

Benefícios e aplicações terapêuticas do uso do Canabidiol: Uma revisão bibliográfica das perspectivas futuras

Benefits and therapeutic applications of the use of Cannabidiol: A literature review of future perspectives

Beneficios y aplicaciones terapéuticas del uso de Cannabidiol: Una revisión de la literatura sobre perspectivas futuras

Recebido: 16/11/2023 | Revisado: 29/11/2023 | Aceitado: 30/11/2023 | Publicado: 02/12/2023

Fabiane Cristine Spohr

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4653-1825>
Centro Universitário Descomplica Uniamérica, Brasil
E-mail: fabianespohr2217@gmail.com

Jean Colacite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2049-7029>
Centro Universitário Descomplica Uniamérica, Brasil
E-mail: jeancolacite@gmail.com

Layse Fernanda Antonio de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7893-8187>
Centro Universitário Descomplica Uniamérica, Brasil
E-mail: layse_fas@hotmail.com

Resumo

Introdução: O uso de Cannabis de forma medicinal é relatado desde os tempos antigos, assim como seu uso de forma entorpecente. Ao se difundir pelo mundo, seus efeitos psicotrópicos foram ganhando força e interesse, destacando componentes como o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD). *Metodologia:* sendo este último de grande interesse científico devido a seus efeitos benéficos em doenças como artrite, Alzheimer, Parkinson, ansiedade, esquizofrenia e depressão. *Resultados e discussão:* O CBD se destaca por sua ação terapêutica complexa, mostrando-se promissor devido a sua eficácia e menor incidência de efeitos colaterais em comparação a outros medicamentos, mas ressalta a necessidade de regulação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Atualmente, pacientes que necessitam do CBD muitas vezes recorrem ao Poder Judiciário devido à negação do Estado em fornecer o medicamento. A diversidade de alvos biológicos do CBD abre possibilidades para sua aplicação em diferentes finalidades, incentivando a pesquisa em novas formulações farmacêuticas, ensaios pré-clínicos e testes clínicos em humanos. *Considerações finais:* O trabalho visa promover um levantamento bibliográfico sobre os estudos e tratamentos com CBD, explorando sua eficácia e perspectivas futuras. No entanto, a associação da Cannabis como droga recreativa cria um estigma em relação ao seu uso medicinal, é crucial compreender que, assim como outros medicamentos, a Cannabis, especialmente o CBD, possui potencial terapêutico significativo e deve ser considerada como uma opção válida no tratamento de diversas doenças e condições clínicas.

Palavras-chave: Cannabis; Canabidiol; Mecanismo de ação; Efeitos terapêuticos; Legislação.

Abstract

Introduction: The use of Cannabis in a medicinal form has been reported since ancient times, as has its use in a narcotic form. As it spread throughout the world, its psychotropic effects gained strength and interest, highlighting components such as delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and cannabidiol (CBD). *Methodology:* the latter is of great scientific interest due to its beneficial effects on diseases such as arthritis, Alzheimer's, Parkinson's, anxiety, schizophrenia and depression. *Results and discussion:* CBD stands out for its complex therapeutic action, showing promise due to its effectiveness and lower incidence of side effects compared to other medications, but highlights the need for regulation by the National Health Surveillance Agency (Anvisa). Currently, patients who need CBD often turn to the Judiciary due to the State's refusal to provide the medicine. The diversity of CBD's biological targets opens up possibilities for its application for different purposes, encouraging research into new pharmaceutical formulations, pre-clinical trials and clinical trials in humans. *Final considerations:* The work aims to promote a bibliographical survey on studies and treatments with CBD, exploring its effectiveness and future prospects. However, the association of Cannabis as a recreational drug creates a stigma regarding its medicinal use, it is crucial to understand that, like other medicines, Cannabis, especially CBD, has significant therapeutic potential and should be considered as a valid option in the treatment of various diseases and clinical conditions.

Keywords: Cannabis; Cannabidiol; Mechanism of action; Therapeutic effects; Legislation.

Resumen

Introducción: El uso de Cannabis en forma medicinal ha sido reportado desde la antigüedad, al igual que su uso en forma narcótica. A medida que se fue extendiendo por el mundo, sus efectos psicotrópicos ganaron fuerza e interés, destacando componentes como el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC) y el cannabidiol (CBD). **Metodología:** este último es de gran interés científico por sus efectos beneficiosos sobre enfermedades como la artritis, el Alzheimer, el Parkinson, la ansiedad, la esquizofrenia y la depresión. **Resultados y discusión:** El CBD se destaca por su compleja acción terapéutica, mostrándose prometedor por su efectividad y menor incidencia de efectos secundarios en comparación con otros medicamentos, pero destaca la necesidad de una regulación por parte de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa). Actualmente, los pacientes que necesitan CBD suelen acudir al Poder Judicial ante la negativa del Estado a proporcionar el medicamento. La diversidad de dianas biológicas del CBD abre posibilidades para su aplicación con diferentes fines, fomentando la investigación de nuevas formulaciones farmacéuticas, ensayos preclínicos y ensayos clínicos en humanos. **Consideraciones finales:** El trabajo tiene como objetivo promover un levantamiento bibliográfico sobre estudios y tratamientos con CBD, explorando su efectividad y perspectivas de futuro. Sin embargo, la asociación del Cannabis como droga recreativa crea un estigma respecto a su uso medicinal, es crucial entender que, al igual que otros medicamentos, el Cannabis, especialmente el CBD, tiene un importante potencial terapéutico y debe ser considerado como una opción válida en el tratamiento de diversas enfermedades y condiciones clínicas.

Palabras clave: Cannabis; Cannabidiol; Mecanismo de acción; Efectos terapéuticos; Legislación.

1. Introdução

Historicamente, no Brasil, o uso de ervas e substâncias com ações calmantes, analgésicas outros efeitos já se faziam presente no cotidiano de vida dos brasileiros. Apesar dos avanços em pesquisas que demonstram a efetividade do uso de tais substâncias, algumas, como a *Cannabis sativa*, conhecida como maconha, ainda apresentam usos limitados. Essa substância pode ser utilizada com fins medicinais, correspondendo a práticas milenares (Fonseca, et al., 2019).

O Cannabis é o gênero de uma planta originária da Ásia e pertencente à família Cannabaceae, cuja subespécie mais notória é a *Cannabis sativa* (Matos et al., 2017). Sendo a droga de abuso mais utilizada em todo o mundo, cerca de 20% da população mundial, o principal componente psicoativo da planta é o delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC), uma das substâncias responsáveis pelos efeitos psicoativos da maconha; já o cannabidiol (CBD) é outro composto abundante na Cannabis sativa, constituindo cerca de 40% das substâncias ativas da planta e seus efeitos farmacológicos são diferentes e muitas vezes opostos aos do Δ 9-THC (Gevins et al., 2005).

