

A eficácia do canabidiol no tratamento dos transtornos de ansiedade: Uma revisão integrativa de literatura

The effectiveness of cannabidiol in the treatment of anxiety disorders: An integrative literature review

La eficacia del cannabidiol en el tratamiento de los trastornos de ansiedad: Una revisión integradora de la literatura

Recebido: 01/02/2024 | Revisado: 18/02/2024 | Aceitado: 25/02/2024 | Publicado: 27/02/2024

Ketylla Lopes Tadaiesky Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7223-6659>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: ketyllatadaiesky@gmail.com

Leonardo Sales Correa do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5380-3691>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: sophysmhill@gmail.com

Lunna Martins Coelho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6311-1128>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: lunnamc@gmail.com

Maria Gabriela Perdigão Barros Monteiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7260-8096>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: mariagabrielaperdigao30@gmail.com

Vitória Carolina Pires de Castro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7761-5748>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: vitpcastro@gmail.com

Isabela Guerreiro Diniz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7827-6328>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
isabelagdiniz@gmail.com

Márcia Cristina Monteiro Guimarães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8759-0995>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: marciacmguimaraes30@gmail.com

Resumo

O objetivo foi relatar a eficácia do uso do canabidiol (CBD) no tratamento dos transtornos de ansiedade, pois investigações de neuroimagem em humanos indicam que a ação dele ocorre em áreas cerebrais límbicas, associadas à ansiedade. Foi analisado o descontrole das doses e da quantidade de canabidiol utilizadas na compreensão do seu mecanismo em pacientes com ansiedade. Trata-se de um estudo de revisão integrativa, com coleta de artigos nas seguintes plataformas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e U.S. National Library of Medicine (PUBMED). Para manter a temática e fundamentar o artigo foram usados os descritores “canabidiol”, “cannabidiol”, “tratamento”, “transtornos de ansiedade”, “anxiety disorders” e “CBD”. “treatment”. Como critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 05 anos, de acesso livre e como critério de exclusão estudos de terapia aliado ao tetraidrocannabinol (THC) e de análise em animal. Observou-se potencial terapêutico do canabidiol no tratamento da ansiedade com um perfil de segurança favorável; ação na facilitação da extinção do medo e na redução dos comportamentos temerosos presente; além do CBD oral administrado em fórmula de óleo de milho sem a bioconversão do tetraidrocannabinol(THC), contrariando estudos recentes. Conclui-se que o canabidiol age como modulador de processos inflamatórios além de reduzir o estresse oxidativo, emergindo como uma alternativa menos prejudicial em comparação com tratamentos convencionais para o transtorno de ansiedade, porém o uso no tratamento do transtorno de ansiedade ainda necessita de mais pesquisas com uma abordagem mais cautelosa.

Palavras-chave: Canabidiol; Transtornos de ansiedade; Terapêutica.

Abstract

The objective was to report the effectiveness of the use of cannabidiol (CBD) in the treatment of anxiety disorders, as neuroimaging investigations in humans indicate that its action occurs in limbic brain areas, associated with anxiety. The lack of control over the doses and amount of cannabidiol used was analyzed to understand its mechanism in patients with anxiety. It is an integrative review study, collecting articles from the following platforms: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and U.S. National Library of Medicine (PUBMED). To maintain the theme and support the article, the descriptors “cannabidiol”, “cannabidiol”, “treatment”, “anxiety disorders”, “anxiety disorders” and “CBD” were used. As inclusion criteria: published articles in the last 5 years, free access and as exclusion criteria therapy studies combined with tetrahydrocannabinol (THC) and animal analysis. The therapeutic potential of cannabidiol in the treatment of anxiety was observed with a favorable safety profile; action in facilitating extinction of fear and reduction of present fearful behaviors; in addition to oral CBD administered in a corn oil formula without the bioconversion of tetrahydrocannabinol(THC), contrary to recent studies. It is concluded that cannabidiol acts as a modulator of inflammatory processes in addition to reducing oxidative stress, emerging as a less harmful alternative compared to conventional treatments for anxiety disorder, however its use in the treatment of anxiety disorder still requires more research with a more cautious approach.

Keywords: Cannabidiol; Anxiety disorders; Therapeutics.

