Cannabis* sp.**



Fonte: acervo pessoal. Nota: uso da imagem autorizado pelo Núcleo de Exames de Entorpecentes do Instituto de Criminalística de São Paulo.

No início do século XX o extrato de *Cannabis* era comercializado na forma de sedativos e hipnóticos para o tratamento de transtornos mentais como insônia, “melancolia”, mania, *delirium tremens*, entre outros. Após a terceira década do último século, por conta de restrições legais e o desenvolvimento de medicamentos onde o foco era o isolamento de compostos químicos e a produção de sintéticos, houve um declínio do uso da *Cannabis* para fins médicos em geral e na psiquiatria. Isso aconteceu pois os principais ativos da planta ainda não haviam sido isolados e os extratos variavam de potência e composição, podendo gerar efeitos inconsistentes e indesejáveis. A produção de novas substâncias hipnóticas e sedativas como por exemplo hidrato de cloral, barbitúricos e paraldeído, juntamente com restrições impostas pela posterior determinação do estado ilegal da droga, limitaram ainda mais o uso da *Cannabis* como psicofármaco (CRIPPA, 2010).

A *Cannabis sativa* não é uma planta nativa do Brasil e sim trazida junto dos escravos africanos em meados do século XVI. Na época a planta era conhecida como cânhamo e as sementes eram amarradas nas pontas das tangas em bonecas de pano. Com o passar dos anos o uso recreativo da planta se disseminou entre os escravos, atingindo também os indígenas brasileiros, que passaram a cultivar para o uso próprio, a planta então se tornou algo comum para as classes menos favorecidas. A visão com relação à erva mudou a partir do século XIX, chegando ao Brasil as notícias dos efeitos “prazerosos” da maconha, entretanto foi o uso medicinal que se popularizou melhor e foi aceito pela classe médica. A maconha era vendida em qualquer drogaria na forma de cigarrilhas Grimault como remédio para uma série de doenças, a planta era considerada benigna.

**Figura 2: Cigarrilhas Grimault - "cigarros índios".**



Fonte: CARLINI, 2005

Por conta de mudanças políticas, econômicas e sociais pelo mundo, a *Cannabis* começou a ser criticada e difamada, através de, por exemplo, cartazes que eram espalhados nas ruas indicando que pessoas que usavam a maconha eram ruins, algo que instalou um preconceito contra a planta e seus usos.

Na década de 1960 o grupo do professor Raphael Mechoulam isolou e identificou as principais estruturas químicas da *Cannabis sativa* em Israel. Inicialmente o composto com maior atenção foi o  $\Delta^9$ -THC por ser o componente psicoativo da planta, posteriormente descobriu-se que ele se liga a receptores no sistema nervoso central (SNC), os chamados receptores canabinoides CB1 e CB2. Essa descoberta foi seguida do isolamento de dois ligantes canabinoides endógenos (endocanabinoides), o 2-araquidonoil-glicerol (2-AG) e a anandamida (AEA), assim se criou o reconhecimento de que o sistema endocanabinoide pode modular diversos processos fisiológicos, e talvez patofisiológicos nos transtornos psiquiátricos, renovando o interesse no uso da *Cannabis* (CRIPPA, 2010). Existe outro componente que havia sido isolado em 1940 chamado canabidiol (CBD), um composto não psicotrópico que constitui até 40% dos extratos da planta, porém somente em 1963 sua estrutura química foi esclarecida por Raphael Mechoulam e colaboradores. O CBD nas últimas décadas se tornou alvo de vários estudos experimentais, mostrando seu amplo espectro de propriedades farmacológicas, um deles sendo os efeitos sobre os distúrbios de ansiedade (MATOS, 2017).

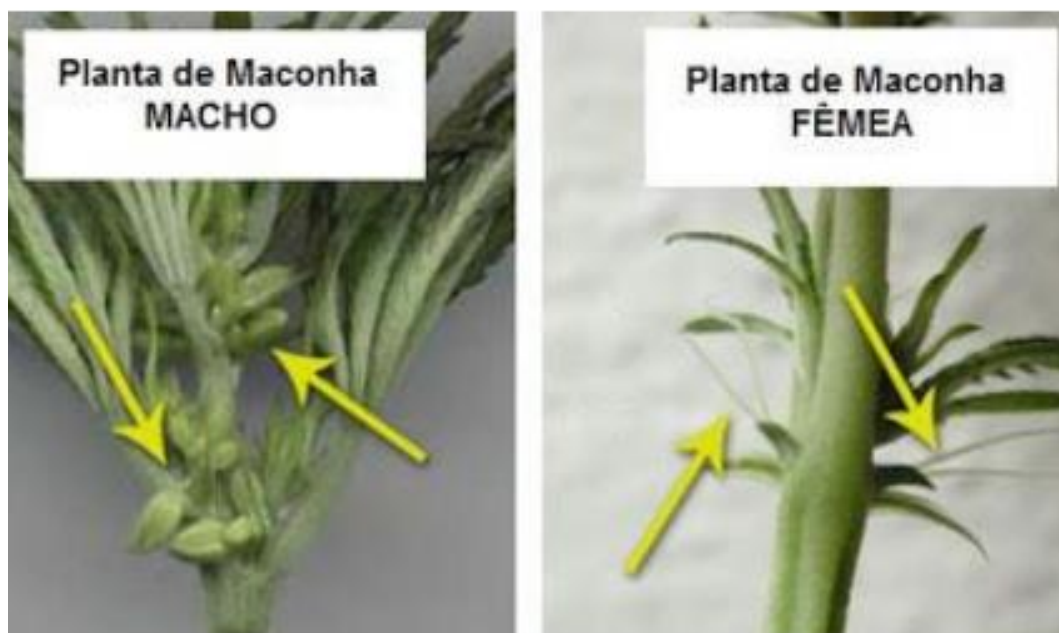
#### **4.2.1 *Cannabis sativa* - a planta**

A *Cannabis sativa* é originária da Ásia, pertence ao gênero *Cannabis* à família Cannabaceae, onde temos uma única espécie: a *Cannabis sativa* e suas subespécies como a *Cannabis sativa* var. *sativa*, *Cannabis sativa indica* e *Cannabis sativa ruderalis*. É cultivada em regiões temperadas e tropicais para o uso de sua fibra e psicoativa, elas se diferenciam pelo modo de crescimento, características morfológicas e quantidade dos princípios ativos, o cruzamento das subespécies é feito frequentemente para produzir fenótipos híbridos ou fitocanabinoides psicotrópicos. As variações mais comuns são a *C. sativa* var. *sativa* e *C. sativa* var. *indica*, e a mais comum no Brasil é a *C. sativa*, pois seu cultivo precisa de um clima tropical temperado, enquanto a *indica* precisa de solos férteis e zonas áridas.

Esta planta é uma herbácea anual e dióica na maioria das vezes e podendo ser monóica, com capacidade de medir de 1 a 5 metros. As plantas masculina e feminina podem ser visualmente diferenciadas, já que a masculina apresenta estames que liberam pólen e a feminina possui os pistilos que fazem parte do seu órgão reprodutor, como podem ser observados na Figura 3, apontados pelas setas, à esquerda a planta macho e à direita a fêmea. Nesta última é encontrada a maior porcentagem de psicoativos, entre 10 e 20%, e essas concentrações estão ligadas a fatores ambientais e genéticos da planta, mas outras condições podem causar alteração nas variações do conteúdo psicotrópico.

Assim como muitas plantas, a *Cannabis* passa pelas fases germinativa, vegetativa e reprodutiva, sendo que é na última que se encontra a maior concentração de princípios ativos.

**Figura 3 - Plantas de *Cannabis* sp. macho e fêmea.**



Fonte: RIBEIRO, 2014

É no fruto partenocárpico (Figura 4) que se encontra a maior concentração de princípios ativos, mais precisamente nos tricomas que são as glândulas secretoras que se localizam na camada cuticular. Essas glândulas ficam nos frutos e nas folhas superiores próximas a ele, e já na raiz, caule e folhas encontramos baixíssima presença dos tricomas. Dentro dessas estruturas não temos apenas os canabinoides, mas sim vários outros compostos que agem em “efeito comitiva”

(*entourage effect*) no qual todos os componentes reagem entre si potencializando sua ação e inibindo alguns efeitos colaterais, e isso é uma característica dos fitoterápicos no geral. Os terpenos modulam a ação dos canabinoides, regulando o efeito psicoativo.

**Figura 4 - Fruto partenocárpico de um exemplar de *Cannabis* sp. As estruturas de coloração alaranjada são os tricomas.**



Fonte: acervo pessoal. Nota: uso da imagem autorizado pelo Núcleo de Exames de Entorpecentes do Instituto de Criminalística de São Paulo.

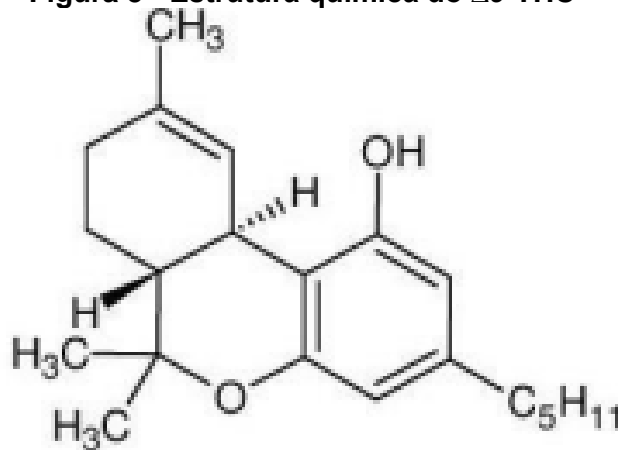
#### **4.2.2 $\Delta$ 9-tetraidrocanabinol ( $\Delta$ 9-THC)**

O  $\Delta$ 9-THC é um canabinoide presente na planta *Cannabis* com atividade psicoativa, e altamente lipofílico, o que facilita sua absorção e velocidade de ação. Sua concentração em folhas e flores secas é de 1 a 5%, no haxixe (resina produzida por glândulas da planta) pode ter de 10% a 20%, e o óleo extraído a partir da resina pode chegar a ter até 30% de  $\Delta$ 9-THC (UNODC, 2016).

Antes da descoberta dos antidepressivos atualmente utilizados, a *Cannabis* era utilizada para o tratamento de depressão e melancolia, devido à sensação de

euforia provocada pelo  $\Delta 9$ -THC. Seu efeito no organismo se deve à ação como agonista parcial do receptor CB1 quando em baixas doses, e ativação do receptor vaniloide 1 (TRPV1) quando em elevadas quantidades. Além da euforia provocada, o  $\Delta 9$ -THC também apresenta ação antioxidante, anti-inflamatória e analgésica, devido à sua ligação ao receptor CB2 (presente nas células imunes e nos neurônios periféricos) com maior afinidade do que os endocanabinoides (CATHER, 2020).