O CBD é uma substância que atualmente é de grande interesse científico, destacando-se por apresentar efeitos benéficos para diversas doenças e transtornos como artrite reumatoide, doença de Alzheimer e Parkinson, ansiedade, esquizofrenia e depressão, que necessitam de várias opções farmacológicas para seu combate (Melo & Santos, 2016). Entretanto, o uso abusivo pode apresentar diversos efeitos colaterais, como taquicardia, xerostomia e olhos avermelhados (Oliveira; Lima., 2016).

A expectativa com relação ao uso do CBD como opção terapêutica para transtornos psiquiátricos deve-se à grande ausência de seus efeitos psicoativos e na cognição, segurança, boa tolerabilidade, ensaios clínicos com resultados positivos e o amplo espectro de ações farmacológicas (Pinto & Cipriano., 2015).

Nesse contexto, ciência e legislação assumem um papel conjunto para que seja ou não liberado o uso de uma substância psicoativa. Os medicamentos tidos como sendo de controle especial, devem estar regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), dessa forma, o cannabidiol como um potencial princípio ativo no tratamento de diversas doenças deve também estar inserido dentre os nomes de medicamentos de uso controlado (Cabral., 2020).

Devido à regulamentação administrativa, os indivíduos com recomendação médica de uso do CBD permanecem tendo que recorrer ao Poder Judiciário para obter o fármaco para tratamento das enfermidades que os acometem, tendo em vista que o Estado permanece negando o fornecimento (Melo & Santos., 2016).

Levando em consideração as recentes pesquisas sobre o uso do CBD em terapias e tratamentos, o presente trabalho tem, então, o intuito de promover um levantamento bibliográfico para trazer os estudos e os tratamentos onde a CBD é aplicada, explanando a eficácia e perspectivas de futuros tratamentos com o princípio ativo.

2. Metodologia

Para uma abordagem mais ampla do tema escolhido, foi utilizado o método de revisão integrativa que permite incluir estudos experimentais e não experimentais, além de integrar um extenso conjunto de propósitos de forma ordenada e abrangente. (Souza et al.,2010)

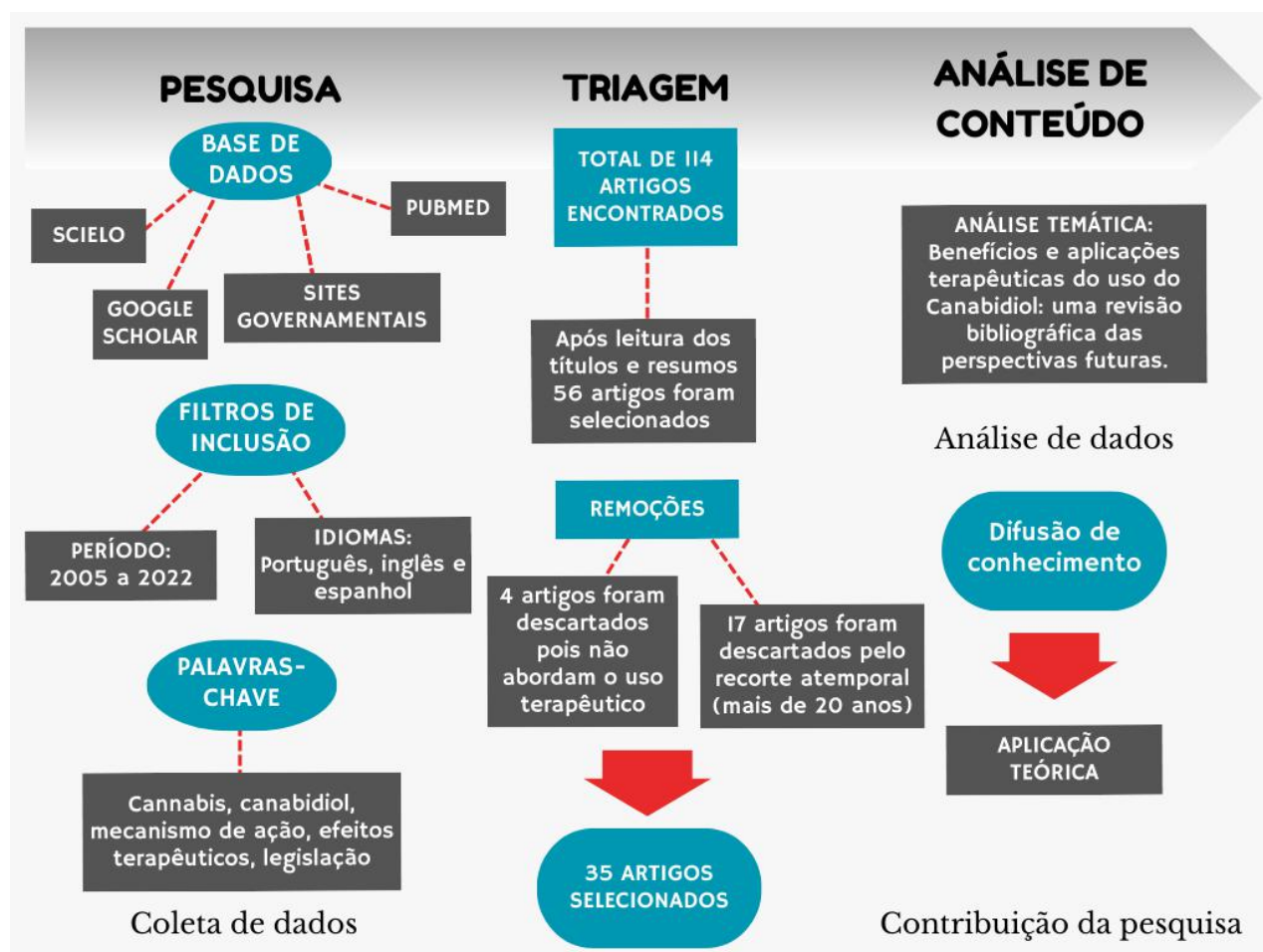
A metodologia científica consistiu numa revisão bibliográfica sistêmica, por meio de busca ativa em bases de dados como SCIELO, Pubmed, Google Scholar e sites governamentais.

Para a pesquisa, foram usadas palavras-chave como Canabidiol, Cannabis, Terapia com canabinóides, Mecanismo de ação, Legislação e uso da Cannabis, Cannabis medicinal; buscando trabalhos científicos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 2005 a 2022.

Foram analisados 56 artigos que foram encontrados sobre o uso medicinal da cannabis e do canabidiol, foram então excluídos 21 após leitura do título e resumo, usando como critérios de exclusão trabalhos que não abordassem o uso terapêutico ou os que fossem mais de 20 anos de publicação, foram achados artigos de grande eficácia, deixando pelo menos dois artigos para cada uso medicinal relevante e que possuísem um apanhado de estudos clínicos que comprovassem a eficácia do tratamento com Cannabis e/ou canabidiol.