Resumen

El objetivo fue reportar la efectividad del uso del cannabidiol (CBD) en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, ya que investigaciones de neuroimagen en humanos indican que su acción ocurre en áreas límbicas del cerebro, asociadas a la ansiedad. Se analizó el descontrol sobre las dosis y cantidad de cannabidiol utilizado para comprender su mecanismo en pacientes con ansiedad. Se trata de un estudio de revisión integradora, que recopila artículos de las siguientes plataformas: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (PUBMED). Para mantener la temática y sustentar el artículo se utilizaron los descriptores “cannabidiol”, “cannabidiol”, “tratamiento”, “trastornos de ansiedad”, “trastornos de ansiedad” y “CBD”. Como criterios de inclusión: artículos publicados en los últimos 5 años, estudios de terapia de libre acceso y como criterios de exclusión combinados con tetrahydrocannabinol (THC) y análisis en animales. Se observó el potencial terapéutico del cannabidiol en el tratamiento de la ansiedad con un perfil de seguridad favorable, acción para facilitar la extinción del miedo y reducción de las conductas temerosas presentes; además del CBD oral administrado en una fórmula de aceite de maíz sin la bioconversión de tetrahydrocannabinol (THC), contrario a estudios recientes, se concluye que el cannabidiol actúa como modulador de procesos inflamatorios además de reducir el estrés oxidativo, surgiendo como una alternativa menos dañina. Sin embargo, en comparación con los tratamientos convencionales para el trastorno de ansiedad, su uso en el tratamiento del trastorno de ansiedad aún requiere más investigación con un enfoque más cauteloso.

Palabras clave: cannabidiol; Trastornos de ansiedad; Terapéutica.

1. Introdução

Atualmente, as doenças mentais são fatores determinantes em relação a saúde pública, sendo os transtornos de ansiedade os mais frequentes, preponderantes, subestimados e presentes na maioria das patologias relacionadas à saúde mental (Lopes et al, 2018). O estigma e o estereótipo do paciente psiquiátrico criam preconceitos que dificultam o acesso do paciente ao tratamento adequado, baixando potencialmente a qualidade de vida e o risco de agravamento do caso.

O tratamento da ansiedade trata-se de administração de medicamentos da classe dos ansiolíticos, tanto dos Benzodiazepínicos como os não Benzodiazepínicos (Zanellati et al., 2021).

Os diversos tratamentos convencionais farmacológicos incluem medicamentos com efeitos colaterais que geram baixa aderência ao tratamento, sendo mais um fator para a negligência do paciente em relação ao tratamento da doença.

A Cannabis é uma erva composta por mais de 400 substâncias, com 60 canabinoides, sendo os mais utilizados o tetrahydrocannabidiol (THC) e o cannabidiol (CBD) (Matos et al., 2017). Ela já é utilizada na medicina milenar para tratar diversas doenças e os estudos prometem ser um potencial tratamento terapêutico para diversas patologias (Saito et al., 2010). Estudos atuais demonstram a possibilidade do Cannabidiol ser um tratamento promissor em relação aos transtornos de ansiedade, por se tratar de um ansiolítico natural, com efeitos analgésicos, tranquilizantes e antipsicóticos, além de não causar dependência, dessa forma, trata-se de uma opção menos prejudicial a longo prazo para o tratamento dos transtornos de ansiedade (Spezzia et al, 2022).

O foco deste estudo é compreender quais são os efeitos e mecanismos de ação do Cannabidiol no tratamento do

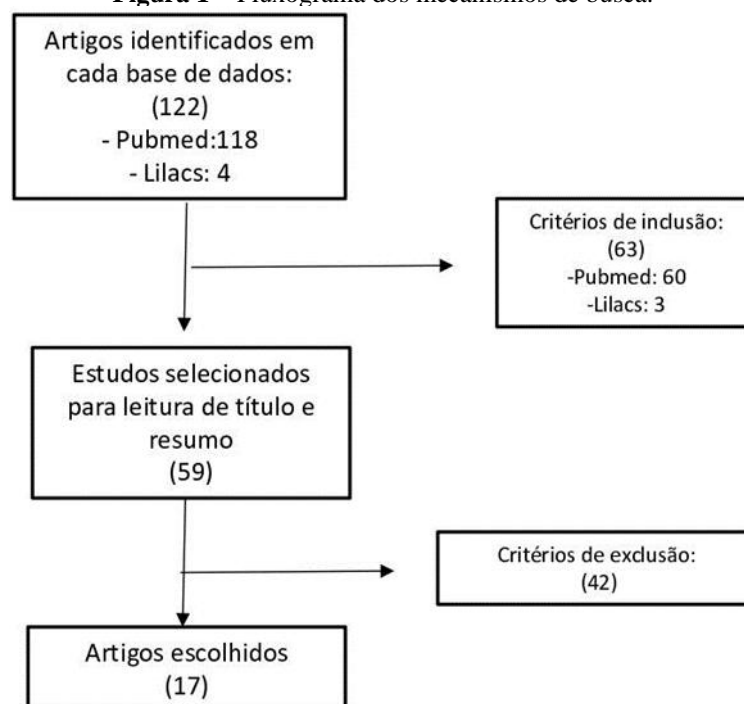
transtorno de ansiedade. A análise dos resultados é essencial para o desenvolvimento de métodos de administração e terapêuticas alternativas que sejam eficazes para pacientes que podem se beneficiar do uso medicinal do canabidiol. Sendo assim, o objetivo é a investigação abrangente dos efeitos e mecanismos de ação dos canabinoides no tratamento de transtornos ansiosos através de uma revisão integrativa de literatura.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma coleta de dados, análise do conteúdo através de uma revisão integrativa da literatura, com base no autor Rother (2007). Na escolha dos artigos, com o fito de especificar as buscas considerando o tema da “eficácia do canabidiol no tratamento de transtornos de ansiedade”, foram utilizados descritores em português e inglês “canabidiol”, “cannabidiol”, “tratamento”, “transtornos de ansiedade”, “anxiety disorders” e “CBD”. “treatment”. Na estratégia de busca, foram escolhidos os operadores booleanos “OR” e “AND” para ampliar ou restringir os temas, respectivamente.