**Figura 5 - Estrutura química do  $\Delta 9$ -THC**



Fonte: MATOS *et al.*, 2017

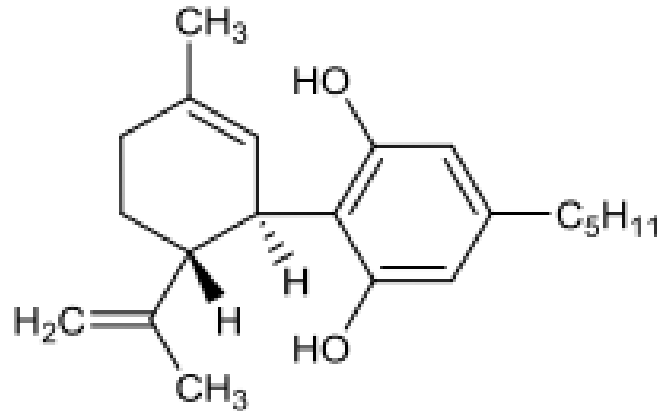
#### 4.2.3 Canabidiol (CBD)

O canabidiol é um dos principais fitocanabinoides presentes nas plantas do gênero *Cannabis*, e devido ao seu caráter lipofílico, tende a se acumular no tecido adiposo quando administrado, e isso provoca um aumento do seu tempo de meia-vida.

Sua ação no organismo se deve não apenas à ligação aos receptores canabinoides, mas também à inibição da enzima FAAH, responsável pela degradação da anandamida, o endocanabinoide mais importante do corpo. Também inibe a recaptção dos endocanabinoides, é um agonista do TRPV1 e do receptor serotoninérgico 1A (5-HT1A), além de antagonizar os efeitos dos receptores CB1 e CB2, e estudos indicam que tenha ação de agonista inverso e modulador alostérico negativo nestes receptores, pois dados mostram que o CBD se liga a um sítio alostérico distinto nos receptores CB<sub>1</sub> que é funcionalmente distinto do sítio para 2-AG e THC (LAPRAIRIE, 2015). Isso resulta em efeitos amplos em muitos sistemas do organismo, incluindo os sistemas imune, endócrino, nervoso, digestivo, entre

outros. Esta gama de efeitos mostra seu potencial terapêutico no tratamento e prevenção de inúmeras doenças (PENG, 2022).

**Figura 6 - Estrutura química do CBD**



Fonte: MATOS *et al.*, 2017

No entanto, o canabidiol tende a perder capacidade de ação conforme ocorre o aumento de sua dosagem, sendo necessário administrar doses leves a moderadas, já que elevadas quantidades parecem anular seus efeitos, principalmente se tratando daqueles sobre a ansiedade. É também interessante se pensar a respeito do seu uso em conjunto com baixas concentrações de  $\Delta^9$ -THC, já que estudos mostram maior eficácia terapêutica no uso de extratos com a combinação dos canabinoides ao invés dos isolados.

#### 4.2.4 Legislação brasileira

A determinação do *status* de ilegalidade de substâncias psicotrópicas, bem como o controle de transporte, comércio e consumo de tais, tiveram um marco, no ano de 1971, quando ocorreu a Convenção de Substâncias Psicotrópicas da ONU, na qual representantes do Brasil e outros 70 Estados estavam presentes. A conferência teve como objetivo principal discutir e definir quais substâncias apresentariam riscos socioeconômicos, em especial afetando a saúde pública. Foi também reconhecido que substâncias presentes na lista que fossem necessárias para fins médicos e científicos não deveriam ser indevidamente restringidas (Organização das Nações Unidas, 1971).

No Brasil e em muitos países, a *Cannabis* é ilegal, de forma que semear, cultivar, colher e comercializar a planta ou seus derivados é passível de multa e detenção a depender das condições de apreensão, como quantidade, reincidência, local, presença e envolvimento de crianças e adolescentes, violência, tráfico interestadual ou internacional, entre outros.

Tais pontos estão presentes na Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, que

Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências.

Com relação à *Cannabis*, mas também a outras plantas que podem ser utilizadas no preparo de substâncias ditas entorpecentes, pode-se enaltecer o artigo 28, que menciona as penas que devem ser aplicadas a quem adquire, guarda, transporta ou traz consigo drogas que estejam em desacordo com a determinação legal. São as principais, advertência sobre os efeitos das drogas, prestação de serviços à comunidade e medida educativa de comparecimento a programas ou cursos educativos. Consta também no parágrafo primeiro do mesmo artigo que:

Às mesmas medidas submete-se quem, para seu consumo pessoal, semeia, cultiva ou colhe plantas destinadas à preparação de pequena quantidade de substância ou produto capaz de causar dependência física ou psíquica.

Algumas alterações e apêndices, além de vetos e Resoluções da Diretoria Colegiada (RDCs) foram realizados, de forma que algumas exceções foram abertas, em especial para o cultivo, pesquisas, comércio e uso de derivados da *Cannabis sativa*, havendo assim um controle maior com relação a estes produtos. No entanto este controle em adição ao preconceito ainda existente em cima da maconha, em especial em grupos sociais mais pobres, e negros, limita a disseminação do seu uso, o que também ocorre pela dificuldade de profissionais habilitados para a prescrição e alto custo dos medicamentos.

#### **4.2.4.1 RDC N° 327, de 09 de dezembro de 2019**

Foi responsável pela inauguração da possibilidade de aquisição de produtos derivados da *Cannabis* sp., estabelecendo as condições e procedimentos necessários para que haja a concessão de Autorização Sanitária para a fabricação,



importação, e requisitos para a comercialização, prescrição, monitoramento e fiscalização de tais produtos para fins medicinais de uso exclusivamente humano. Dentre as suas especificações, é obrigatório que seja predominante a presença do canabidiol e que haja no máximo, 0,2% de THC. Produtos que contenham mais do que tal porcentagem de THC são de uso exclusivo para cuidados paliativos de pacientes em condições terminais e situações clínicas irreversíveis.

Essa RDC não regulamenta o cultivo da planta para fins medicinais ou científicos, e estabelece que as empresas deverão importar os insumos farmacêuticos na forma de derivados vegetais, fitofármacos, granel ou produtos industrializados, não sendo permitida a importação da planta ou de partes dela.

#### **4.2.4.2 RDC N° 335 de 24 de janeiro de 2020**

Essa RDC definiu critérios menos burocráticos para os procedimentos de importação de produtos derivados da Cannabis por pessoa física para uso próprio em tratamento da saúde, desde que prescritos por profissionais legalmente habilitados para tal. Reduziu a quantidade de documentos e informações a serem fornecidos à ANVISA, eliminou a obrigatoriedade de informação prévia acerca da quantidade a ser importada, estendeu para dois anos a validade da autorização de importação concedida pela ANVISA aos pacientes e criou a figura do procurador legal, que pode solicitar a importação em nome do paciente.

#### **4.2.4.3 RDC N° 598, de 9 de fevereiro de 2022**

Essa RDC atualizou o Anexo I, das Listas de Substâncias Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial da Portaria SVS/MS nº344 de 12 de maio de 1998.

A lista A3, adendo, item 2 se refere ao controle de medicamentos registrados na ANVISA que possuam em sua formulação derivados da *Cannabis sativa*, em concentração de no máximo 30mg/ml de THC e 30mg/ml de CBD. Ficam também sujeitos aos controles desta lista, bem como da lista B1 os insumos farmacêuticos e produtos de *Cannabis* regularizados nos termos da RDC nº 327 de 09 de dezembro de 2019, que contenham até 0,2% de THC em sua formulação.

Com relação à lista E, fica permitida a importação dos produtos derivados da *Cannabis* por pessoa física para uso próprio desde que para tratamento da saúde e com prescrição por profissional legalmente habilitado, seguindo os requisitos estabelecidos pela RDC nº335 de 24 de janeiro de 2020. Ainda com relação a esta lista, excetuam-se dos controles os medicamentos registrados na ANVISA com concentrações máximas de THC e CBD de 30mg/ml, desde que as exigências dessa resolução sejam atendidas.

#### **4.2.5 Formas de apresentação dos extratos da *Cannabis sativa***

Algumas são as formas de apresentação dos derivados da *Cannabis*, de maneira que a via de administração é modificada, assim como a biodisponibilidade, que costuma ser maior quando os extratos são vaporizados ou fumados, e menor quando são aplicados de maneira tópica ou ingeridos. Entretanto, o uso de supositórios por via vaginal e retal, *sprays* de uso sublingual, *sprays* nasais e cápsulas também são alternativas válidas para a administração, algo que dependerá da finalidade do uso, dos resultados esperados e da dose utilizada, assim como da facilidade de administração, que pode ser mais difícil em alguns quadros clínicos.

Além disso, é necessário que os consumidores busquem produtos regulamentados pelas agências de fiscalização de cada país, de forma a se certificar da autenticidade, qualidade e fonte adequada não somente dos extratos da *Cannabis*, mas também dos outros ingredientes.

##### **4.2.5.1 Full Spectrum**

Os extratos do tipo *full-spectrum* são aqueles que possuem menor processamento, e não há a seleção de compostos. Sendo assim, é um extrato que mantém todos os componentes naturalmente presentes na planta, dentre eles os canabinoides ( $\Delta$ 9-THC, CBD, CBC, CBG, CBN), terpenos, esteróis, ésteres, flavonoides etc., porém a concentração de  $\Delta$ 9-THC não deverá ultrapassar 0,3% (CATHER, 2020). Sativex® é um exemplo de extrato *full-spectrum*, utilizado desde 2005 no Canadá e foi o primeiro medicamento à base de *Cannabis* a ser aprovado.

É administrado na forma de um spray oral, contendo 2,5 mg de CBD e 2,7 mg de  $\Delta$ 9-THC por dose/spray (MAAYAH, 2020).

#### **4.2.5.2 Broad Spectrum**

Os extratos *broad-spectrum* são semelhantes aos full-spectrum, no entanto são praticamente livres de  $\Delta$ 9-THC, apresentando baixas ou nenhuma concentração, e podem possuir menores valores de terpenos e canabinoides, e devido a esta maior “pureza”, são menos propensos a intolerâncias ou alergias. No entanto, sua eficácia é menor do que dos extratos *full-spectrum* (CATHER, 2020), já que alguns estudos mostram que ocorre um “efeito de comitiva” (*an entourage effect*), no qual os fitocannabinoides e outros constituintes da planta possuem um efeito sinérgico, com uma ação mais intensa e adequada quando são administrados em conjunto (BEN-SHABAT, 1998).

#### **4.2.5.3 CBD isolado**

O CBD isolado é a forma mais pura do Canabidiol. Sua pureza se dá após a extração de todos os compostos encontrados na planta *Cannabis* – outros canabinoides, terpenos, ésteres, flavonoides etc. Não causa efeito psicoativo, pois é livre de  $\Delta$ 9-THC. Um exemplo é o Epidiolex®, um derivado da *Cannabis* purificado, aprovado em 2018 pela FDA e utilizado desde então para o tratamento de doenças causadoras de convulsões refratárias a outros fármacos (ABU-SAWWA, 2020).

