

O uso do canabidiol no tratamento da ansiedade: uma revisão narrativa

Vanessa Barros dos Santos¹, Idalecia Cristina Alves Vieira¹, Micael Tavares de Lima Lira¹, Isabella Coimbra Vila Nova²

¹Graduanda em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil. (vanbs.3334@gmail.com)

²Doutoranda em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil. (isabella.nova@grupounibra.com)

Histórico do Artigo: Submetido em: 02/05/2023 – Revisado em: 13/07/2023 – Aceito em: 31/08/2023

RESUMO

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

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

ABSTRACT

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

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

Santos VB, Vieira ICA, Lira MTL, Nova ICV. O uso do canabidiol no tratamento da ansiedade: uma revisão narrativa. *Revista Universitária Brasileira*. (2023); 1(2): 109–120.



Direitos do Autor. A Revista Universitária Brasileira utiliza a licença *Creative Commons* (CC BY 4.0)

1. Introdução

A ansiedade é um dos transtornos mentais mais frequentes no mundo, entendida como uma resposta emocional que afeta aspectos cognitivos, fisiológicos desagradáveis que superexcitam o sistema nervoso autônomo e aspectos motores ¹. A Organização Mundial da Saúde ² aponta que doenças como depressão e ansiedade aumentaram mais de 25% no primeiro ano da pandemia e divulgou em 2022, que há aproximadamente 300 milhões de pessoas no mundo acometidas pelo transtorno de ansiedade (TA).

Há dois principais tipos de TA que consistem no transtorno de ansiedade generalizada (TAG), caracterizado pela presença de ansiedade persistente por pelo menos 6 meses, com foco amplo e não predominantemente relacionado ao medo de avaliações sociais negativas. A outra forma é o transtorno de ansiedade social (TAS) ou também chamado de fobia social, caracterizada por um medo intenso de situações sociais ou apresentações públicas nas quais o indivíduo pode ser julgado negativamente ³.

Para o diagnóstico de ansiedade utiliza-se principalmente o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V), revisado com a publicação da quinta edição a qual coleta 8 tipos ansiedade, incluindo TAG e TAS. Além de usar o DSM-V para o diagnóstico, o psicólogo também pode utilizar testes elaborados em escalas e subescalas como o questionário *Depression, Anxiety and Stress Scale* (DASS-21) ⁴.

Em relação ao tratamento do TAG e do TAS, além da psicoterapia, os medicamentos de primeira linha utilizados são principalmente inibidores seletivos da recaptação de inibidores da recaptação de serotonina (ISRSs) e os inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNs). No tratamento de segunda linha há os benzodiazepínicos normalmente usados como terapia complementar aos ISRSs ou IRSNs ⁵.

Os tratamentos farmacológicos de primeira linha para o TA têm uma taxa de resposta limitada, com 40 a 60% dos pacientes com sintomas residuais. No entanto, o incremento em pesquisas voltadas para a terapia da ansiedade permitiu identificar novos sistemas de neurotransmissores envolvidos em transtornos psiquiátricos, como o glutamatérgico, GABAérgico e sistemas endocanabinoides⁶. Algumas dessas descobertas levaram ao desenvolvimento e comercialização de medicamentos com novos mecanismos de ação, como a escetamina, um antagonista do receptor N-metil-d-aspartato (NMDA), aprovado em 2020 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como terapia para tratamento resistente da depressão em adultos no Brasil ⁷.

Além disso, estudos retrospectivos na última década vêm relatando melhora dos sintomas dos transtornos com substâncias contendo o canabidiol (CBD), componente não psicoativo presente na *Cannabis sativa* ⁸. Modelos animais e evidências em humanos têm demonstrado que o CBD apresenta ação ansiolítica, antidepressiva, antipsicótica, antiepiléptica e propriedades neuroprotetoras, sugerindo seu potencial uso terapêutico ⁹.

Compostos de *cannabis* interagem uns com os outros através do sistema endocanabinoide que demonstrou sua importância para a modulação da transmissão sináptica auxiliando no gerenciamento de emoções, estresse e cognição ⁶. Os estudos clínicos até o momento são escassos, no entanto, neles têm sido observados que a *cannabis*, principalmente o CBD, reduz a ansiedade com efeitos adversos leves e boa tolerância ¹⁰. Desse modo, considerando o exposto, o presente estudo trouxe como problema de pesquisa: de que forma o canabidiol pode contribuir para tratar os sintomas da ansiedade?

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

A saúde mental contribui significativamente para a qualidade de vida e plena participação social, além disso, transtornos e desordens mentais constituem um importante ônus econômico e social, tanto pela sua frequência, coexistência e comorbidade, como pela incapacidade que produzem ¹¹. Em geral, problemas de saúde mental tendem a ser atendidos inicialmente em consultas de atenção primária e neste nível de cuidado resolvem um grande número de demandas geradas por essas patologias ¹.

Os transtornos de ansiedade (TA), sozinhos ou associados a outras patologias, são uma das causas mais comuns na atenção primária. A falta de um padrão comum de apresentação, a somatização e associação com doenças crônicas, bem como a necessidade de terapia específica e em muitos casos prolongada, torna a gestão desses pacientes complexa ⁴.