A busca pelos artigos ocorreu nas plataformas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e U.S. National Library of Medicine (PUBMED). Para assegurar a consonância com a temática e sustentar a discussão, foram considerados como critérios de inclusão os trabalhos publicados nos últimos cinco anos (2018-2023), que tenham sido publicados de forma completa em português ou inglês, os quais tenham acesso livre (open access) integral nessas bases pesquisadas e, que após a leitura do título e do resumo, apresentem conformidade ao tema e objetivos do trabalho. Além disso, os critérios de exclusão foram: publicações que tenham sido publicadas fora do período definido para o trabalho; artigos científicos abrangendo terapêuticas associadas, a exemplo de CBD aliado ao tetraidrocannabinol (THC); por fim, foram desconsiderados artigos que se baseavam em pesquisas e/ou análises em animais.

Figura 1 – Fluxograma dos mecanismos de busca.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

Após a aplicação rigorosa dos critérios de inclusão e exclusão, a pesquisa inicial identificou 122 artigos nos bancos de

dados consultados. Posteriormente, ao aplicar filtros que aderiam estritamente aos critérios estabelecidos, restaram 63 artigos. A leitura detalhada de títulos e resumos desses trabalhos resultou na seleção de 59 publicações. Algumas informações dissonantes em diferentes bases de dados e outras que não atendiam aos objetivos específicos da revisão foram excluídas, culminando na escolha de 42 artigos para uma análise mais aprofundada. Após essa fase, 17 publicações (conforme detalhado no Quadro 1 compuseram a amostra final utilizada nesta revisão. A Figura 1 demonstra a aplicação da metodologia na base de dados.

Quadro 1 - Amostras finais utilizadas nesta revisão.

| Título | Autores | Objetivo | Resultado | Ano de publicação |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| "Mecanismos Moleculares e Celulares de Ação do Canabidiol" | Martinez Naya, N., Kelly, J., Corna, G., Golino, M., Abbate, A., & Toldo, S. | Explorar os mecanismos moleculares e celulares de ação do Canabidiol. | Detalhar insights sobre os mecanismos de ação do canabidiol a nível molecular e celular. | 2023 |
| "Utilidade Potencial do Canabidiol em Distúrbios Relacionados ao Estresse" | Lookfong, N. A., Raup-Konsavage, W. M., & Silberman, Y. | Avaliar a utilidade potencial do canabidiol em distúrbios relacionados ao estresse. | Destacar possíveis benefícios do canabidiol no tratamento de distúrbios relacionados ao estresse. | 2023 |
| "Canabidiol como Tratamento Personalizado para Ansiedade: Casos Clínicos no México" | Ortiz Rios, F. C., Dávila Ruiz, I. G., & Sacal Dumani, E. | Demonstrar o uso personalizado do canabidiol no tratamento da ansiedade por meio de casos clínicos no México. | Apresentar casos clínicos que evidenciem o uso personalizado do canabidiol para tratar a ansiedade. | 2022 |
| "Canabidiol como Potencializador da Terapia de Exposição em Pacientes Refratários com Transtorno de Ansiedade Social e Transtorno do Pânico com Agorafobia: Ensaio Controlado Randomizado" | Kwee, C. M., Baas, J. M., van der Flier, F. E., Groenink, L., Duits, P., Eikelenboom, M., van der Veen, D. C., Moerbeek, M., Batelaan, N. M., van Balkom, A. J., & Cath, D. C. | Investigar a eficácia do canabidiol como potencializador da terapia de exposição em pacientes refratários com transtorno de ansiedade social e transtorno do pânico com agorafobia. | Indicar que o canabidiol pode melhorar a eficácia da terapia de exposição em pacientes com transtornos de ansiedade. | 2022 |
| "Efeitos Agudos do Canabidiol no Processamento Emocional e Ansiedade: Estudo de Imagens Neurocognitivas" | Bloomfield, M. A. P., Yamamori, Y., Hindocha, C., Jones, A. P. M., Yim, J. L. L., Walker, H. R., Statton, B., Wall, M. B., Lees, R. H., Howes, O. D., Curran, V. H., Roiser, J. P., & Freeman, T. P. | Investigar os efeitos agudos do canabidiol no processamento emocional e na ansiedade por meio de estudo neurocognitivo com imagens. | Apresentar resultados sobre os efeitos imediatos do canabidiol no processamento emocional e na ansiedade. | 2022 |
| "O Efeito Ansiolítico do Canabidiol Depende da Natureza do Trauma Quando Pacientes com Transtorno de Estresse Pós-Traumático Recordam seu Evento Desencadeante" | Bolsoni, L. M., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Guimarães, F. S., & Zuardi, A. W. | Avaliar o efeito ansiolítico do canabidiol em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático, considerando a natureza do trauma. | Concluir que o efeito ansiolítico do canabidiol varia de acordo com a natureza do trauma nos pacientes com transtorno de estresse pós-traumático. | 2022 |
| Revisão Exploratória sobre o Uso do Canabidiol em Transtornos Psiquiátricos | Kirkland, A. E., Fadus, M. C., Gruber, S. A., Gray, K. M., Wilens, T. E., & Squeglia, L. M. | Realizar uma revisão exploratória sobre o uso do canabidiol em transtornos psiquiátricos. | Apresentar uma revisão abrangente sobre o uso do canabidiol em diversos transtornos psiquiátricos. | 2022 |
| "Considerações Práticas para Testar os Efeitos do Canabidiol na Ansiedade Humana" | Leen-Feldner, E. W., Bynion, T. M., Gournay, R., Bonn-Miller, M. O., & Feldner, M. T. | Discutir considerações práticas para testar os efeitos do canabidiol na ansiedade humana. | Oferecer insights práticos para conduzir estudos sobre os efeitos do canabidiol na ansiedade humana. | 2021 |