### **4.3 Sistema endocanabinoide**

O sistema endocanabinoide possui dois principais receptores, o receptor canabinoide 1 (CB1) e o receptor canabinoide 2 (CB2), que se encontram em diferentes regiões do corpo, desempenhando funções distintas de acordo com a ação dos ligantes endógenos, os endocannabinoides. O CB1 está distribuído pelo corpo inteiro, no entanto está mais concentrado no encéfalo e medula espinal e em nervos periféricos, enquanto o CB2 está principalmente no sistema nervoso

periférico, células imunes e órgãos associados ao sistema imune, como baço e fígado.

Esse sistema funciona como um neuromodulador para o sistema nervoso, ele pode amplificar ou atenuar a ação dos neurotransmissores, a ação deles é de uma forma totalmente diferente, sua ação é de forma retrógrada e não ficam armazenados, sua produção e liberação é realizada sob demanda, conforme o neurônio pós sináptico é estimulado vai produzir mais ou menos endocanabinoides que vão ser liberadas na fenda sináptica atuando no neurônio pré sináptico, influenciando nos neurônios que liberam neurotransmissores, modulando a ação desse neurônio.

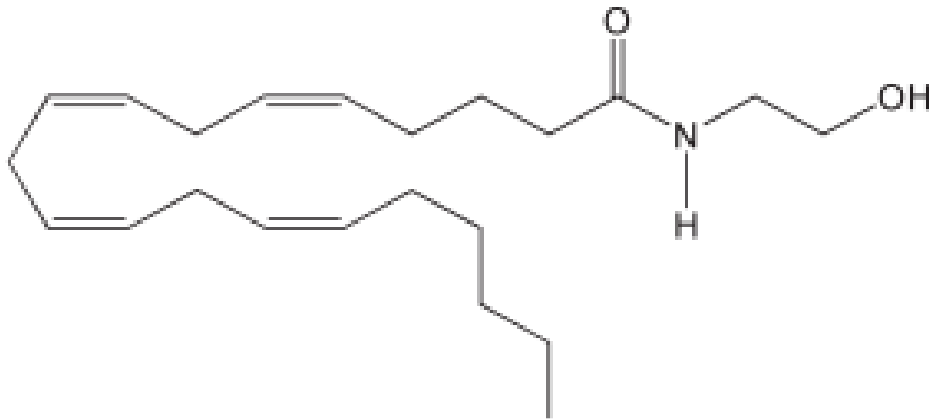
### **4.3.1 Endocanabinoides**

Os endocanabinoides são moléculas endógenas produzidas por neurônios de acordo com a necessidade, não sendo pré-sintetizados e armazenados em vesículas; após sua liberação na fenda sináptica, ocorre a recaptação e degradação por duas enzimas, a monoacilglicerol lipase (MAGL) e a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH - *fatty acid amide hydrolase*). Possuem ação retrógrada, ou seja, a produção ocorre em neurônios pós-sinápticos e seus receptores estão nos neurônios pré-sinápticos (WANG, UEDA, 2009). Estas moléculas são capazes de regular, no sistema nervoso central, neurotransmissores como dopamina, GABA, serotonina e glutamato, influenciando processos fisiológicos e patológicos como dor, apetite, resposta imune, metabolismo energético, entre outros.

#### **4.3.1.1 Anandamida (AE)**

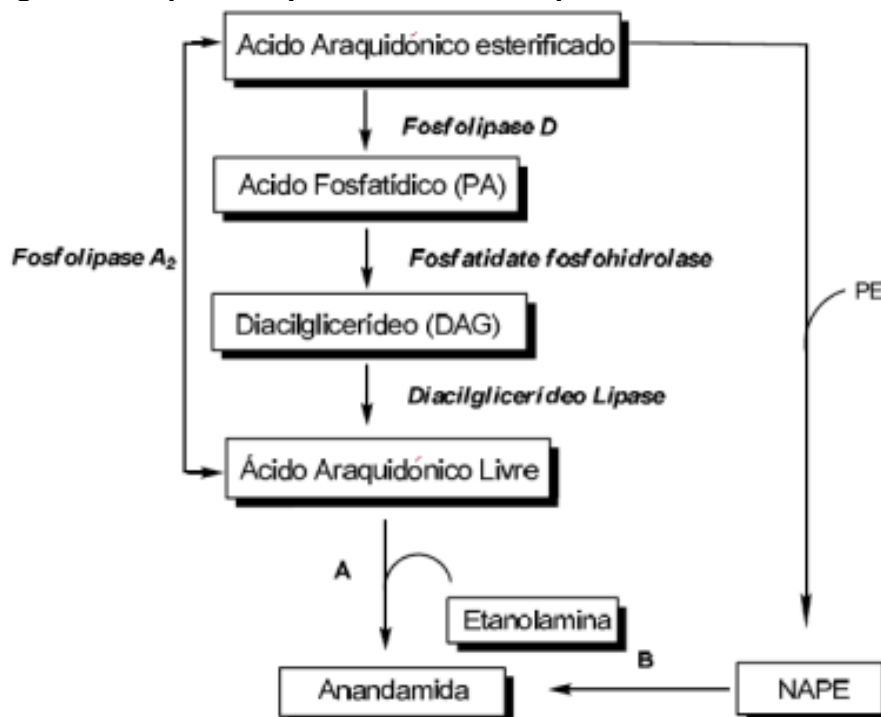
A anandamida (araquidonoiletanolamina) foi o primeiro endocanabinoide descoberto, e possui afinidade pelos receptores CB1 atuando como agonista parcial, enquanto pelo CB2 é um fraco agonista. Assim como o  $\Delta^9$ -THC, a anandamida apresenta perfil bifásico de ação, já que quando está em baixas doses ativa o receptor CB1 e tem efeito ansiolítico, mas em elevadas doses ativa o receptor TRPV1, e tem efeito ansiogênico. Sua degradação é realizada pela enzima FAAH.

Figura 7: Estrutura química da anandamida (AEA).



Fonte: HONÓRIO *et al.*, 2006

Figura 8: Esquema representando as etapas de síntese da anandamida.



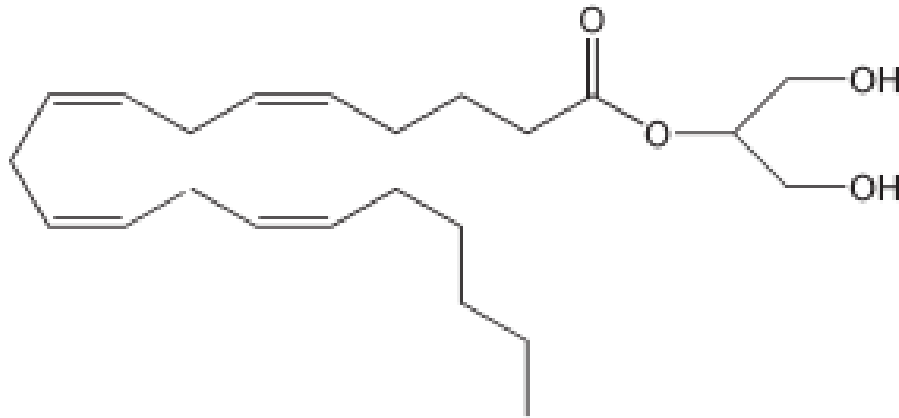
Fonte: RIBEIRO, 2014.

#### 4.3.1.2 2-araquidonoil glicerol (2-AG)

É um endocanabinoide que atua como agonista total para receptores CB1 e CB2, e apresenta maior seletividade para tais em comparação com a anandamida. É sintetizado a partir de ácido araquidônico contendo diacilglicerol (DAG), e sua formação é mediada pela fosfolipase C (PLC) e diacilglicerol lipase (DAGL), além de

ser cálcio-dependente. Sua degradação é pré-sináptica e realizada pela monoacilglicerol lipase (MAGL).

**Figura 9: estrutura do 2-araquidonoil glicerol (2-AG).**



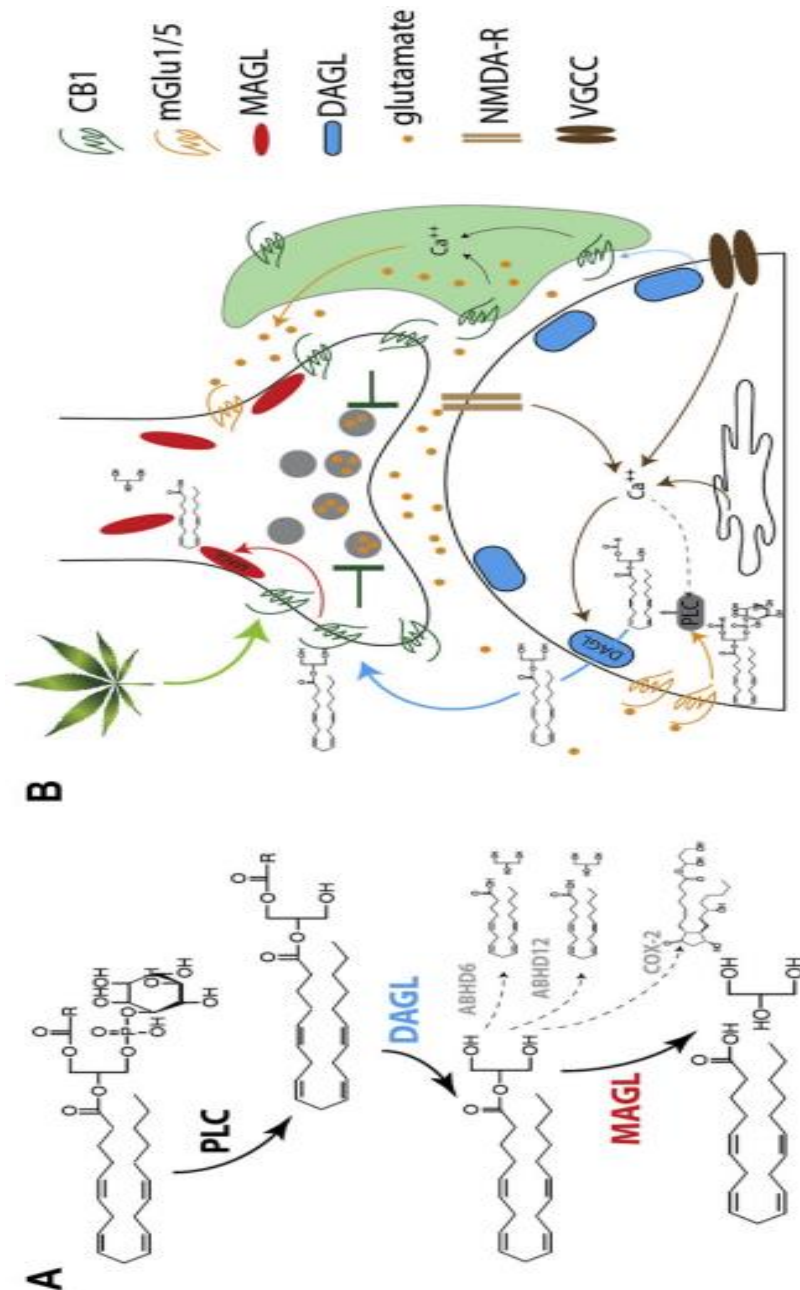
Fonte: HONÓRIO *et al.*, 2006

Estudos indicam que seu aumento pode ocorrer em situações de estresse elevado, juntamente com o aumento da liberação de hormônios glicocorticoides. Aparentemente, este endocanabinoide está ligado à redução de comportamentos ansiosos, de forma a habituar e adaptar o organismo a situações de exposição aguda e crônica ao estresse (BEDSE, 2020), já que alguns estudos mostraram que a inibição genética ou farmacológica de 2-AG em roedores provocou um aumento da expressão de comportamentos ansiosos, enquanto o seu aumento farmacológico provocou sua diminuição.