Os métodos de pesquisa utilizados, triagem e análise dos dados estão ilustrados na Figura 1. Logo abaixo, na Tabela 1 estão listados os principais documentos selecionados para realizar a discussão acerca do tema benefícios e aplicações terapêuticas do uso do Canabidiol.

Figura 1 - Método de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa para o período de 2007 a 2022.



Fonte: Autoria própria.

Tabela 1 - Principais documentos selecionados sobre o tema, separados de acordo com o autor, Ano/local de publicação e título, utilizados nos resultados e discussão deste trabalho.

AUTORES	ANO	PERIÓDICO PUBLICADO	TÍTULO
GEVINS, Ilan AB, A, Coleman M, ElSohly MA, de Wit H.	2005	Behav Pharmacol	Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids.
PINTO, W. S.; CIPRIANO, V. T. F.	2015	Revista Acta de Ciências e Saúde	Uso terapêutico de canabinoides: perspectivas e implicações no contexto forense.
Schilling S, Melzer R, McCabe PF.	2019	Current Biology	Cannabis sativa.
BONINI SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M et al.	2018	J Ethnopharmacol	Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history.
PEDRAZZI, J. F. C. et al.	2014	Faculdade de Medicina (Ribeirão Preto) - USP	Perfil antipsicótico do canabidiol.
BROWN, A. J.	2007	British Journal of Pharmacology	Novel cannabinoid receptors.
ALVES, P.; AMARAL, C.; TEIXEIRA, N et al.	2020	Pharmacological Research	Cannabis sativa: Muito mais além do Δ^9 - tetrahydrocannabinol.
SOUZA AAF, Silva, AFM, Silva, TF, Oliveira, CR.	2019	Brazilian Journal of Natural Sciences	Cannabis sativa: Uso de fitocannabinóides para o tratamento da dor crônica.
Gabardo E, Cabral RM.	2020	Investig. Const	Autorização para uso de medicamentos com princípios ativos proscritos no Brasil.
BRASIL.	2019	ANVISA	Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para 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.
BRASIL.	2020	ANVISA	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.
ORTIZ, Y. T.; MCMAHON, L. R.; WILKERSON, J. L.	2022	Review Article	Cannabis Medicinal e Distúrbios do Sistema Nervoso Central.
SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A.	2010	Revista Brasileira de Psiquiatria	Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?
DEVINSKY, O.; CILIO, M. R.; CROSS, H et al.	2016	HHS Public Access	Canabidiol: Farmacologia e potencial papel terapêutico na epilepsia e outros distúrbios neuropsiquiátricos.
CRIPPA, J. A. S.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E. C.	2010	Brazilian Journal of Psychiatry	Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria.
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al..	2014	Artmed Editora	DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais.
QUINTERO J, Navas M, Fernández A, Ortiz T.	2009	Actas Esp Psiquiatr	Advances in attention deficit hyperactivity disorder. What does neuroimaging provide us with?
MASSI A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ.	2017	Neurosci Bull	An Over-view of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options.
GADIA CA, Tuchman R, Rotta NT.	2004	. J Pediatr (Rio J)	Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento.
PAGANO, C.; NAVARRA, G.; COPOLLA, L et al.	2022	Journal of Molecular Sciences	Canabinóides: Uso Terapêutico na Prática Clínica.
BRASIL.	2022	ANVISA	Anvisa aprova mais três produtos de Cannabis para uso medicinal.

Fonte: Autoria própria.

3. Resultados e Discussão

3.1 Gênero Cannabis

A cannabis, é cientificamente conhecida como um gênero da família Cannabaceae. Dentro desse gênero, encontramos três espécies: *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* e *Cannabis indica*. Cada variedade de Cannabis se diferenciam por seus hábitos de crescimento, por aspectos morfológicos e pela quantidade de princípios ativos e psicoativos da planta. A *Cannabis sativa*, em importância no presente estudo, é facilmente reconhecida por seus galhos e folhas finas e longas, além de ser bastante alta. Nela, existem diferentes canabinoides, o principal componente psicoativo da planta é o delta-9-tetrahydrocannabinol (*THC*); já o canabidiol (*CBD*) é outro composto abundante constituindo cerca de 40% das substâncias ativas da planta, visto assim, os efeitos do CBD são diferentes e muitas vezes opostos aos do Δ^9 -*THC*. O *CBD* apresenta uma ação inibidora contra as principais propriedades do *THC*, e vem sendo considerado importante na produção sintética do próprio *THC*. Os dois podem ser caracterizados como antagônicos, assim quando o *THC* age proporcionando estágios de euforia em sua forma ilícita, o *CBD* atua como bloqueador e inibidor do senso de humor (Schilling et al., 2019).

A concentração de compostos psicoativos e ativos na *Cannabis sativa* está relacionada a fatores genéticos e ambientais, mas outros fatores que causam variações no conteúdo psicoativo da planta devem ser considerados. Em 2016, foram identificados 554 compostos na Cannabis, incluindo 113 canabinóides e 120 terpenos. Entre esses canabinóides, o canabidiol (*CBD*) é especialmente relevante devido ao seu uso terapêutico, enquanto o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -*THC*) é o principal responsável pelos efeitos psicoativos (Bonini et al., 2018).

3.2 Toxicocinética

De acordo com Pedrazzi et al (2014), foi identificada a presença de receptores canabinoides no organismo e, também, foi constatado que o organismo produz moléculas que atuam sobre estes receptores, os endocanabinoides, que geram efeitos físicos e psicológicos. Os principais receptores canabinóides são os CB1, que se localizam no sistema nervoso central, e os CB2, localizados em células do sistema imune e em alguns tecidos periféricos. Os endocanabinóides mais estudados até o momento são: o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e a anandamida. Os receptores CB1 e CB2 são acoplados à proteína G inibitória, de maneira que quando são ativados, ocorre uma redução do AMP cíclico intracelular, o que ocasiona a redução da atividade dos canais de cálcio. Dessa forma, quando os receptores canabinoides são ativados, a liberação de neurotransmissores como glutamato, é reduzida. O canabidiol atua sobre os receptores CB1 e CB2, contudo, com pouca afinidade. Porém, o canabidiol inibe a enzima FAAH, que é responsável por degradar a anandamida. Dessa forma, a biodisponibilidade desse endocanabinoide é aumentada no sistema nervoso central. Esse efeito deve contribuir para a redução da excitação neuronal. Ainda, estudos demonstram que o canabidiol também atua de forma agonista sobre o receptor serotoninérgico 5HT1A. Embora seu mecanismo de ação ainda não seja totalmente esclarecido, acredita-se que a sua ação aconteça por mais de uma via receptora. A sua ação sobre os receptores canabinoides, a modulação de endocanabinoides e de receptores serotoninérgicos contribuem para a redução da hiperexcitabilidade neuronal. Contudo, mais estudos devem ser realizados a fim de elucidar o mecanismo de ação do canabidiol e, assim, seu potencial terapêutico.