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| "Canabidiol como Potencial Tratamento para Transtornos de Ansiedade e Humor: Alvos Moleculares e Perspectivas Epigenéticas a partir de Pesquisas Pré-Clínicas" | Melas, P. A., Scherma, M., Fratta, W., Cifani, C., & Fadda, P. | Explorar o potencial do canabidiol como tratamento para transtornos de ansiedade e humor, fornecendo insights moleculares e epigenéticos de pesquisas pré-clínicas. | Destacar o potencial do canabidiol com base em fundamentos moleculares e epigenéticos em estudos pré-clínicos. | 2021 |
| "Impacto do Canabidiol na Função Cerebral Humana: Uma Revisão Sistemática" | Batalla, A., Bos, J., Postma, A., & Bossong, M. G. | Realizar uma revisão sistemática sobre o impacto do canabidiol na função cerebral humana. | Resumir o impacto do canabidiol na função cerebral humana com base em evidências disponíveis. | 2021 |
| "Farmacoterapia dos Transtornos de Ansiedade: Opções de Tratamento Atuais e Emergentes" | Garakani, A., Murrough, J. W., Freire, R. C., Thom, R. P., Larkin, K., Buono, F. D., & Iosifescu, D. V. | Explorar opções farmacoterapêuticas atuais e emergentes para transtornos de ansiedade. | Revisão abrangente das opções farmacoterapêuticas disponíveis e em desenvolvimento para transtornos de ansiedade. | 2020 |
| O Canabidiol Oral Não Se Converte em Δ^8 -THC ou Δ^9 -THC em Humanos: | Crippa, J. A. S., Zuardi, A. W., Hallak, J. E. C., Miyazawa, B., | Investigar se o canabidiol (CBD) se converte em Δ^8 - | Demonstrou que o CBD não se converte em Δ^8 -THC ou Δ^9 -THC em | 2020 |
| Um Estudo Farmacocinético em Indivíduos Saudáveis | Bernardo, S. A., Donaduzzi, C. M., Guzzi, S., Favreto, W. A. J., Campos, A., Queiroz, M. E. C., Guimarães, F. S., da Rosa Zimmermann, P. M., Rechia, L. M., Jose Tondo Filho, V., & Brum Junior, L. | THC ou Δ^9 -THC em humanos. | humanos saudáveis, oferecendo insights importantes para a segurança do uso de CBD. | |
| Efeitos Ansiolíticos do Tratamento Repetido com Canabidiol em Adolescentes com Transtornos de Ansiedade Social | Masataka N. | Avaliar os efeitos ansiolíticos do tratamento repetido com canabidiol (CBD) em adolescentes com transtornos de ansiedade social. | O tratamento repetido com CBD demonstrou efeitos ansiolíticos em adolescentes com transtornos de ansiedade. | 2019 |
| Mudanças na Resposta de Despertar do Cortisol Antes e Depois do Desenvolvimento do Transtorno de Estresse Pós-Traumático, que Não Pode ser Evitado com o Uso de Canabidiol: Um Relato de Caso | Bolsoni, L. M., da Silva, T. D. A., Quintana, S. M., de Castro, M., Crippa, J. A., & Zuardi, A. W. | investigar as mudanças na resposta de despertar do cortisol antes e depois do desenvolvimento de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) em um caso tratado com canabidiol (CBD). | O uso de CBD não evitou o desenvolvimento de TEPT em um caso específico, destacando a necessidade de mais pesquisas sobre o tema. | 2019 |
| Canabidiol Aprimoramento da Terapia de Exposição em Pacientes Refratários com Fobias: Protocolo de Estudo de Ensaio Clínico Randomizado | van der Flier, F. E., Kwee, C. M. B., Cath, D. C., Batelaan, N. M., Groenink, L., Duits, P., van der Veen, D. C., van Balkom, A. J. L. M., & Baas, J. M. P. | Avaliar o potencial do canabidiol (CBD) em aprimorar a terapia de exposição em pacientes refratários ao tratamento com fobias. | Um protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado para avaliar o uso de CBD como potencial aprimorador da terapia de exposição em pacientes com fobias refratárias ao tratamento. | 2019 |
| Potencial Terapêutico dos Canabinoides na Ansiedade e Depressão: Uma | Sousa, J. O. de, Vieira, V. B., Silva, G. F. da, Silveira, R. E. da, Santos, C. A. F. dos, Lima, L. F. De O., Bohnenberger, | Realizar uma revisão integrativa da literatura sobre o potencial terapêutico dos canabinoides na | Sumarizou evidências sobre o potencial terapêutico dos canabinoides na ansiedade e | 2023 |
| Revisão Integrativa da Literatura | G., Camacho, B. A., Paiva, O. R., Massa, J. V. B., Campiol, N. L., & Maslinkiewicz, A. | ansiedade e depressão. | depressão, fornecendo uma visão abrangente da literatura atual sobre o tema. | |