Na figura 10, a parte A apresenta um esquema da síntese e metabolismo enzimáticos do 2-AG, com as principais vias indicadas por setas preenchidas, enquanto vias e produtos metabólicos menores ou teóricos são indicados por setas tracejadas. Já na parte B há um diagrama da sinalização sináptica do 2-AG, em uma sinapse glutamatérgica no SNC. Sua liberação é uma resposta ao influxo de cálcio através de múltiplas vias e, de maneira retrógrada ativa os receptores CB1 nos terminais dos axônios pré-sinápticos. Quando ativado, este receptor desencadeia respostas celulares para que a liberação do neurotransmissor seja reduzida, sendo um mecanismo de feedback que impede a liberação excessiva do glutamato. O 2-AG pode também atuar no receptor CB1 dos astrócitos (célula representada em verde na figura) ou no receptor CB1 mitocondrial (não representado), regulando

indiretamente a liberação do glutamato através da liberação de gliotransmissores, inclusive o próprio glutamato.

**Figura 10: Bioquímica e fisiologia sináptica da sinalização do 2-araquidonoilglicerol.**



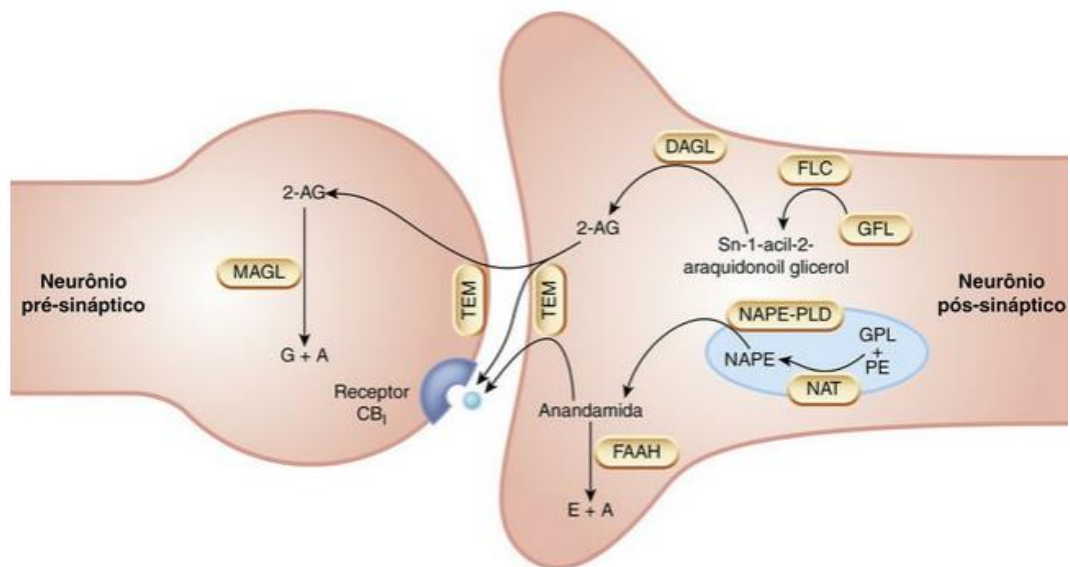
Fonte: BEDSE, 2020

#### 4.3.1.3 Enzimas responsáveis pelo metabolismo de endocanabinoides

Os endocanabinoides agem como mensageiros cerebrais retrógrados e como não são armazenados em vesículas lisossômicas sua síntese e liberação ocorre

quando necessário, assim como sua degradação. A enzima responsável pela síntese da anandamida é a NAPE, e a de síntese do 2-araquidonoil glicerol é a DAGL (WANG, UEDA, 2009). As enzimas que degradam esses endocanabinoides são FAAH, que degrada a anandamida, e MAGL, que degrada o 2-AG. Existe mais uma enzima chamada COX-2, que é responsável pela catálise da oxidação da AEA e 2-AG em vários derivados de prostaglandinas oxigenadas (BIERNACKI, SKRZYDLEWSKA, 2016).

**Figura 11: Biossíntese e inativação dos endocanabinoides.**



Fonte: RANG, 2019

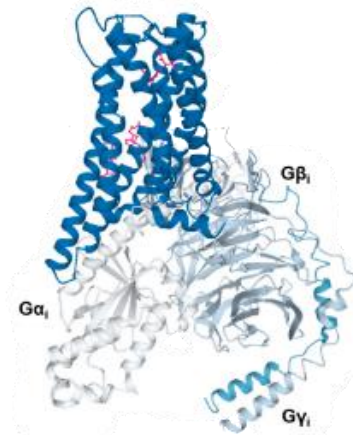
#### 4.3.2 Receptores canabinoides

Na década de 1990 foi clonado e identificado o primeiro receptor cerebral capaz de interagir com o  $\Delta^9$ -THC, e este foi chamado receptor CB<sub>1</sub>, ou CB<sub>1</sub>r (MATSUDA *et al.*, 1990). Tanto este quanto o receptor CB<sub>2</sub> (CB<sub>2</sub>r) fazem parte de um grupo de receptores transmembrana acoplados à proteína inibitória Gi. Sabe-se que o CB<sub>1</sub> se localiza em regiões do cérebro responsáveis por mediar os efeitos do  $\Delta^9$ -THC através de mecanismos como ativação de canais de potássio, inibição de canais de cálcio voltagem-dependentes, inibição da adenilato ciclase e ativação da MAP cinase. Tais regiões estão localizadas principalmente na área tegmental ventral (ATV) e no núcleo *accumbens* (NAc), sendo que ambas fazem parte da via de recompensa, rica em neurônios dopaminérgicos. Ele está também expresso em



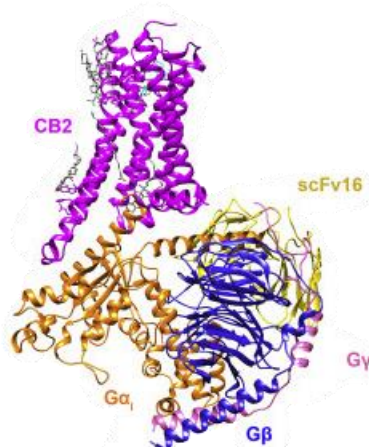
neurônios GABAérgicos e glutamatérgicos. Tal liberação dos endocanabinoides ocorre após despolarização do neurônio pós-sináptico e tem ação nos neurônios pré-sinápticos, de forma a inibir a liberação de neurotransmissores, com um importante papel na regulação da função cerebral.

**Figura 12: Modelo estrutural do receptor CB1 acoplado à proteína Gi.**



Fonte: WALSH e ANDERSEN, 2020

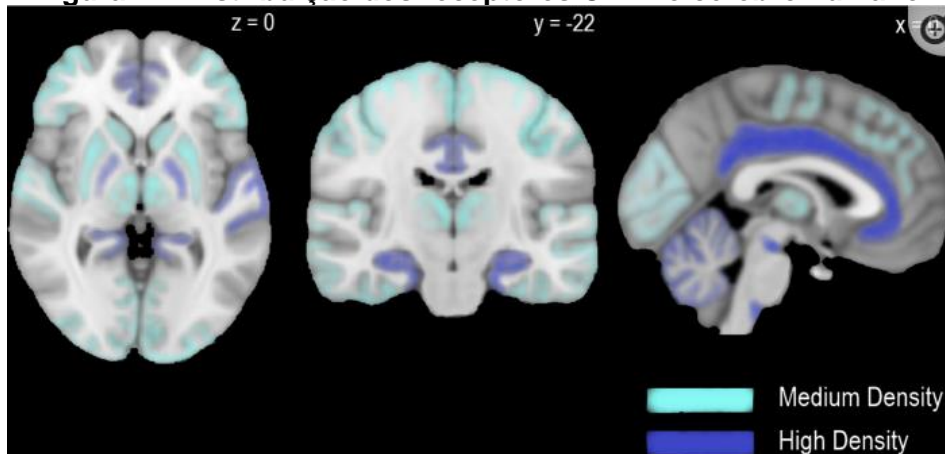
**Figura 13: Modelo estrutural do receptor CB2 acoplado à proteína Gi.**



Fonte: XING et al., 2020.

O receptor CB1 está presente no hipotálamo, amígdala e nervos periféricos, onde atua na regulação da memória e processamento das emoções, regulação do apetite e sensação de dor, respectivamente, mas também se expressa no coração, fígado, pâncreas, músculos, tecido adiposo e sistema reprodutor. Já o CB2 está principalmente no sistema nervoso periférico e células imunes, bem como tecidos relacionados às respostas imunológicas, como timo, baço e medula óssea, e quando estimulado age como redutor de processos inflamatórios (CATHER, 2020).

**Figura 14: Distribuição dos receptores CB1 no cérebro humano.**



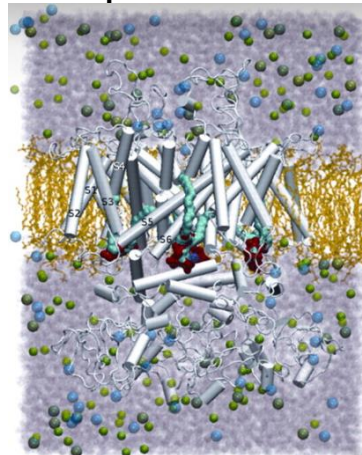
Fonte: BLOOMFIELD, 2019

Um estudo feito em 2019 se verificou a densidade dos receptores CB1 no cérebro humano (Figura 14), onde a alta concentração se encontra na amígdala (não visível), cerebelo, giro cingulado, núcleo motor dorsal do vago, córtex entorrinal, globo pálido, formação hipocampal, giro frontal médio, substância negra e área de Wernicke e as regiões com baixa densidade são córtex auditivo (figura 14, à direita), núcleo caudado, núcleo mediodorsal do tálamo, córtex motor, giro occipitotemporal, putâmen, córtex somatossensorial e córtex visual, sendo assim podemos ver a falta desses receptores no tronco encefálico o que contribui para seu uso terapêutico com segurança, dado que essa região do sistema nervoso orchestra respostas básicas como respiração, pressão arterial e outros. (BLOOMFIELD,2019)

#### 4.3.3 Outros receptores relevantes

O receptor vaniloide 1 (TRPV1) é um canal de cátions pós-sináptico presente na periferia e no sistema nervoso central. Seu principal ligante exógeno é a capsaicina, componente das pimentas do tipo *chilli*, e a ativação deste receptor na periferia provoca a sensação de calor nocivo. No cérebro está presente nas regiões da amígdala, área cinzenta periaquedutal e hipocampo, enquanto nos nervos periféricos é responsável pela sensação de calor e ardor. Sua ativação cerebral é responsável pelo aumento da liberação de glutamato, o que pode facilitar respostas a eventos ansiogênicos (MELAS, 2021).