3.3 Toxicodinâmica

O CBD, além de ser um antagonista competitivo do Δ^9 -*THC*, não é uma substância que possui baixa afinidade pelos receptores CB1, contudo, ele é responsável por aumentar a biodisponibilidade da anandamida, um composto agonista parcial do CB1, por meio da inibição da sua recaptção ou hidrólise enzimática desse composto. A anandamida, quando em contato com os receptores CB1, promove a ativação desses receptores e, como consequência, tem-se a associação a um complexo de proteínas G, que converte GTP para GDP, e leva ao bloqueio da adenilatociclase. Além disso, essa situação é responsável por reduzir os

níveis de AMPc, até chegar a um ponto em que ocorre a inibição dos canais de cálcio voltagem-dependentes. A inibição dos canais de cálcio presentes tanto na membrana de neurônios inibitórios, como excitatórios, interfere na liberação de neurotransmissores GABA e glutamato pelas vesículas nos neurônios pré-sinápticos, interferindo no processo de sinapse neuronal. O GABA tem atuação em sinapses inibitórias, levando à abertura de canais iônicos que possibilitam o influxo de Cl^- (íon de carga negativa) ou efluxo de cargas positivas, como é o caso dos íons K, proporcionando uma hiperpolarização celular. Já o glutamato, em contrapartida, é o principal neurotransmissor excitatório do SNC (Brown, 2007).

Desse modo, acredita-se que fatores que contribuem para a atividade de neurônios GABAérgicos e glutamatérgicos podem afetar a normalidade cerebral, tendendo a levar o indivíduo ao desenvolvimento de desordens psiquiátricas. Além disso, a modulação inadequada da sinalização desses neurotransmissores pode levar ao prejuízo da inibição comportamental, fazendo com que sejam percebidos sinais de impulsividade e hiperatividade. Além disso, uma outra possibilidade em torno do mecanismo de ação do CBD diz respeito à propriedade agonística desse composto nos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{1A}, o que pode levar, conseqüentemente, à ativação do receptor vanilóide do tipo 1, um canal iônico que amplia a sinalização mediada pela adenosina por meio de sua recaptação inibida. O receptor vanilóide do tipo 1 é expresso nos terminais nervosos e sofre ativação pela anandamida (Brown, 2007).

3.4 Legislação Brasileira para Cannabis

Na metade do século XIX chegou ao Brasil a notícia do uso medicinal da maconha, contudo, em 1930 começou a repressão da maconha no País, sendo proibido desde seu plantio até o seu consumo, pelo Decreto-Lei Nº 891, de 25/11/1938 “Aprova a Lei de Fiscalização de Entorpecentes”, na qual a maconha se encontrava no primeiro grupo de substância entorpecentes, onde então a produção e o uso da Cannabis, seja para fins terapêuticos ou recreativos, encontram impedimentos expressos no ordenamento jurídico brasileiro (Souza et al., 2019).

No ano 2015, a Anvisa retirou o canabidiol da lista de substâncias de uso prescrito, permanecendo, no entanto, a proibição quanto a sua produção em território nacional, restando aos pacientes a alternativa de importar a substância. Considerando as exigências burocráticas e os elevados custos da importação, o acesso ao uso terapêutico da cannabis configura-se como privilégio restrito a uma classe social (Gabardo et al., 2020).

Segundo a Resolução Da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 327 de 2019, os produtos da Cannabis podem ser utilizados como tratamento quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro, devendo conter predominantemente canabidiol, e uma dose de THC que não deve ser superior a 0,2%. Já a RDC Nº 335 de 2020 dispõe da permissão para a importação, por pessoa física, para uso próprio mediante prescrição de um profissional legalmente habilitado, de produtos derivados de Cannabis (Brasil., 2019, 2020).

Atualmente, tramitam no Senado quatro projetos relacionados ao uso terapêutico de Cannabis, quais sejam:

- Projeto de Lei do Senado nº 514, de 2017, que altera o art. 28 da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006 (Lei de Drogas), para descriminalização do cultivo da Cannabis sativa para uso pessoal terapêutico.
- Projeto de Lei nº 5295, de 2019:
Dispõe sobre a cannabis medicinal e o cânhamo industrial e dá outras providências.
- Projeto de Lei nº 4776, de 2019:
Dispõe sobre o uso da planta Cannabis spp. para fins medicinais e sobre a produção, o controle, a fiscalização, a prescrição, a dispensação e a importação de medicamentos à base de Cannabis spp., seus derivados e análogos sintéticos.
- Projeto de Lei nº 5158, de 2019:

Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências, para obrigar o Sistema Único de Saúde a fornecer medicamentos que contenham o canabidiol como único princípio ativo.

3.5 Uso e Perspectivas terapêuticas do canabidiol baseadas nos usos atuais

3.5.1 Ansiedade

A ansiedade se mostrou cada vez mais presente na sociedade atual, principalmente após a pandemia do novo coronavírus, os transtornos, como ansiedade e depressão se tornaram mais comuns. Os ansiolíticos podem ser empregados nesses casos a fim de tratar os sintomas. No entanto, algumas pessoas apresentam efeitos colaterais, como perda de memória, fadiga, diminuição da concentração e outros efeitos que comprometem o tratamento. Então, os medicamentos à base de *C. sativa* são alternativas promissoras no tratamento da ansiedade. O CBD é o responsável por diminuir essas reações do sistema nervoso, pois possui propriedades ansiolíticas quando estão em maiores concentrações (Ortiz et al., 2022).

O mecanismo envolvido para obter o controle da ansiedade é a atuação dos principais receptores CB1 e os receptores 5-HT1A que se encontram nas regiões como o hipocampo, amígdala e córtex cerebral (Saito et al., 2010). A ativação do CB1 é ansiogênico obtendo uma resposta neuroendócrina ao estresse e protege contra efeitos adversos do estresse crônico.

Desta forma, possibilitou o desenvolvimento de vários medicamentos com alvo nesse receptor para gerar os efeitos e combater a ansiedade. O receptor 5-HT1A, também, é um ansiolítico alvo. Estudos pré-clínicos mostram que os agonistas 5-HT1AR são ansiolíticos em animais modelos de ansiedade geral, prevenindo os efeitos adversos do estresse. O receptor 5-HT1ARs tanto pré como pós-sinápticos são acopladas as proteínas Gi que nos neurônios serotoninérgicos exercem função auto inibitória, como também outras regiões do cérebro envolvidas no medo e na ansiedade (Blessing et al., 2015). Desse modo, O CBD foi indicado como um potencial tratamento de vários transtornos de ansiedade, como o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) ou transtorno de ansiedade (TAS), bem como a ansiedade excessiva associado ao transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) (Ortiz et al., 2022).