Fontes: Dados da pesquisa.

Evidências indicam que o CBD pode ser eficaz no tratamento de vários distúrbios humanos, incluindo ansiedade. Estudos celulares com ensaios clínicos em humanos sustentam que o CBD possui um perfil seguro (Martinez Naya et al.,

2023). Dada a potencialidade de alterações duradouras na sinalização do sistema endocanabinoide (eCB), que podem modular a responsividade a ansiedade, considerar agentes farmacêuticos ou nutracêuticos que impactam os alvos do eCB pode aprimorar os resultados clínicos em transtornos relacionados a ansiedade. No geral, evidências pré-clínicas apoiam o CBD como um potencial tratamento para transtornos de estresse ou ansiedade resultantes de eventos estressantes anteriores, especialmente na redução de comportamentos temerosos e promoção da extinção de memórias de medo contextual. No entanto, a pesquisa clínica sobre a eficácia potencial do CBD nesse contexto é muito limitada e necessita de investigação mais aprofundada. (Lookfong, et al., 2023). A duração e as dosagens do tratamento com CBD para sintomas de ansiedade ainda não são claras. Nos casos apresentados, o tratamento foi iniciado com uma dose mínima e gradualmente ajustado conforme necessário por cada paciente. As doses finais usadas nesses pacientes (20-80 mg/dia) foram muito mais baixas do que as relatadas em relatos clínicos publicados que trataram pacientes com alguns distúrbios relacionados à ansiedade (25-800 mg/dia). Isso pode ser atribuído a variáveis como o uso concomitante de terapias cognitivas, medicação psiquiátrica de rotina, o uso de suplementos nutricionais e o ajuste de dose realizado em todos os casos até a observação de efeitos benéficos em cada paciente individual. Esses resultados indicam a importância de uma abordagem integrativa ao tratamento, incluindo terapias adicionais e medicações, para obter resultados mais eficazes em pacientes com transtornos de ansiedade e insônia (Ortiz Rios et al., 2022).

Estudos recentes sugeriram que o canabidiol (CBD) poderia se converter em tetraidrocannabinol Delta-8 ($\Delta 8$ -THC) e tetraidrocannabinol Delta-9 ($\Delta 9$ -THC). Para investigar isso, foram analisadas amostras de plasma de 120 indivíduos saudáveis (60 do sexo masculino e 60 do sexo feminino), 60 em jejum e os outros 60 em condições normais após a administração aguda de uma solução oral contendo 300 mg de CBD. Foi desenvolvido um método bioanalítico para determinar CBD e a presença de THC nas amostras de plasma, utilizando Cromatografia Líquida de Ultra Alta Performance Acoplada a Espectrometria de Massas em Tandem. Os resultados mostraram que o THC não foi detectado no plasma após a administração de CBD, e os participantes do estudo não apresentaram efeitos psicotomiméticos. Esses achados são consistentes com evidências anteriores, sugerindo que a administração oral de CBD em uma formulação de óleo de milho é uma via segura para a administração da substância ativa sem a bioconversão para THC em humanos (Crippa, 2020).