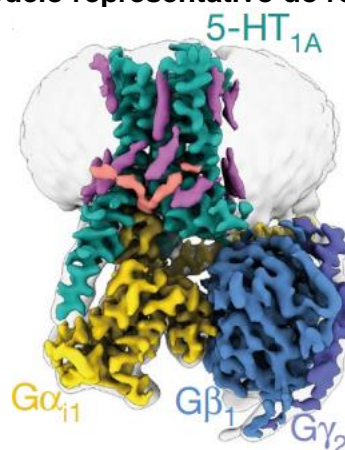
**Figura 15: Modelo representativo do receptor TRPV1.**



Fonte: BRAUCHI et al., 2007

O receptor de serotonina 1A (5-HT<sub>1A</sub>) já é um conhecido alvo com efeito ansiolítico, e alguns agonistas deste receptor, como a buspirona, já são amplamente utilizados no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. Tal ação se deve ao fato do receptor pré e pós-sináptico ser acoplado a vários membros das proteínas G<sub>i</sub>, o que auxilia na extinção do medo e na prevenção de efeitos adversos do estresse. Ainda há dúvidas sobre o mecanismo de ação do CBD neste receptor, pois estudos *in vitro* sugerem que ele atue como agonista direto do receptor, enquanto estudos *in vivo* possuem resultados que indicam sua ação como modulador alostérico, ou facilitador de sinal do receptor 5-HT<sub>1A</sub> (PATEL *et al.*, 2017).

**Figura 16: Modelo representativo do receptor 5-HT<sub>1A</sub>**



Fonte: XU et al., 2021

#### 4.4 *Cannabis* Medicinal e suas ações no transtorno de ansiedade

A ansiedade é um sentimento adaptativo que naturalmente ocorre como resultado de uma ameaça percebida de forma a perpetuar a espécie através do instinto de sobrevivência, mas que se torna um problema quando se é excessiva ou quando surge mesmo em momentos positivos. O tratamento farmacológico atual muitas vezes é ineficaz e apresenta efeitos adversos e danosos ao paciente, esses medicamentos podem causar dependência, problemas de tolerância e interações medicamentosas, e podem acabar atuando somente em níveis superficiais do problema e não tratando o real motivo desencadeador da ansiedade (PAPAGIANNI *et al.*, 2019).

Ao longo do tempo evidências cumulativas acerca do uso terapêutico da *Cannabis* foram aparecendo, de forma que se estabeleceu uma associação entre canabinoides e ansiedade questionando seus efeitos ansiolítico e ansiogênico, o que gerou um interesse de estudos da *Cannabis* e seu envolvimento com o sistema endocanabinoide e seus receptores sobre essa classe de transtornos.

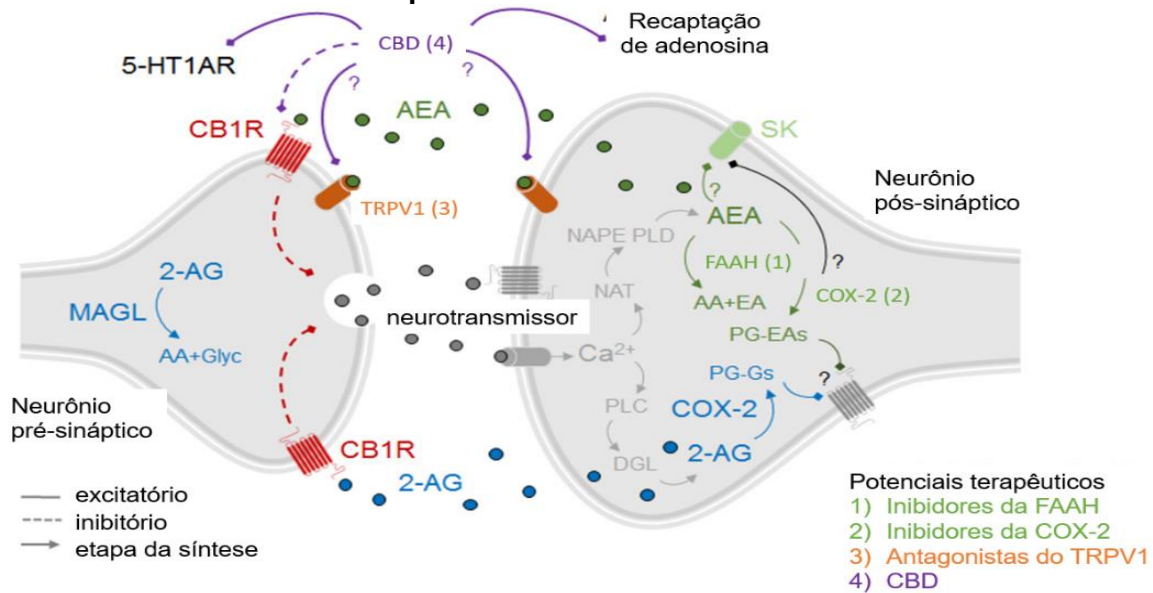
Existem três estruturas cerebrais importantes na ansiogênese: o hipocampo, a amígdala e o córtex pré-frontal. É nessas estruturas se encontra o sistema endocanabinoide com seus canabinoides e receptores, ambos atuam simultaneamente nas estruturas semelhantes em relação a fisiopatologia da ansiedade. Estudos demonstram resultados promissores em relação ao  $\Delta 9$ -THC e CBD, apresentando efeitos ansiolíticos e segurança no uso para o paciente, porém mais estudos são necessários para se entender melhor os efeitos, pois alguns testes apresentaram resultados conflitantes como um efeito ansiogênico ou nenhum efeito ansiolítico (ZANELLATI, 2021).

Em relação ao sistema endocanabinoide e ansiedade, quando falamos sobre o uso de canabinoides exógenos e endógenos, é possível observar a presença dos efeitos ansiolíticos e ansiogênicos, havendo uma maior quantidade de informações sobre o efeito ansiolítico do CBD. Os receptores CB1 se encontram no córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo e hipotálamo, sendo assim se sugere a relação dessa sinalização desse sistema e ansiedade (ZANELLATI, 2021).

Algumas abordagens terapêuticas, esquematizadas na figura 17, têm o sistema endocanabinoide como alvo ansiolítico e visam a elevação dos níveis de

AEA e inibição das enzimas que a degradam de forma que haja a modulação da liberação dos neurotransmissores, produzindo efeito ansiolítico, em especial sob condições de estresse. Inibidores da COX-2 e da FAAH provocam o acúmulo de AEA, já que ambas são responsáveis por degradar endocanabinoides. O bloqueio da atividade do TRPV1 no sistema endocanabinoide pode produzir efeitos ansiolíticos através da modulação pré-sináptica e sinalização pós-sináptica. O CBD possui diversos efeitos que aliviam a ansiedade por mecanismos que envolvem a atividade do receptor 5-HT1A e a recaptação de adenosina, bem como o receptor CB1 e, potencialmente, o TRPV1 (PATEL et al., 2017).

**Figura 17: Potenciais abordagens terapêuticas alvejando o sistema endocanabinoide para aliviar a ansiedade.**



Fonte: Traduzida e adaptada de PATEL, 2017

#### 4.4.1 Mecanismo de ação do CBD na ansiedade

O CBD é um antagonista fraco e modulador alostérico negativo no receptor CB1, com isso ele tem influência sobre a concentração, memória, diminui a temperatura do corpo, pressão arterial, aumenta a frequência cardíaca e diminui a ansiedade. Além disso o CBD atua no receptor 5HT1A, sendo um agonista e diminuindo dor e ansiedade. Sobre o receptor TRPV1 o CBD possui um agonismo dose-dependente, e quando se tem essa ativação de leve a moderada temos um efeito anti-inflamatório e ansiolítico, mas quando administrado em altas doses o CBD

perde seu efeito ansiolítico pois o receptor TRPV1 é hiper estimulado. O canabidiol também pode atuar inibindo a enzima FAAH que degrada a anandamida e quando isso ocorre temos um aumento deste endocanabinoide na fenda sináptica, provocando uma redução na ansiedade, devido ao seu agonismo no receptor CB1. Por fim o CBD é também antagonista do receptor glutamatérgico NMDA, diminuindo a neurotoxicidade e ansiedade.

**Quadro 2: Mecanismo de ação do CBD na ansiedade**

<b>Receptor/enzima</b>	<b>Ação</b>	<b>Potencial medicinal</b>
<b>CB1</b>	<b>Antagonismo fraco e modulador alostérico negativo</b>	<b>Concentração, memória, redução da temperatura, diminuição da ansiedade</b>
<b>CB2</b>	<b>Antagonismo fraco e agonismo reverso</b>	<b>Anti-inflamatório</b>
<b>5-HT1A</b>	<b>Agonismo</b>	<b>Diminui dor e ansiedade</b>
<b>TRPV1</b>	<b>Agonismo dose-dependente</b>	<b>Anti-inflamatório, diminui a dor, auxilia na produção de sebo; Quando altamente ativado perde ação ansiolítica</b>
<b>FAAH</b>	<b>Inibição</b>	<b>Aumento de anandamida reduz a ansiedade</b>
<b>NMDA</b>	<b>Antagonismo</b>	<b>Diminuição da neurotoxicidade, diminuição da ansiedade</b>

Fonte: adaptado de PERIN, 2021

#### **4.4.2 Mecanismo de ação do $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) na ansiedade**

O  $\Delta$ 9-THC atua na ansiedade principalmente por meio do receptor CB1 onde é um agonista parcial. Em baixas a moderadas doses, tem potencial de reduzir a ansiedade, porém em doses altas ele se torna ansiogênico, já que ele também ativa o TRPV1). Como o  $\Delta$ 9-THC é um agonista vaniloide, ele terá um efeito contrário, então quando está em doses maiores se torna ansiogênico, piorando a ansiedade.

**Quadro 3: Mecanismo de ação do  $\Delta$ 9-THC na ansiedade.**

Receptor	Ação	Potencial medicinal
CB1	Agonismo parcial	Metabolismo, dor, ansiedade, crescimento ósseo e autoimune
CB2	Agonismo parcial	Anti-inflamatório
TRPV1	Agonismo	Elevada ativação - efeito ansiogênico

Fonte: adaptado de PERIN, 2021

#### 4.4.3 Receptor transitório de potencial vaniloide 1 (TRPV1) na ansiedade

O receptor TRPV1 é bifásico, ou seja, se pouco ativado ele ajuda na ansiedade e se muito ativado ele se torna ansiogênico, é um receptor catiônico onde sua função primária é detectar queimaduras na periferia da pele, seu ligante exógeno mais conhecido é a capsaicina, substância capaz de esquentar quando em contato com a pele, esse receptor é encontrado na amígdala, hipocampo e substância cinzenta periaquedutal. O CBD em doses baixas a moderadas é um ansiolítico e em doses altas ele perde este seu efeito devido à interação com o receptor TRPV1 na substância cinzenta mesencefálica periaquedutal dorsal. Já o  $\Delta$ 9-THC, que possui uma ação parecida com a anandamida, em baixas doses é ansiolítico e em altas doses ansiogênico, pois quando o receptor CB1 é ativado de uma forma mais intensa ele hiperativa o receptor TRPV1 provocando ansiedade

No eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em situações de ansiedade e medo temos o aumento de glicocorticoides liberados pela adrenal por conta dessa hiperativação do eixo, esse aumento faz com que haja o aumento de anandamida e de 2-AG que atuam na amígdala e diminuem o estresse, ou seja, melhora a adaptação ao estresse prolongado e reduz a liberação de catecolaminas nos terminais simpáticos.