3.5.2 Epilepsia

A epilepsia é uma condição médica determinada pela emissão, descargas ou impulsos elétricos anormais dos neurônios no cérebro. Os sinais que caracterizam a doença são convulsões, perda de consciência e crise de consciência. Ademais, existem muitos pacientes que não correspondem aos tratamentos médicos convencionais ou pelo uso de medicamentos utilizados durante o tratamento, mas também, muitos acabam aderindo às terapias alternativas como o uso da *C. sativa* (Devinsky et al., 2016).

Por meio de estudos realizados desde a década de 1970, é descrito que outros CB interferem com os efeitos do THC. O CBD é um típico canabinoide não-psicoativo presente em grande quantidade na *C. sativa*, sendo responsável pela ação anticonvulsante (Devinsky et al., 2016).

Com base em um estudo, realizado em voluntários saudáveis, o CBD (1mg/kg) administrado por via oral, simultaneamente com uma dose elevada de THC (0,5mg/kg), atenuou significativamente a ansiedade e os sintomas psicóticos induzidos pelo THC. Sabe-se que nesta dose e com a administração simultânea o CBD não altera, por interação farmacocinética, os níveis plasmáticos de THC, assim, estes resultados sugeriram um efeito ansiolítico e/ou antipsicótico próprio do CBD (Crippa et al., 2010).

O CBD possui uma ação terapêutica/farmacológica complexa, contudo seus efeitos benéficos foram observados primeiramente em ratos e depois nos seres humanos. No estudo clínico principal, oito pacientes foram tratados com doses diárias de CBD (200 a 300 mg/dia por quatro meses), sendo que três indivíduos apresentaram uma melhora parcial, enquanto uma pessoa

não manifestou qualquer resposta ao tratamento, quatro indivíduos apresentaram-se livres de convulsões. Mas, somente um dos pacientes que recebeu placebo obteve melhora clínica (Crippa et al., 2010).

3.5.3 TDAH

O TDAH é um transtorno do neurodesenvolvimento definido por níveis prejudiciais de desatenção, desorganização e/ou hiperatividade-impulsividade. Na infância, o TDAH frequentemente se sobrepõe a transtornos em geral considerados “de externalização”, tais como o transtorno de oposição desafiante e o transtorno da conduta. O TDAH costuma persistir na vida adulta, resultando em prejuízos no funcionamento social, acadêmico e profissional (American psychiatric association., 2014).

O canabidiol é um modulador do sistema endocanabinóide e exerce seus efeitos em cérebros em desenvolvimento e maduros por meio de vários mecanismos. O canabidiol possui um limite de toxicidade relativamente alto e pode ter propriedades ansiolíticas, antipsicóticas e neuroprotetoras. Evidências clínicas sugerem que o tratamento precoce com canabidiol pode ser uma terapia promissora para transtornos do neurodesenvolvimento, incluindo deficiência intelectual, transtornos do espectro autista, tiques e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (Freitas, 2022).

Sua afinidade por moléculas de gordura é muito alta, o que vai configurar algumas de suas características, onde vale lembrar que o tecido cerebral é formado principalmente por lipídeos. Uma vez que os canabinoides entram no organismo, vão se ligar a uma série de receptores específicos, chamados receptores canabinoides – Tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2). Os receptores CB1 estão localizados principalmente no sistema nervoso central, especialmente em regiões como hipocampo, gânglios da base e tronco encefálico e são os principais responsáveis pelos efeitos cognitivos. Os canabinoides vão estimular a liberação de dopamina em áreas mesolímbicas e o THC estimula a liberação de opioides endógenos, por isso seus efeitos inicialmente gratificantes, sua ação como droga e, portanto, seu potencial aditivo (Quintero et al., 2009).

3.5.4 Transtorno Espectro Autista

O transtorno do espectro autista (TEA), usualmente conhecido como autismo, é um distúrbio de desenvolvimento complexo que é definido do parâmetro comportamental, com inúmeras etiologias e vários graus de severidade. (Gardia et al., 2004)

Atualmente, não existem tratamentos específicos disponíveis para o TEA, assim as intervenções terapêuticas são mais focadas na diminuição dos comportamentos disruptivos, treinamento e ensino de habilidades de autoajuda para uma maior independência do paciente (Massi et al., 2017). Nesse sentido, existe um interesse crescente em canabinoides, especialmente CBD, como tratamento complementar para não só os sintomas e comorbidades do TEA, mas também para manutenção adequada do funcionamento social (Karlson et al., 2016).

Um estudo recente evidenciou que o CBD tem uma influência positiva no comportamento social de maneira que surtos comportamentais foram melhorados em 61% dos pacientes portadores de TEA, problemas de comunicação em 47%, ansiedade em 39%, estresse em 33% e comportamento perturbador em 33% dos pacientes. Essa situação acontece pois o tratamento baseia-se nas observações e na teoria de que os efeitos do CBD podem incluir o alívio da psicose, ansiedade, facilitação do sono REM e atua suprimindo a atividade convulsiva (Anderson et al., 2017).

3.5.5 Doenças Neurodegenerativas

A doença neurodegenerativa, refere-se a várias condições que atacam o sistema nervoso ocorrendo a morte dos neurônios e afetando todo o funcionamento do SNC como um todo. A neurodegeneração é uma deterioração da cognição e memória das principais células capazes de transmitir impulsos nervosos, que quando acontece de forma progressiva leva a piora

do quadro do indivíduo com perda de funções neurológicas e movimentos. As principais doenças neurodegenerativas são: Alzheimer, Parkinson, Esclerose múltipla e Huntington (Pagano et al., 2022).

Na doença de Alzheimer (DA), o uso de CB atua na prevenção de excitotoxicidade e neuroinflamação, pois estudos realizados em camundongos demonstraram uma maior eficácia utilizando CBD e THC juntos do que as substâncias separadas (Pagano et al., 2022). O mecanismo da DA ocorre, devido acúmulo de agregados de beta-placas amilóides levando à inflamação crônica e dano oxidativo, tendo como consequência a morte neural (Alves et al., 2020). Vale ressaltar que o CBD combate os insultos induzidos pela agregação de beta-placas amilóides reduzindo o estresse oxidativo, fosforilação da tau e expressão de sintase de óxido nítrico induzível (Pagano et al., 2022).

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa que resulta da perda de neurônios dopaminérgicos situados na região do cérebro denominada substância negra, tendo como sintomas a disfunção motora, bradicinesia e rigidez muscular. Como também, distúrbios não motores como ansiedade, depressão, sintomas psicóticos e déficit cognitivo. O CBD possui ação neuroprotetora que previne a ruptura da homeostase da dopamina. Indivíduos que apresentam psicose é mais difícil de tratar, porém em um ensaio clínico em que participaram pacientes com DP, passaram por um tratamento de 4 semanas com CBD, por fim, houve melhora no quadro dos sintomas (Alves et al., 2020).