Os transtornos como o transtorno de ansiedade e o transtorno de pânico, estão entre os distúrbios psiquiátricos mais prevalentes. Eles têm um impacto significativo na saúde, no sofrimento individual e nos custos sociais. O tratamento atualmente baseado em evidências envolve terapia de exposição com prevenção de resposta, seja sozinha ou em combinação com inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS). Embora a terapia de exposição seja relativamente bem-sucedida, muitos pacientes não alcançam remissão completa. Além disso, o tratamento com ISRS é eficaz, mas muitos pacientes experimentam recaída após a interrupção do tratamento. Considerando a prevalência elevada desses transtornos e o grande número de pacientes para os quais os sintomas de ansiedade permanecem refratários após tratamentos repetidos, são necessárias abordagens novas e urgentes. Estudos pré-clínicos e clínicos destacaram a relevância de utilizar paradigmas de aprendizado do medo para uma compreensão mais profunda da neurocirurgia e neuroquímica do sistema de medo envolvido nos transtornos de ansiedade. O sistema canabinoide, especificamente o canabidiol (CBD), surge como um potencial alvo para facilitar a extinção do medo. Esta pesquisa propõe o primeiro ensaio clínico randomizado com CBD versus placebo, administrado de forma duplo-cega, para aumentar o tratamento de exposição em pacientes com transtorno generalizado de ansiedade ou transtorno de pânico. O principal objetivo do estudo é testar se a administração de CBD pode fortalecer o resultado do tratamento em pacientes que não responderam adequadamente aos tratamentos baseados em evidências. O estudo investiga se o efeito do CBD na exposição é mais rápido, mais forte ou mais duradouro do que a terapia de exposição regular. Há também objetivos subsidiários exploratórios, incluindo a avaliação da eficácia do CBD na exposição de pacientes com perfis específicos, a influência de variações genéticas e a avaliação da relação custo-eficácia do aprimoramento do tratamento

com CBD (Van der Flier, 2019).

Os fitocanabinoides, como o CBD, e os terpenos apresentam potencial para modular o sistema endocanabinoide e o receptor 5HT1A, proporcionando efeitos antidepressivos e anti-inflamatórios. Mecanismos psicotrópicos específicos incluem a ativação do receptor 5-HT1A e a ação agonista com o receptor CB1 do THC, além de efeitos semelhantes aos benzodiazepínicos nos receptores GABA. Medicamentos que elevam as concentrações de endocanabinoides, inibindo a enzima FAAH, mostraram eficácia em transtornos de ansiedade. A Cannabis, como forma de tratamento, destaca-se pela segurança, sem relatos de overdose letal. Estudos indicam que o CBD pode inibir parcialmente os efeitos psicoativos do THC, sendo a proporção de CBD:THC com concentração igual ou maior de CBD a mais testada e eficaz nos estudos analisados (Sousa, 2023). Investigações de neuroimagem em humanos indicam que a ação do CBD ocorre em áreas cerebrais límbicas e paralímbicas, associadas à ansiedade. Estudos anteriores utilizando tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e ressonância magnética funcional (fMRI) mostraram que os efeitos ansiolíticos do CBD estão associados à modulação da atividade em áreas como amígdala, hipocampo, giro parahipocampal e córtex cingulado. Além disso, estudos em modelos animais de ansiedade sugerem que a facilitação da neurotransmissão mediada pelo receptor serotoninérgico 5HT1A em áreas relacionadas à defesa pode ser um mecanismo importante para os efeitos ansiolíticos agudos do CBD. No entanto, outros mecanismos, como a diminuição do metabolismo/captação de anandamida por antagonistas do receptor CB1, também podem estar envolvidos (Linares, 2019).

A disponibilidade comercial de produtos contendo CBD tem crescido exponencialmente, sendo classificados como isolados, espectro completo ou amplo espectro. No entanto, a falta de regulamentação resulta em inconsistências na dosagem, segurança e previsibilidade terapêutica desses produtos. Pesquisas indicam que o CBD é geralmente seguro, com baixo potencial de toxicidade. Seus efeitos adversos são geralmente leves, como transaminase elevada e sedação. Não há evidências sólidas de abuso ou dependência, mas o perfil de administração pode influenciar a resposta subjetiva.