O  $\Delta$ 9-THC e o CBD em doses baixas diminuem o estresse e em doses altas atuam ao contrário, pois aumentam muito os níveis de anandamida e 2-AG provocando uma hiperativação do CB1 que ativa o receptor vaniloide.

#### 4.4.4 Estudos sobre os efeitos da *Cannabis* na ansiedade

Atualmente existem bons estudos comprovando a eficácia de derivados da *Cannabis Sativa* no tratamento do transtorno de ansiedade, dentre eles o  $\Delta$ 9-tetraidrocanabinol  $\Delta$ 9-THC e o CBD se destacam, mas o CBD é até hoje o mais estudado por conta dos seus bons resultados.

Estudos em modelos animais, em especial ratos e camundongos, têm mostrado que as ações ansiolítica e ansiogênica de moduladores do receptor CB1, são fortemente dose-dependentes e podem ser influenciadas pelo ambiente e fatores de estresse aos quais o indivíduo está exposto. Estes estudos contam com a inativação genética ou farmacológica do receptor CB1, provocando comportamentos ansiosos, ao passo que o uso de agonistas dos receptores CB1 e CB2 parecem extinguir o medo e a ansiedade (DOMSCHKE, 2008).

Pertwee em 2005 analisou estudos em roedores que demonstravam a eficácia do uso de inibidores da FAAH no aumento dos índices de anandamida, bem como sua ação em outros alvos, como o receptor TRPV1. Em 2008, Domschke e Zwanzger realizaram um levantamento a respeito da relação entre os receptores GABAérgicos, em especial o GABAA, e sua interação com o sistema endocanabinoide, de forma que abriram um novo caminho para futuros estudos voltados para o desenvolvimento de terapias que tenham como alvo estes dois sistemas.

O CBD é o canabinoide que mais se tem pesquisas demonstrando sua eficácia para fins medicinais. Em 1974 um estudo utilizando CBD e  $\Delta$ 9-THC em voluntários saudáveis, mostrou que o CBD poderia ser usado como droga ansiolítica, os pacientes que receberam uma mistura de CBD com  $\Delta$ 9-THC apresentaram menos ansiedade (ZUARDI, 2017). Usando a neuroimagem funcional em voluntários saudáveis, que se observou que o CBD possui propriedades ansiolíticas que está associado às áreas límbicas e paralímbicas do cérebro (BERGAMASCHI *et al.* 2011). Outro estudo mostrou que os níveis plasmáticos de cortisol diminuíram significativamente quando receberam CBD oral, 300 a 600 mg, mas esses pacientes experimentaram um efeito sedativo (SHANNON *et al.*, 2019). Um outro estudo utilizando o CBD, foi realizado uma simulação para falar em público com diversos grupos de pacientes saudáveis controle e pacientes com transtorno de ansiedade social que nunca fizeram tratamento, foi possível identificar que o pré-



tratamento com CBD de pacientes com TAS reduziu significativamente a ansiedade, o comprometimento cognitivo, o desconforto na fala e diminuiu significativamente o alerta em sua fala antecipatória (BERGAMASCHI *et al.*, 2011).

O  $\Delta 9$ -THC é um dos canabinoides sobre o qual ainda se tem poucos estudos, dentre eles um que foi realizado em camundongos mostrou que o  $\Delta 9$ -THC teve efeitos ansiolíticos e antidepressivos em algumas doses (LIU *et al.*, 2019). Foi identificado que o  $\Delta 9$ -THC demonstrou efeitos bifásicos dose-dependentes para induzir ou diminuir os níveis de ansiedade em adultos saudáveis e dados de neuroimagens também demonstraram que o  $\Delta 9$ -THC pode aumentar ou diminuir a excitação emocional e processamento de estímulos negativos (RAMOS *et al.*, 2020)

O benefício mais notável da *Cannabis* como medicamento é a segurança, pois não houve relatos de overdose letal com qualquer dos canabinoides utilizados. Uma recente pesquisa feita com pacientes psiquiátricos adultos tratados com CBD para a ansiedade e melhora do sono mostrou que a *Cannabis* tem um baixo risco geral com o uso a curto prazo, porém mais pesquisas são necessárias para esclarecer os possíveis danos e riscos ao longo prazo (SHANNON *et al.*, 2019).

O CBD possui importantes vantagens em comparação aos agentes farmacológicos disponíveis atualmente para o tratamento do transtorno de ansiedade social, como o início de ação precoce e ausência dos efeitos colaterais importantes na administração aguda ou crônica em indivíduos saudáveis, também foi se mostrado que o que o tratamento repetido com CBD não desenvolve tolerância ou dependência e provavelmente reduza comportamentos de busca de drogas. Portanto, o CBD com seu perfil de segurança e tolerabilidade e seu amplo espectro farmacológico, é possivelmente o canabinoide com a maior chance de ter resultados satisfatórios no combate à ansiedade (BERGAMASCHI *et al.*, 2011).

Estudos recentes indicaram que o uso de  $\Delta 9$ -THC apresenta efeitos inespecíficos e provoca efeitos colaterais semelhantes aos antidepressivos, ansiolíticos e hipnóticos que já são comumente utilizados, como ataques de pânico e ansiedade, principalmente quando em doses elevadas. No entanto, isto não exclui a possibilidade de seu uso em baixas concentrações em associação com o canabidiol e outros canabinoides naturais ou sintéticos (RIBEIRO, 2014).

## 5. CONCLUSÃO

A *Cannabis sativa* atualmente demonstra ser uma grande promessa para o tratamento dos transtornos de ansiedade, mostrando ser uma farmacoterapia alternativa com resultados promissores frente à convencional. O canabinoide com maior número de estudos é o CBD que por não possuir efeitos psicoativos tornou mais simples a descoberta de sua capacidade de tratar diversos sintomas que a ansiedade pode apresentar, desde a fala até a memória, além de não desenvolver tolerância ou dependência e pode ainda contribuir para a redução da busca por drogas. Já o  $\Delta$ 9-THC é um canabinoide sobre o qual não se tem muitos estudos, pois ele sim apresenta o efeito psicoativo. Apesar disso, foi visto que seu uso em determinadas quantidades pode ser auxiliar no combate à ansiedade. Porém o mecanismo de ação tanto destes dois principais canabinoides quanto dos outros já descobertos ainda apresenta lacunas, com informações mal estabelecidas ou mesmo resultados aparentemente contraditórios e diferentes quando se realizam experimentos *in vitro* e *in vivo*. Dessa forma, mais pesquisas com maiores explicações acerca do mecanismo de ação dos canabinoides no organismo são necessários, para o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas não somente para os transtornos de ansiedade, mas para uma variedade de doenças.

## REFERÊNCIAS

2a AULA do V Curso de Cannabis - Cannabis Medicinal: Uso tradicional fitoterápico e espiritual, Renata Monteiro, Publicado por MovReCam. São Paulo: Unifesp, 16 março 2021. 1 vídeo on-line (1:23:57). Disponível em: [www.youtube.com/watch?v=kTsW7sA\\_gTQ](http://www.youtube.com/watch?v=kTsW7sA_gTQ) Acesso em: 16 março 2021.

3a AULA do V Curso de Cannabis - Cannabis Medicinal: o sistema endocanabinoide, Publicado por MovReCam. São Paulo: Unifesp, 16 março 2021. 1 vídeo on-line (1:23:57). Disponível em: [www.youtube.com/watch?v=kTsW7sA\\_gTQ](http://www.youtube.com/watch?v=kTsW7sA_gTQ) Acesso em: 16 março 2021.

ABU-SAWWA, Renad *et al.* **Epidiolex (Cannabidiol) Primer: Frequently Asked Questions for Patients and Caregivers.** The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, [s. l.], p. 75-77, Jan./Fev. 2020. DOI 10.5863/1551-6776-25.1.75. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6938286/>. Acesso em: 9 mar. 2022.

ALANO PAMPLONA, Fabrício. Lipoxina A4: **Um Modulador Alostérico Endocanabinoide No Sistema Nervoso Central.** Orientador: Dr. Reinaldo N. Takahashi. 2010. 142 p. Tese (Doutorado em farmacologia) - Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/93851/277593.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 15 mar. 2022.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (Brasil). Crippa JAS Chagas, MHN, Nardi AE, Manfro G, Hetem LAB, Levitan MN, Salum G Jr, Isolan L, Ferrari MCF, Stein AT, Andrada NC. **Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Transtorno de Ansiedade Social: Diagnóstico,** Brasil, p. 1-19, 31 jan. 2011. Disponível em: [https://amb.org.br/files/ans/transtorno\\_da\\_ansiedade\\_sociedade\\_social-diagnostico.pdf](https://amb.org.br/files/ans/transtorno_da_ansiedade_sociedade_social-diagnostico.pdf). Acesso em: 5 abr. 2022.

BANDELOW, Borwin *et al.* **Treatment of anxiety disorders. Dialogues in Clinical Neuroscience,** [s. l.], p. 93-107, Jun. 2017. DOI 10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow. Disponível em: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573566/>. Acesso em: 13 dez. 2021.

BEDSE, Gurav *et al.* **2-Arachidonoylglycerol Modulation of Anxiety and Stress Adaptation: From Grass Roots to Novel Therapeutics.** A Journal of Psychiatric Neuroscience and Therapeutics, [s. l.], 29 jan. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2020.01.015>. Disponível em: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(20\)30049-4/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(20)30049-4/fulltext). Acesso em: 24 jan. 2022.

BEN-SHABAT, Shimon *et al.* **An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity.** European Journal of Pharmacology, [s. l.], p. 23-31, 1998. DOI 10.1016/S0014-2999(98)00392-

6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9721036/>. Acesso em: 20 maio 2021.

BERGAMASCHI, Mateus *et al.* **Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients.** *Neuropsicofarmacol*, *Neuropsicofarmacol*, [S. l.], ano 2011, v. 36, p. 1219–1226, 9 fev. 2011. DOI <https://doi.org/10.1038/npp.2011.6>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/npp20116#Sec2>. Acesso em: 31 mar. 2022.

BETTIOL, Alessandra *et al.* **Galenic Preparations of Therapeutic Cannabis Cannabis sativa Differ in Cannabinoids Concentration: A Quantitative Analysis of Variability and Possible Clinical Implications.** *Frontiers in Pharmacology*, [s. l.], 17 jan. 2019. DOI 10.3389/fphar.2018.01543. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6344428/>. Acesso em: 27 mar. 2022.