No estudo de Almeida et al., (2022), utilizando análise proteômica de shotgun baseada em espectroscopia de massa e ferramentas de biologia in silico, foram importantes para determinar vias de sinalização e mecanismos moleculares desencadeados em células oligodendríticas humanas por vários estímulos farmacológicos. Foi observado que o CBD promove a proliferação dos oligodendrócitos. Com isso, condições como depressão e esquizofrenia podem ser beneficiadas com novos tratamentos.

Outros estudos demonstram a aplicabilidade do CBD, como o estudo de Li et al., (2022), que analisou que 91,94% dos participantes (n= 1.224), apresentaram diminuição da fadiga após o consumo de flores de *C. sativa* consumidas in vivo. Já o estudo de Dall’Stella et al., (2019), mostrou que dois pacientes com diagnóstico de gliomas de alto grau (graus III/IV), apresentaram melhora na resposta da quimiorradiação e melhora nos sintomas do câncer após o uso de CBD.

3.5.6 Autorizações

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), até o presente momento, 13 de julho de 2022, autorizou 15 produtos medicinais à base de *C. sativa* (tabela 1) conforme dispõe a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 327/2019. Dentre os 15 produtos, cinco são à base de extratos de *C. sativa* e dez do fitofármaco canabidiol, possuem teor máximo de 0,2% de THC em sua composição e 1 possui teor acima de 0,2% do canabinoide. Este representa um momento significativo na abordagem, que tem progredido consideravelmente, embora haja espaço para um desenvolvimento mais amplo. Isso se deve ao fato de que o tema da Cannabis ainda está associado ao tráfico de drogas, resultante da proibição de seu uso no Brasil como substância de abuso. É crucial destacar a distinção entre o uso medicinal e as práticas recreativas e ilícitas.

Tabela 1 - Produtos de Cannabis aprovados pela Anvisa para uso medicinal.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO	TEOR
Canabidiol Active Pharmaceutical	20mg/mL	Até 0,2%
Canabidiol Prati-Donaduzzi	20mg/mL 50mg/mL 200mg/mL	Até 0,2%
Canabidiol NuNature	17,18mg/mL	Até 0,2%
Canabidiol NuNature	34,36mg/mL	Até 0,2%
Canabidiol Farmanguinhos	200mg/mL	Até 0,2%
Canabidiol Verdemed	50mg/mL	Até 0,2%
Canabidiol Belcher	150mg/mL	Até 0,2%
Canabidiol Aura Pharma	50mg/mL	Até 0,2%
Canabidiol Greencare	23,75mg/mL	Até 0,2%
Canabidiol Verdemed	23/75mg/mL	Até 0,2%
Extrato de Cannabis sativa Promediol	200mg/mL	Até 0,2%
Extrato de Cannabis sativa Zion Medpharma	200mg/mL	Até 0,2%
Extrato de Cannabis sativa Alafiamed	200mg/mL	Até 0,2%
Extrato de Cannabis sativa Greencare	79,14mg/mL	Acima de 0,2%
Extrato de Cannabis sativa Ease Labs	79,14mg/mL	Até 0,2%

Fonte: Brasil. (2022).

Para esses medicamentos (teor acima de 0,2%) a dispensação é feita pelo profissional farmacêutico em farmácias e drogarias mediante prescrição médica acompanhada da receita especial do tipo A (de cor amarela), já os demais medicamentos (até 0,2%) são dispensados mediante apresentação da receita B1 (de cor azul) (Brasil., 2022).

4. Considerações Finais

É perceptível que o CBD possui vários alvos biológicos e boa aceitação por manifestar menos efeitos colaterais que alguns medicamentos já comercializados. Constatou-se ainda, que o CBD possui uma ação terapêutica/farmacológica complexa, deve ser explorada para outras finalidades devido ao seu potencial terapêutico e possibilidade da realização de estudos. Além disso, é estimulado o desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas, realização de novos ensaios pré-clínicos e testes clínicos em seres humanos.

Contudo, o uso recreativo como droga de abuso na sociedade torna o uso medicinal da *Cannabis* em si um estigma, associado constantemente só como uma droga alucinógena e não como uma possível forma terapêutica. É preciso a compreensão que, assim como outros medicamentos, a *Cannabis* é um potencial princípio ativo para o tratamento de diversas doenças e quadros clínicos.

Para uma melhor compreensão e busca de soluções para doenças que podem ser tratadas com o canabidiol, sugerem-se novos estudos e pesquisas clínicas acerca do seu uso.