O metabolismo do CBD ocorre no fígado, com influência nas enzimas do citocromo P450. Este processo pode afetar a biodisponibilidade, variando conforme a via de administração. Possíveis interações com outros medicamentos, particularmente aqueles metabolizados pelas enzimas CYP3A e CYP2C, merecem atenção, embora a pesquisa nessa área ainda seja limitada. Em resumo, o CBD apresenta potencial terapêutico em tratamento para ansiedade com um perfil de segurança favorável. No entanto, a falta de regulamentação na indústria e a necessidade de mais estudos clínicos para entender suas interações medicamentosas e efeitos a longo prazo indicam que sua utilização deve ser abordada com cautela. (Kirkland, 2022).

4. Conclusão

A análise dos artigos sintetizados revela que a evolução do entendimento sobre o Canabidiol (CBD) destaca seu potencial terapêutico na abordagem de transtornos de ansiedade. Sua complexa interação com receptores e sua influência em níveis moleculares, celulares e orgânicos indicam uma ampla gama de efeitos, incluindo modulação de processos como inflamação, dano oxidativo, sobrevivência celular e excitabilidade. Apesar dos promissores resultados pré-clínicos e evidências indicando segurança em doses moderadas, a pesquisa clínica ainda é limitada, especialmente em relação à eficácia do CBD em transtornos de ansiedade.

A compreensão dos mecanismos de ação do CBD, como a modulação de receptores serotoninérgicos e canabinoides, proporciona uma base para seu potencial uso terapêutico. No entanto, as variações nas dosagens utilizadas e a falta de padronização na comercialização dos produtos à base de CBD destacam a necessidade urgente de regulamentação na indústria.

O CBD emerge como uma alternativa menos prejudicial em comparação com tratamentos convencionais, especialmente devido à sua natureza não psicomimética e perfil de segurança. No entanto, a pesquisa clínica mais extensa é crucial para estabelecer a eficácia, dosagens ideais e possíveis interações medicamentosas. Em resumo, enquanto o CBD

mostra promessa como tratamento para transtornos de ansiedade, a abordagem cautelosa e aprofundada é essencial para uma implementação segura e eficaz na prática clínica, chegando ao seu objetivo principal na redução nos níveis de ansiedade, trazendo assim uma melhor qualidade de vida aos indivíduos que a utilizem. Portanto, é mister que nas pesquisas futuras envolvendo a eficácia do uso do canabidiol no tratamento dos transtornos de ansiedade sejam prezadas as descrições das doses utilizadas da substância, assim como os principais efeitos adversos nos pacientes estudados, para que seja usado com segurança na prática clínica.