BIERNACKI, Michał; SKRZYDLEWSKA, Elżbieta. Metabolism of endocannabinoids. **Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej**, [S. l.], p. 830-843, 11 ago. 2016. DOI 10.5604/17322693.1213898. Disponível em: <https://phmd.pl/resources/html/article/details?id=142445&language=en>. Acesso em: 9 nov. 2021.

BLACK, Nicola *et al.* **Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis.** *The Lancet - Psychiatry*, [s. l.], p. 995-1010, 1 dez. 2019. DOI [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30401-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30401-8). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(19\)30401-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(19)30401-8/fulltext). Acesso em: 12 fev. 2022.

BLESSING, Esther M. *et al.* **Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders.** *Neurotherapeutics*, [s. l.], p. 825-836, 4 set. 2015. DOI <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0387-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-015-0387-1#article-info>. Acesso em: 8 abr. 2022.

BLOOMFIELD, Michael A.P. *et al.* **The neuropsychopharmacology of cannabis Cannabis: A review of human imaging studies.** *Pharmacology & therapeutics*, [S. l.], ano 2019, v. 195, p. 132-161, 5 mar. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416743/>. Acesso em: 27 out. 2021.

BOGGS, Douglas L *et al.* **Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol.** *Neuropsychopharmacology*, [s. l.], p. 142-154, 2018. DOI [doi:10.1038/npp.2017.209](https://doi.org/10.1038/npp.2017.209); 2017. 209. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/npp2017209>. Acesso em: 6 set. 2021.

BONACCORSO, Stefania *et al.* **Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review.** *Neurotoxicology*, [s. l.], p. 282-298, 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.08.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X19300774?via%3Di> hub. Acesso em: 13 ago. 2021.

BRAUCHI, Sebastian *et al.* Dissection of the components for PIP2 activation and thermosensation in TRP channels. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 104, p. 10246-10251, 12 jun. 2007. DOI: 10.1073/pnas.0703420104. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0703420104>. Acesso em: 5 maio 2022.

BUSQUETS-GARCIA, Arnau *et al.* **Differential Role of Anandamide and 2-Arachidonoylglycerol in Memory and Anxiety-like Responses**. *Journal of Biological Psychiatry*, [s. l.], p. 479-486, 2011. DOI 10.1016/j.biopsych.2011.04.022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684528/>. Acesso em: 23 mar. 2022.

BYSTRITSKY, Alexander *et al.* **Current Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders**. *Pharmacy&Therapeutics*, [s. l.], p. 41-44, jan 2013. Disponível em: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3628173/>. Acesso em: 27 mar. 2022.

CARLINI, Elisaldo Araújo. **A história da maconha no Brasil**. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, [s. l.], p. 314-317, 2006. DOI <https://doi.org/10.1590/S0047-20852006000400008>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/xGmGR6mBsCFjVMxtHjdsZpC/?lang=pt>. Acesso em: 25 jun. 2021.

CATHER, Jennifer Clay; CATHER, J. Christian. **Cannabidiol primer for healthcare professionals**. *Baylor University Medical Center Proceedings*, [s. l.], v. 33, p. 376-379, 6 jun. 2020. DOI 10.1080/08998280.2020.1775437. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7340472/>. Acesso em: 10 jan. 2022.

COSTA, José Luis G. Pinho *et al.* **Neurobiologia da Cannabis Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis Cannabis**. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria [online]*. 2011, v. 60, n. 2, pp. 111-122. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000200006>>. Epub 06 Jul 2011. ISSN 1982-0208. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000200006>. Acesso em: 3 Maio 2022.

CRIPPA, José Alexandre S *et al.* **Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report**. *Journal of Psychopharmacology*, [s. l.], 9 set. 2010. DOI <https://doi.org/10.1177/0269881110379283>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881110379283>. Acesso em: 7 mar. 2022.

CRIPPA, José Alexandre S., *et al.* **Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria**. *Brazilian Journal of Psychiatry [online]*. 2010, v. 32, suppl 1, pp. 556-566. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-44462010000500009>>. Epub 24 Maio 2010. ISSN 1809-452X. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462010000500009>. Acesso em: 3 dezembro 2021.

CROCQ, Marc-Antoine. **A history of anxiety: from Hippocrates to DSM**. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, [s. l.], p. 319-325, set. 2015. DOI

10.31887/DCNS.2015.17.3/macrocoq. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4610616/>. Acesso em: 5 maio 2021.

CURY, Rafael de Moraes *et al.* **O Sistema Endocanabinoide E O Potencial Terapêutico Da Cannabis Como Antiespasmódico: Uma Revisão Da Literatura.** Revista Brasileira de Iniciação Científica, [s. l.], p. 148-170, 2020. Disponível em:  
<https://periodicos.itp.ifsp.edu.br/index.php/IC/article/view/1733/1220>. Acesso em: 28 fev. 2022.

DATTANI, Saloni *et al.* (2021) - "**Mental Health**". Our World in Data. Abr. 2018. Disponível em: '<https://ourworldindata.org/mental-health>'. Acesso em 02 maio 2022.

DERBLI, Marcio. **Uma breve história das revisões do DSM.** ComCiência, Campinas, n.ComCiência, Campinas, n. 126, Mar. 2011. Disponível em:  
[http://comciencia.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1519-76542011000200006&lng=en&nrm=iso](http://comciencia.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-76542011000200006&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 22 mar.22 mar. 2022.

DOMSCHKE, K. *et al.* **GABAergic and Endocannabinoid Dysfunction in Anxiety - Future Therapeutic Targets?** Current Pharmaceutical Design, [s. l.], 2008. DOI 10.2174/138161208786848784. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19075727/>. Acesso em: 13 dez. 2021.

FINN, Kenneth (ed.). **Cannabis in Medicine: An Evidence-Based Approach.** [S. l.: s. n.], 2020. 554 p. ISBN 978-3-030-45968-0. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-030-45968-0>. Disponível em:  
<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-45968-0>. Acesso em: 19 ago. 2021.

GARAKANI, Amir *et al.* **Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options.** Frontiers in Psychiatry, [s. l.], 23 dez. 2020. DOI <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.595584>. Disponível em:  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.595584/full>. Acesso em: 21 jun. 2021.

GONTIÈS, Bernard *et al.* **Maconha: uma perspectiva histórica, farmacológica e antropológica.** Revista de Humanidades, [s. l.], v. 4, n. 7, fev./mar 2003.

HONÓRIO, Káthia Maria *et al.* **Aspectos Terapêuticos De Compostos Da Planta Cannabis sativa.** Química Nova, [s. l.], v. 29, p. 318-325, 2006. Disponível em:  
<https://www.scielo.br/j/qn/a/LmPbLrC3DY6Z68BK6cMHPbf/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 15 fev. 2022.

IZZO, Angelo A. *et al.* **Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb.** Trends in Pharmacological Sciences, [s. l.], 2 set. 2009. DOI 10.1016/j.tips.2009.07.006. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19729208/>. Acesso em: 8 mar. 2022.

KONKIEWITZ, Elisabete Castelon. **Tópicos de Neurociência Clínica.** [S. l.]: Editora da UFGD, 2010. 116 p. ISBN 978-85-61228-65-1. Disponível em:

<https://docplayer.com.br/17390148-Topicos-de-neurociencia-clinica.html>. Acesso em: 27 mar. 2022.

LAPRAIRIE , RB *et al.* Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **British journal of pharmacology** , [S. l.], ano 2015, v. 172, n. 20, p. 4790-4805, 13 out. 2015. DOI 10.1111/bph.13250. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4621983/#>. Acesso em: 10 jun. 2022.

LEWIS, Melissa M. *et al.* **Chemical Profiling of Medical CannabisCannabis Extracts**. ACS Omega, [s. l.], 2 set. 2017. DOI 10.1021. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsomega.7b00996?ref=recommended>. Acesso em: 31 mar. 2022.

LÓSS, Ana Caroline Mondadori *et al.* **Sistema Endocanabinoide E Suas Perspectivas Terapêuticas**. Orientador: Orientador do presente trabalho pelo Centro Universitário UNIFACVEST. 2019. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em farmácia) - Centro Universitário UNIFACVEST, Brasília, 2019. Disponível em: [https://www.unifacvest.edu.br/assets/uploads/files/arquivos/60f69-sistema-endocanabinoide-e-suas-perspectivas-terapeuticas,-loss,-2019-2-\(1\).pdf](https://www.unifacvest.edu.br/assets/uploads/files/arquivos/60f69-sistema-endocanabinoide-e-suas-perspectivas-terapeuticas,-loss,-2019-2-(1).pdf). Acesso em: 18 out. 2021.

LUPICA, Carl R. *et al.* **Marijuana and cannabinoid regulation of brain reward circuits**. British Journal of Pharmacology, [s. l.], v. 143, p. 227-234, 2004. DOI <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705931>. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/sj.bjp.0705931>. Acesso em: 24 abr. 2022.

MANDOLINI, G. M. *et al.* **Pharmacological properties of cannabidiol in the treatment of psychiatric disorders: a critical overview**. Epidemiology and Psychiatric Sciences, [s. l.], 2018. DOI 10.1017/S2045796018000239. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29789034/>. Acesso em: 4 jun. 2021.

MARSICANO, G *et al.* **The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories**. Nature, [s. l.], p. 530-534, 2002. DOI <https://doi.org/10.1038/nature00839>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature00839>. Acesso em: 6 abr. 2022.

MARTIN, B.R. *et al.* **Discovery and characterization of endogenous cannabinoids**. Life Sciences, [s. l.], p. 573-595, 1999. DOI 10.1016/s0024-3205(99)00281-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10462059/>. Acesso em: 3 mar. 2022.

MASATAKA, Nobuo. **Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders**. Frontiers in Psychology, Quioto, Japão, 8 nov. 2019. DOI 10.3389. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2019.02466/full>. Acesso em: 2 mar. 2022.

MATOS, R. L. A. *et al.* **O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia.** Revista Virtual de Química, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 786-814, 6 mar. 2017. Disponível em: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v9n2a24.pdf>. Acesso em: 24 jan. 2022.

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, [s. l.], 13 fev. 2021. DOI 10.3390. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1863/htm>. Acesso em: 1 abr. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019,** dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Publicado em 11 de novembro de 2019. Acesso em 03 de abril de 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020,** Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. Publicado em 20 de janeiro de 2020. Acesso em 03 de abril de 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 598, de 9 de fevereiro de 2022,** Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Publicado em 16 de fevereiro de 2022. Acesso em 03 de abril de 2022.

MOREIRA, F. A. *et al.* **Cannabinoid type 1 receptors and transient receptor potential vanilloid type 1 channels in fear and anxiety—two sides of one coin?.** Neuroscience, [s. l.], p. 186-192, 2012. DOI 10.1016/j.neuroscience.2011.08.046. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906661/>. Acesso em: 1 fev. 2022.