Referências

- Almeida, V., Seabra, G., Reis-de-Oliveira, G. et al. (2022). Cannabinoids modulate proliferation, differentiation, and migration signaling pathways in oligodendrocytes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 272(7), 1311-23.
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi3raqC1umCAxUTqZUCHc91AKYQFnoECAkQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F35622101%2F&usq=AovVaw0z2n2gJtmJXqHfSzd7amKc&opi=89978449>
- Alves, P., Amaral, C., Teixeira, N et al. (2020). Cannabis sativa: Muito mais além do $\Delta 9$ - tetrahydrocannabinol. *Pharmacological Research*. 21(4), 95.
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjHl-R1-mCAxUmr5UCHYy0AzQQFnoECAgQAQ&url=https%3A%2F%2Fperiodicoscientificos.ufmt.br%2Ffojs%2Findex.php%2Fbiodiversidade%2Farticle%2Fview%2F14798%2F11719&usq=AovVaw2thRq2W-L9p7iLu4J_H_j2&opi=89978449
- American Psychiatric Association et al. (2014). DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. *Artmed Editora*, v.5 315-317.
https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=QL4rDAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT13&dq=AMERICAN+PSYCHIATRIC+ASSOCIATION+et+al.+2014++DSM-5:+Manual+diagn%C3%B3stico+e+estat%C3%ADstico+de+transtornos+mentais.+Artmed+Editora,+ots=nSZCuGwcCT&sig=ewIUoz5V_I8pW2oeYX4uoBc7yQ4
- Anderson C. L., Evans V. F., Demarse T. B., Febo M., John-son C. R., & Carney P. R. (2017). Cannabidiol for the Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Children: *Current State of Research*. *J Pediatr Neurol*. 15(4),
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjOi_S3ouqCAxUzK7kGHb65B24QFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.semanticscholar.org%2Fpaper%2FCannabidiol-for-the-Treatment-of-Drug-Resistant-in-Anderson-Evans%2Fb97d03846f0a6560a4cd23d78e5bef2866928819&usq=AovVaw1orhVuAhvyBmC09rTOUCXW&opi=89978449
- Blessing, E. M., Steenkamp, M. M., Manzanares, J. et al. (2015). Canabidiol como um tratamento potencial para transtornos de ansiedade. *The American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12, 825-836.
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjP2dypo-qCAxWqK7kGHR9qAf4QFnoECAkQAQ&url=https%3A%2F%2Ffojs.brazilianjournals.com.br%2Ffojs%2Findex.php%2FBJHR%2Farticle%2Fview%2F59522&usq=AovVaw0nI95UeaJc8iF1PjAroFK&opi=89978449>
- Bonini S. A., Premoli M., Tambaro S., Kumar A., Maccarinelli G., Memo M. et al. (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol*. 5(227):300-315. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30205181/>
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiz9aeBpOqCAxVUIbkGHbpgBzUQFnoECAgQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F30205181%2F&usq=AovVaw0IugzoRiFTi-vjCDi7uMEF&opi=89978449>
- Brasil. (2022). Anvisa aprova mais três produtos de Cannabis para uso medicinal. *ANVISA*. Edição: 86, Seção: 1, Página: 87.
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi_mvfpOqCAxV2KrkgHV0jDeAQFnoECA8QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.gov.br%2Fanvisa%2Fpt-br%2Fassuntos%2Fnoticias-anvisa%2F2022%2Fanvisa-aprova-mais-tres-produtos-de-cannabis-para-uso-medicinal&usq=AovVaw3GRhkK2zFytOjCnssgU9ZH&opi=89978449
- Brasil. (2019). Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para 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. *ANVISA*. V.1.
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjKyOi3peqCAxX5q5UCHd7EDKUQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.gov.br%2Fanvisa%2Fpt-br%2Farquivos-noticias-anvisa%2F895json-file-1&usq=AovVaw0E1PpJWu9odIdw1vVy_Mhc&opi=89978449
- Brasil. (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. *ANVISA*. n4.
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj43e-UpuqCAxXLL7kGHQplChMQFnoECDAQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.gov.br%2Fanvisa%2Fpt-br%2Fassuntos%2Fnoticias-anvisa%2F2021%2Fanvisa-otimiza-processo-de-avaliacao-da-importacao-de-produtos-derivados-de-cannabis-por-pessoa-fisica&usq=AovVaw2Yy28-zv7RSPugBiYNSI98&opi=89978449>
- Brown, A. J. (2007). Novel cannabinoid receptors. *British Journal of Pharmacology*. 152, 567.
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjtwZSmp-qCAxWcG7kGHSq3BYwQFnoECAoQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F17906678%2F&usq=AovVaw1b9pdqrxA112-BIQOyYaU&opi=89978449>
- Crippa, J. A. S., Zuardi, A. W., & Hallak, J. E. C. (2010). Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 32.
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjZvPfpOp-qCAxV8LbkGHQXYAAUQFnoECAgQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Fbjp%2Ffa%2FSLJHfPvnyKpQX79wbztp%2F&usq=AovVaw05xDMNB_APkOR5fL37jFOc&opi=89978449
- Dall'stella, P. B., Docema, M. F. L., Maldaun, M. V. C et al. (2019). Case report: Clinical Outcome and Image Response of Two Patients with Secondary High-Grade Glioma Treated with Chemoradiation, PCV, and Cannabidiol. *Frontiers in Oncology*. v8.
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiVn_z5p-qCAxWuK7kGHVkaAaIQFnoECAkQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F30713832%2F&usq=AovVaw1KK_yGwn9978Yr2nY4dSkT&opi=89978449
- De Freitas, D. et al. (2022). El papel de los cannabinoides en los trastornos del neurodesarrollo de niños y adolescentes. *Revista de Neurología*, 75(7) p. 189-197. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiOm-mXqOqCAxXQObkGHSYxBuQQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpmc%2Farticles%2FPMC10280762%2F&usq=AovVaw24fVNDi1GYVSI1MKNIF6KxZ&opi=89978449>
- Devinsky, O., Cilio, M. R., Cross, H et al. (2016). Canabidiol: Farmacologia e potencial papel terapêutico na epilepsia e outros distúrbios neuropsiquiátricos. *HHS Public Access*, 55(6), 791-802.
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjv49vKqOqCAxUwDrkGHXtoBeIQFnoECAgQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F24854329%2F&usq=AovVaw31Z8EVnbyIKvXeb1-Yo5x&opi=89978449>