Referências

- Batalla, A., Bos, J., Postma, A., & Bossong, M. G. (2021). The Impact of Cannabidiol on Human Brain Function: A Systematic Review. *Frontiers in pharmacology*, 11, 618184. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.618184>
- Bloomfield, M. A. P., Yamamori, Y., Hindocha, C., Jones, A. P. M., Yim, J. L. L., Walker, H. R., Statton, B., Wall, M. B., Lees, R. H., Howes, O. D., Curran, V. H., Roiser, J. P., & Freeman, T. P. (2022). The acute effects of cannabidiol on emotional processing and anxiety: a neurocognitive imaging study. *Psychopharmacology*, 239(5), 1539–1549. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06070-3>
- Bolsoni, L. M., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Guimarães, F. S., & Zuardi, A. W. (2022). The anxiolytic effect of cannabidiol depends on the nature of the trauma when patients with post-traumatic stress disorder recall their trigger event. *Revista brasileira de psiquiatria*, 44(3), 298–307. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2021-2317>
- Bolsoni, L. M., da Silva, T. D. A., Quintana, S. M., de Castro, M., Crippa, J. A., & Zuardi, A. W. (2019). Changes in Cortisol Awakening Response Before and After Development of Posttraumatic Stress Disorder, Which Cannot be Avoided with Use of Cannabidiol: A Case Report. *The Permanente journal*, 23, 18.300. <https://doi.org/10.7812/TPP/18.300>
- Crippa, J. A. S., Zuardi, A. W., Hallak, J. E. C., Miyazawa, B., Bernardo, S. A., Donaduzzi, C. M., Guzzi, S., Favreto, W. A. J., Campos, A., Queiroz, M. E. C., Guimarães, F. S., da Rosa Zimmermann, P. M., Rechia, L. M., Jose Tondo Filho, V., & Brum Junior, L. (2020). Oral Cannabidiol Does Not Convert to Δ^8 -THC or Δ^9 -THC in Humans: A Pharmacokinetic Study in Healthy Subjects. *Cannabis and cannabinoid research*, 5(1), 89–98. <https://doi.org/10.1089/can.2019.0024>
- Garakani, A., Murrugh, J. W., Freire, R. C., Thom, R. P., Larkin, K., Buono, F. D., & Iosifescu, D. V. (2020). Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Frontiers in psychiatry*, 11, 595584. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.595584>
- Kirkland, A. E., Fadus, M. C., Gruber, S. A., Gray, K. M., Wilens, T. E., & Squeglia, L. M. (2022). A scoping review of the use of cannabidiol in psychiatric disorders. *Psychiatry research*, 308, 114347. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114347>
- Kwee, C. M., Baas, J. M., van der Flier, F. E., Groenink, L., Duits, P., Eikelenboom, M., van der Veen, D. C., Moerbeek, M., Batelaan, N. M., van Balkom, A. J., & Cath, D. C. (2022). Cannabidiol enhancement of exposure therapy in treatment refractory patients with social anxiety disorder and panic disorder with agoraphobia: A randomised controlled trial. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 59, 58–67. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.04.003>
- Leen-Feldner, E. W., Bynion, T. M., Gournay, R., Bonn-Miller, M. O., & Feldner, M. T. (2021). Practical considerations for testing the effects of cannabidiol on human anxiety. *Journal of anxiety disorders*, 82, 102429. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2021.102429>
- Linares, I. M., Zuardi, A. W., Pereira, L. C., Queiroz, R. H., Mechoulam, R., Guimarães, F. S., & Crippa, J. A. (2019). Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Revista brasileira de psiquiatria*, 41(1), 9–14. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-0015>
- Lookfong, N. A., Raup-Konsavage, W. M., & Silberman, Y. (2023). Potential Utility of Cannabidiol in Stress-Related Disorders. *Cannabis and cannabinoid research*, 8(2), 230–240. <https://doi.org/10.1089/can.2022.0130>
- Lopes, K. C. da S. P., & Santos, W. L. dos. (2018). Transtorno de ansiedade. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*, 1(1), 45–50. <https://revistasfasesenaaires.com.br/index.php/iniciacao-cientifica/article/view/47>
- Martinez Naya, N., Kelly, J., Corna, G., Golino, M., Abbate, A., & Toldo, S. (2023). Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Cannabidiol. *Molecules* (Basel, Switzerland), 28(16), 5980. <https://doi.org/10.3390/molecules28165980>
- Masataka N. (2019). Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders. *Frontiers in psychology*, 10, 2466. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02466>
- Melas, P. A., Scherma, M., Fratta, W., Cifani, C., & Fadda, P. (2021). Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety and Mood Disorders: Molecular Targets and Epigenetic Insights from Preclinical Research. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1863. <https://doi.org/10.3390/ijms22041863>
- Ortiz Rios, F. C., Dávila Ruiz, I. G., & Sacal Dumani, E. (2022). Cannabidiol as a personalized treatment for anxiety: clinical cases in Mexico. *Drugs in context*, 11, 2022-3-2. <https://doi.org/10.7573/dic.2022-3-2>
- Ramos, E. M. C., Lima, K. R. S., Morais, A. C. F., Melo, L. M. F. de, Santos, J. R. dos, Santana, M. M. P. M. de, Santos, C. E. B. dos, Rodrigues, I. S. V., Moura, M. M. M. de, Costa, D. de J. M., Humia, B. V., Cruz, C. A. B., Santos, L. X. C. & Oliveira, R. I. S. 2022. O canabidiol no tratamento da epilepsia: Cannabidiol in the treatment of epilepsy. *Brazilian Journal of Development*, 8(10), 70103–70118. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n10-341>
- 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? *Brazilian Journal of Psychiatry*, 32, 57–514. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462010000500004>

Sousa, J. O. de, Vieira, V. B., Silva, G. F. da, Silveira, R. E. da, Santos, C. A. F. dos, Lima, L. F. de O., Bohnenberger, G., Camacho, B. A., Paiva, O. R., Massa, J. V. B., Campiol, N. L., & Maslinkiewicz, A. (2023). Potencial terapêutico dos canabinoides na ansiedade e depressão: uma revisão integrativa da literatura. *Arquivos de Ciências da Saúde Da UNIPAR*, 27(10), 5485–5497. <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v27i10.2023-002>

Spezzia S. O emprego da cannabis medicinal no enfrentamento à doenças. *Rev Ciênc Med.* 2022;31:e225398. <https://doi.org/10.24220/2318-0897v31e2022a5398>

Van der Flier, F. E., Kwee, C. M. B., Cath, D. C., Batelaan, N. M., Groenink, L., Duits, P., van der Veen, D. C., van Balkom, A. J. L. M., & Baas, J. M. P. (2019). Cannabidiol enhancement of exposure therapy in treatment refractory patients with phobias: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC psychiatry*, 19(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2022-x>

Zanellati, D. O Uso de Canabinoides no Tratamento da Ansiedade. Escola de ciências médicas, Farmacêuticas e biomédicas, PUC, 2021. repositorio.pucgoias.edu.br, <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/1905>.