MURROUGH, James W *et al.* **Emerging drugs for the treatment of anxiety.** Expert Opinion on Emerging Drugs, [s. l.], 2015. DOI 10.1517/14728214.2015.1049996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26012843/>. Acesso em: 22 jun. 2021.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (EUA). **PubChem. PubChem Compound Summary for CID 644019, Cannabidiol.** In: PubChem Compound Summary for CID 644019, Cannabidiol. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cannabidiol>. Acesso em: 12 abr. 2022.

O’SULLIVAN, Saoirse E. *et al.* **Could Cannabidiol Be a Treatment for Coronavirus Disease-19-Related Anxiety Disorders?.** CannabisCannabis and



Cannabinoid Research, [s. l.], 2021. DOI 10.1089/can.2020.0102. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33614948/>. Acesso em: 7 set. 2021.

OHTSUKI, Takashi *et al.* **Selective Preparation and High Dynamic-Range Analysis of Cannabinoids in “CBD Oil” and Other Cannabis Preparations.** *Journal of Natural Products*, [s. l.], v. 85, ed. 3, p. 634–646, 6 jan. 2022. DOI 10.1021/acs.jnatprod.1c00976. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jnatprod.1c00976>. Acesso em: 20 mar. 2022.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. 21/02/1971. **Convention On Psychotropic Substances, Substances, 1971**, [s. l.], 21 fev. 1971. Disponível em: [https://www.unodc.org/pdf/convention\\_1971\\_en.pdf](https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf). Acesso em: 20 abr. 2022.

PAPAGIANNI, Eleni P. *et al.* **Cannabinoid Regulation of Fear and Anxiety: an Update.** *Current Psychiatry Reports*, [s. l.], p. 1-10, 2019. DOI <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1026-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-019-1026-z>. Acesso em: 1 jul. 2021.

PATEL, Sachin *et al.* **The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, [s. l.], 17 mar. 2022. DOI 10.1016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407316/>. Acesso em: 5 abr. 2022.

PENG, Jiangling *et al.* **A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD).** *Basic&Clinical Pharmacology&Toxicology*, [s. l.], p. 439-456, 26 jan. 2022. DOI <https://doi.org/10.1111/bcpt.13710>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcpt.13710>. Acesso em: 3 abr. 2022.

PERTWEE, Roger G. **The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids.** *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, [s. l.], 2005. DOI 10.1208/aapsj070364. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2751266/>. Acesso em: 20 abr. 2022.

RAMOS, Maíra Catharina *et al.* **INFORMAÇÕES SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA: Transtorno de Ansiedade. In: RAMOS, Maíra Catharina. O uso de Cannabis Medicinal para transtornos mentais: evidências de eficácia e segurança.** Brasília: [s. n.], 2020. p. 6-8. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/41228/2/Informe%20Cannabis%20-%20transtorno%20mental.pdf>. Acesso em: 28 abr. 2022.

RANG, H.P.; RITTER, J.M. **Rang&Dale Farmacologia.** 8. ed. rev. [S. l.]: Elsevier, 2016. ISBN 978-0-7020-5362-7. Disponível em: <https://cssjd.org.br/imagens/editor/files/2019/Abril/Farmacologia.pdf>. Acesso em: 29 maio 2021.

RIBEIRO, Gabriela Ramos *et al.* **Potencial uso terapêutico dos compostos canabinoides – canabidiol e delta-9- tetrahydrocannabinol.** *Research, Society and Development*, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 319-325, 2021. DOI <https://doi.org/10.33448/rsd->

v10i4.13844. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/13844>. Acesso em: 31 mar. 2022.

RIBEIRO, José António Curral. **A Cannabis Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. Orientador: Doutora Joana Queiroz-Machado. 2014. 51 p. Trabalho de conclusão (Bacharelado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2014. Disponível em: [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG\\_20204.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf). Acesso em: 29 mar. 2022.

SAITO, Viviane M. *et al.* **Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?**. Revista Brasileira de Psiquiatria, [s. l.], v. 32, mai. 2010. DOI <https://doi.org/10.1590/S1516-44462010000500004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/dPP9G5tCc8NNkbBj6cbjcwk/?lang=pt>. Acesso em: 14 jun. 2021.

SANTOMAURO, Damian F *et al.* **Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic**. The Lancet, [s. l.], v. 398, p. 1700-1712, 6 nov. 2021. DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02143-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02143-7/fulltext). Acesso em: 19 abr. 2022.

SARRIS, Jerome *et al.* **Medicinal cannabis Cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review**. BMC Psychiatry, [s. l.], 2020. DOI <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2409-8>. Disponível em: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-019-2409-8>. Acesso em: 21 jul. 2021.

SCHIER, Alexandre R. de Mello *et al.* **Antidepressant-Like and Anxiolytic-Like Effects of Cannabidiol: A Chemical Compound of Cannabis Cannabis sativa**. CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, [s. l.], p. 953-960, 2014. DOI [10.2174/1871527313666140612114838](https://doi.org/10.2174/1871527313666140612114838). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24923339/>. Acesso em: 22 jun. 2021.

SCHIER, Alexandre R. de Mello *et al.* **Canabidiol, um componente da Cannabis Cannabis sativa, como um ansiolítico**. Revista Brasileira de Psiquiatria, [s. l.], p. S104-S117, 2011. DOI <https://doi.org/10.1590/S1516-44462012000500008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1516444612700570?via%3Dihub>. Acesso em: 20 jun. 2021.

SCHWARTZ, T.L. *et al.* **History Repeats Itself: Pharmacodynamic Trends in the Treatment of Anxiety Disorders**. Current Pharmaceutical Design, [s. l.], v. 11, p. 255-263, 2005. DOI [10.2174/1381612053382214](https://doi.org/10.2174/1381612053382214). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15638761/>. Acesso em: 19 jan. 2022.

SHANNON, Scott *et al.* **Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series**. The Permanente Journal, [S. l.], ano 2019, v. 23, n. 1, p. 21-25, 7 jan. 2019. DOI

10.7812/TPP/18-041. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6326553/>. Acesso em: 31 mar. 2022.

SHANNON, Scott *et al.* **Effectiveness of Cannabidiol Oil for Pediatric Anxiety and Insomnia as Part of Posttraumatic Stress Disorder: A Case Report.** *The Permanente Journal*, [s. l.], 2016. DOI <https://doi.org/10.7812/TPP/16-005>. Disponível em: <https://www.thepermanentejournal.org/issues/2016/fall/6244-pediatrics.html>. Acesso em: 19 abr. 2021.

SILVA, Daniele Oliveira Ferreira da *et al.* **O Uso do Canabidiol no Tratamento da Ansiedade.** *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, Brasília, p. 255-260, 28 maio 2017. Disponível em: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/7896>. Acesso em: 16 mar. 2022.

SKELLEY, Jessica W. *et al.* **Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders.** *Journal of the American Pharmacists Association*, [s. l.], 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.japh.2019.11.008>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S154431911930514X>. Acesso em: 19 abr. 2021.

STEIN, Murray B. *et al.* **Generalized Anxiety Disorder.** *The New England Journal of Medicine*, [s. l.], p. 2059-2068, 19 nov. 2015. DOI 10.1056. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmcp1502514>. Acesso em: 7 abr. 2022.

TONELLI, Hélio. **Psicopatologia da Ansiedade.** *In: CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA DO COMPORTAMENTO*, 2015, Brasil. *Psicopatologia da Ansiedade [...]*. [S. l.: s. n.], 2015. Disponível em: [https://www.academia.edu/10535068/Psicopatologia\\_da\\_Ansiedade\\_revisado\\_e\\_atualizado\\_](https://www.academia.edu/10535068/Psicopatologia_da_Ansiedade_revisado_e_atualizado_). Acesso em: 29 mar. 2022.

UNITED NATIONS. World Health Organization. **Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact: Scientific brief.** WHO Publications, [s. l.], 22 mar. 2022. Disponível em: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci\\_Brief-Mental\\_health-2022.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1). Acesso em: 29 abr. 2022.

UZIEL, Almog *et al.* **Full-Spectrum CannabisCannabis Extract Microdepots Support Controlled Release of Multiple Phytocannabinoids for Extended Therapeutic Effect.** *American Chemical Society*, [s. l.], 5 maio 2020. DOI <https://doi.org/10.1021/acsami.0c04435>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsami.0c04435#>. Acesso em: 13 dez. 2021.

VAN DER FLIER, Febe E *et al.* **Cannabidiol enhancement of exposure therapy in treatment refractory patients with phobias: study protocol of a randomized controlled trial.** *BMC Psychiatry*, [s. l.], 13 fev. 2019. DOI 10.1186/s12888-019-2022-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760241/>. Acesso em: 19 fev. 2022.

VISMARA, M. *et al.* **Peripheral Biomarkers in DSM-5 Anxiety Disorders: An Updated Overview.** *Brain Sciences* 17 ago. 2020, 10, 564. DOI

<https://doi.org/10.3390/brainsci10080564>. Disponível em:  
<https://www.mdpi.com/2076-3425/10/8/564>. Acesso em: 23 mar. 2022.

WALSH, Kenneth B.; ANDERSEN, Haley K. Molecular Pharmacology of Synthetic Cannabinoids: Delineating CB1 Receptor-Mediated Cell Signaling. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 21, p. 6115, 20 ago. 2020. DOI 10.3390/ijms21176115. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6115/htm>. Acesso em: 2 maio 2022.

WANG, Jun; UEDA, Natsuo. **Biology of endocannabinoid synthesis system.** Prostaglandins & Other Lipid Mediators, [s. l.], v. 89, p. 112-119, 14 dez. 2008. DOI 10.1016. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1098882308000890?via%3Dihub>. Acesso em: 23 mar. 2022.

XING, Changrui *et al.* **Cryo-EM Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB2-Gi Signaling Complex.** Cell, [S. l.], v. 180, p. 645 - 654.e13, 20 fev. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.007>. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420300544>. Acesso em: 5 maio 2022.

XU, Peiyu *et al.* **Structural insights into the lipid and ligand regulation of serotonin receptors.** Nature, [S. l.], v. 592, p. 473-479, 24 mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03376-8>. Disponível em:  
<https://www.nature.com/articles/s41586-021-03376-8>. Acesso em: 6 maio 2022.

YOSHIMURA, Denise. **Perfil Terapêutico Do Canabidiol Em Epilepsias.** Orientador: Profa. Dra. Benvinda Rosalina dos Santos. 2019. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) - Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 2019. Disponível em:  
<https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/26485/3/PerfilTerap%C3%AAAuticoCanabidiol.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2022.

ZANELLATI, Daniel *et al.* **O Uso De Canabinoides No Tratamento Da Ansiedade.** Revista Brasileira Militar de Ciências, Goiás, ano 2021, v. 7, n. 18, p. 35-44, 22 jul. 2021. DOI <https://doi.org/10.36414/rbmc.v7i18.97>. Disponível em:  
<https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/97/60>. Acesso em: 15 mar. 2022.

ZUARDI, Antonio W *et al.* **Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life.** Frontiers in Pharmacology, [s. l.], 11 maio 2017. DOI <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00259>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00259/full>. Acesso em: 15 dez. 2021.