- Fonseca B. M., Soares A., Teixeira N., & Silva G. C. (2019). Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*. 11(1), 21-31. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjXrP8qOqCAXdGbkGHRs5A9oQFnoECAgQAQ&url=http%3A%2F%2Frevista.farmacoterapia.pt%2Findex.php%2Ffrp%2Farticle%2Fview%2F211&usq=AovVaw0TJ3PkFDhUd8a9YS1Oe2ng&opi=89978449>
- Gabardo E., & Cabral R. M. (2020). Autorização para uso de medicamentos com princípios ativos proscritos no Brasil. *Rev. Investig. Const.* 7(2):473-515. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiThaDlqeqCAXWsKlkGHbeqAs8QFnoECAoQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Ffj%2Ffrinc%2Fa%2FBWJhLvc9FtCB94BmZPbfxNQ%2Fabstract%2F%3Fang%3Dpt&usq=AovVaw06tQrr20s6YV17Z3tofwhl&opi=89978449>
- Gadia C. A., Tuchman R., & Rotta N. T. (2004). Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. *J Pediatr (Rio J)*. 80S83-S94. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEWjl6dC1quqCAXVaLrkGHUpMBMqCQFnoECAgQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Ffj%2Ffped%2Fa%2FmzVV9hvrWdFDM7qVZVJ6ZDD%2F&usq=AovVaw1RQNjRrX0gf8jJ-3jqdF7Tc&opi=89978449>
- Gevins, Ilan A. B., A, Coleman M., ElSohly M. A., & de Wit, H. (2005). Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behav Pharmacol*. 16:487-96. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi6k52kq-qCAXUzp5UCHYmmBYQQFnoECAQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F16148455%2F&usq=AovVaw36qgQyXtshPXXKr2WwUgr&opi=89978449>
- Karhson D. S., Hardan A. Y., & Parker K. J. (2016). Endocannabinoid signaling in social functioning: An RDoC perspective. *Transl Psychiatry*. 31: 463-469. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwipxZnfq-qCAXVE15UCHQWMBXQQFnoECAWQAQ&url=https%3A%2F%2Fouci.dntb.gov.ua%2Fen%2Fworks%2F40OdLjP7%2F&usq=AovVaw0F71veiI0zi-2feHVioiMr&opi=89978449>
- Li, X., Diviant, J. P., Stith, S. S et al. (2022). The effects of consuming Cannabis Flower for treatment of fatigue. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 5, 76-84, 2022. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwivi7LSteqCAXXMLlkGHT3UByUQFnoECBQAQ&url=https%3A%2F%2Fperiodicoscientificos.ufmt.br%2Ffojs%2Findex.php%2Fbiodiversidade%2Farticle%2Fview%2F14798%2F11719&usq=AovVaw2thRq2W-L9p7iLu4J_H_j2&opi=89978449
- Massi, A., Demayo, M. M., Glozier, N., & Guastella, A. J. (2017). An Over-view of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neurosci Bull*. 33(2):183-193. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiIssrteqCAXVqJ7kGHYF_AmkQFnoECAoQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F28213805%2F&usq=AovVaw1GyN_ntSRuXK-nXz5NAONg&opi=89978449
- Matos, R. L. A. et al. (2017) O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química, Niterói*, 9(2), 786-814. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi_L0mtuqCAXUhAlkGHSI6BX0QFnoECAkQAQ&url=http%3A%2F%2Frvq.org.br%2Faudiencia_pdf.asp%3Faid2%3D744%2FnomeArquivo%3Dv9n2a24.pdf&usq=AovVaw0RBe530AdHpkNosfUoGVU&opi=89978449
- Mechoulam, R., & Hanus, L. (2022). Cannabidiol: an overview of some chemical pharmacological aspects. *Part I: chemical aspects. Chemistry Physics Lipids*, 121, 35. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi7tLGet-qCAXXIIIkGHX95BBUQFnoECAkQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Fpublication%2F6080805_Cannabidiol_An_overview_of_some_chemical_and_pharmacological_aspects_Part_I_Chemical_aspects&usq=AovVaw1eb_TtQa8Esvq7_kHglBj&opi=89978449
- Melo, L. A., & Santos, A. O. (2016). O uso do Canabidiol no Brasil e o posicionamento do órgão regulador. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário, Brasília, DF*, 5(2), 43-55. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiGibPPT-qCAXU5OrkGHewWAc4QFnoECAoQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.cadernos.prodisa.fiocruz.br%2Findex.php%2Fcadernos%2Farticle%2Fview%2F231&usq=AovVaw0cOobHhG0rUwhvcJC7-bbQ&opi=89978449>
- Oliveira, K. L. B., & Lima, T. P. S. (2016). Cannabis Sativa: Potencial Terapêutico. Monografia (apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina) – *Faculdade São Lucas, Porto Velho-RO*. p.30. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi9_Jbyt-qCAXXrqZUCHSJXBs4QFnoECAWQAQ&url=https%3A%2F%2Fdoceru.com%2Fdoc%2Fnes05c05&usq=AovVaw0odkwq524D7MFigt-_lc&opi=89978449
- Ortiz, Y. T., McMahon, L. R., & Wilkerson, J. L. (2022) Cannabis Medicinal e Distúrbios do Sistema Nervoso Central. *Review Article*. 13. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwijs-C1uOqCAXXaqJUCHfArAacQFnoECAoQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.frontiersin.org%2Farticles%2F10.3389%2Ffphar.2022.881810&usq=AovVaw1GchOYQpDxnARhOY1C-2zd&opi=89978449>
- Pagano, C., Navarra, G., Copolla, L et al. (2022). Canabinóides: Uso Terapêutico na Prática Clínica. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjp6L_0oeqCAXVFKLkGHXW6D64QFnoECAkQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Ffj%2Frbp%2Fa%2FSLJHfPvnyKPQX79wbnztp%2F&usq=AovVaw05xDMNB_ApkOR5fL37jFOc&opi=89978449
- Pedrazzi, J. F. C. et al. (2014) Perfil antipsicótico do canabidiol. *Faculdade de Medicina USP*, 47(2), 112-119. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjcZrLQoeqCAXWvLrkGHY0FDfoQFnoECAoQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.revistas.usp.br%2Ffrmp%2Farticle%2Fview%2F84556&usq=AovVaw3jygd9UdBEH1LdUhlMLUC9&opi=89978449>
- Pinto, W. S., & Cipriano, V. T. F. (2015) Uso terapêutico de canabinoides: perspectivas e implicações no contexto forense. *Revista Acta de Ciências e Saúde*, 1(4), 13-30. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi45dz4oOqCAXUUE7kGHYJFC3gQFnoECAoQAQ&url=https%3A%2F%2Finterfaces.unileao.edu.br%2Findex.php%2Frevista-interfaces%2Farticle%2Fdownload%2F741%2Fpdf&usq=AovVaw1UVj-dTZdaEinWo_CUB1yi&opi=89978449
- Quintero J., Navas M, Fernández A., & Ortiz T. (2009). Advances in attention deficit hyperactivity disorder. What does neuroimaging provide us with? *Actas Esp Psiquiatr*, 37(6):352-8. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiYIID2n-qCAXWvLrkGHY0FDfoQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F20066587%2F&usq=AovVaw3u0Q0cyY7epXTLm9vohJJr&opi=89978449>

Saito, V. M., Wotjak, C. T., & Moreira, F. A. (2010). Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 32(1)
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjj3Ja5n-qCAxU7O7kGHcQIBAIQFnoECAkQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Fj%2Frbp%2Fa%2FdPP9G5tCc8NNkbBj6cbjcwck&usg=AOvVaw3UjQudD8zlg5tfbnFjjG_P&opi=89978449

Schilling S., Melzer R, & McCabe P. F. (2019). Cannabis sativa. *Current Biology*. 30(1): R1–R9.
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjE0cXznuqCAxXZILkGHZT6Ac8QFnoECAgQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F31910378%2F&usg=AOvVaw0Fq4j6ffGppdPo-WUScoHG&opi=89978449>

Schubart, C. D., Sommer, I. E., Fusar-Poli, P., Witte, L., Kahn, R. S., & Boks, M. P. (2014) Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *European Neuropsychopharmacology*. 24, 51. [PubMed]
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi7uZSynuqCAxXvFLkGHTZhC2EQFnoECAkQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F24309088%2F&usg=AOvVaw2h8bN2DQ7CC5TCdw3SWh5b&opi=89978449>

Souza, A. A. F., Silva, A. F. M., Silva, T. F. & Oliveira, C. R. (2019). Cannabis sativa: Uso de fitocanabinóides para o tratamento da dor crônica. *Brazilian Journal of Natural Sciences*. 2(1): 20.
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiwr4bRneqCAxU0IbkGHRUvCJYQFnoECAoQAQ&url=https%3A%2F%2Fbjns.com.br%2Findex.php%2FBJNS%2Farticle%2Fview%2F30&usg=AOvVaw3WmKdmtJ1iiXLIH4Yry8jW&opi=89978449>

Souza, T. M., et al. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Journal Einstein*. 2010, 8(1 Pt 1):102-6.
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjq1sGDnuqCAxWjh7kGHXYJBFIQFnoECAgQAQ&url=https%3A%2F%2Fjournal.einstein.br%2Fpt-br%2Farticle%2Frevisao-integrativa-o-que-e-e-como-fazer%2F&usg=AOvVaw2bdiCLTJAiqPgMg5QAqraa&opi=89978449>