A ansiedade é uma forma de emoção que surge em situações ambíguas, na qual se prevê uma possível ameaça e prepara o indivíduo para agir diante dela através de uma série de reações cognitivas, fisiológicas e comportamentais². Dados da Organização mundial de Saúde (OMS) apontam que mais de 260 milhões de pessoas são acometidas de TA em todo o mundo. Na América Latina, o Brasil é o país com maior prevalência de TA, ocupando a primeira posição (7,5%) nos países da América do Sul, além de ser o segundo país com maior prevalência nas Américas (9,3%), segundo a OMS ².

Existem critérios para o diagnóstico de vários TA e as classificações mais usadas são do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* (DMS-V) que correspondem e a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) usado pela OMS ¹², conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 – Apresentação dos transtornos de ansiedade DMS-V e CID-10

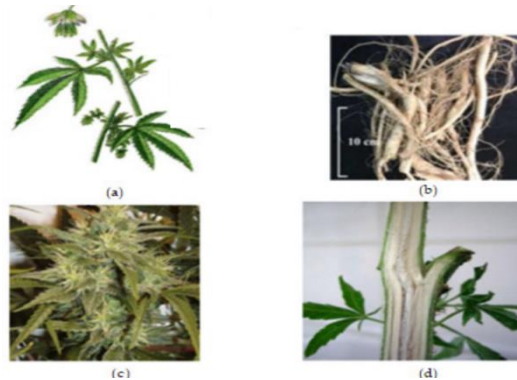
DMS-V
Transtorno de ansiedade por separação
Mutismo seletivo
Síndrome do pânico
Agorafobia
Fobia Específica
Transtorno de ansiedade social
Transtorno de ansiedade generalizada
Transtorno de ansiedade induzido por substâncias
Transtorno de ansiedade atribuível a condições médicas
Outros transtornos específicos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

Fonte: Delgado et al. 2021.

Cannabis sativa, mais comumente conhecida como maconha, é uma planta de cânhamo que cresce livremente em todo o mundo, originária da Ásia central. As raízes são ramificadas e têm cerca de 30 a 60 cm de profundidade. A inflorescência da *cannabis* é composta por várias cabeças de flores encontradas em longas

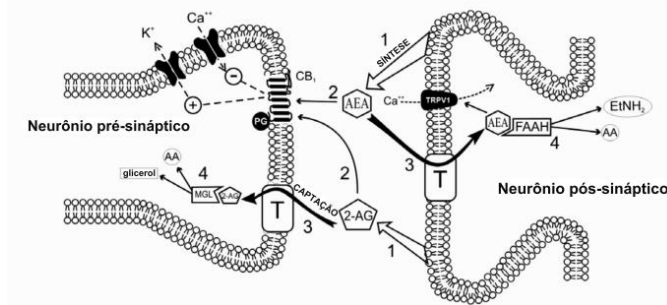
hastes folhosas de cada axila da folha. Um único fruto acastanhado, com cerca de 2-5 mm de comprimento, é produzido por flor e contém uma única semente coberta por uma casca dura. As folhas, brácteas e caules da planta são ricos em tricrômicos, que são um conjunto diversificado de estruturas contendo os metabólitos secundários (fitocanabinoides e terpenoides) responsáveis pela defesa, interações vegetais e cheiro típico¹³. Na Figura 1 são mostradas as partes da *Cannabis sativa*.

Figura 1 - Partes da planta de *Cannabis sativa*
 Figure 1 - Parts of plant *Cannabis sativa*



(a) Partes de floração de *Cannabis* masculina e feminina com folhas e sementes frescas. (b) Raiz de *Cannabis* fresca. (c) Inflorescência fresca de *Cannabis* (flor). (d) Casca fresca do caule da *Cannabis* **Fonte:** Odięka et al. 2022.
 (a) Parts of male and female *Cannabis* flowering with fresh leaves and seeds. (b) Fresh *Cannabis* Root. (c) Fresh *Cannabis* inflorescence (flower). (d) Fresh *Cannabis* stem bark. Source: : Odięka et al. 2022.

Figura 2 – Representação esquemática da ação endocanabinoide
 Figura 2 - Schematic representation of endocannabinoid action



Os endocanabinoides são sintetizados e liberados na membrana dos neurônios pós-sinápticos segundo a demanda após o influxo de cálcio (1). Eles ativam os receptores pré-sinápticos CB1 e restringem a atividade neural (2). A anandamida e a 2-AG são removidas da fenda sináptica pela captação pós e pré-sinapses, respectivamente (3). Uma vez dentro dos neurônios, a anandamida acopla-se ao TRPV1 (com consequências opostas à da ativação do CB1) e passa por hidrólise pela FAAH, ao passo que a 2-AG é hidrolisada pela MGL (4). **Fonte:** Adaptado de Saito; Wotjak e Moreira, 2010.

Endocannabinoids are synthesized and released at the membrane of postsynaptic neurons on demand after calcium influx (1). They activate presynaptic CB1 receptors and restrict neural activity (2). Anandamide and 2-AG are removed from the synaptic cleft by post- and presynaptic uptake, respectively (3). Once inside neurons, anandamide couples to TRPV1 (with opposite consequences to that of CB1 activation) and undergoes hydrolysis by FAAH, whereas 2-AG is hydrolyzed by MGL (4). **Source:** Adapted from Saito; Wotjak and Moreira, 2010.

O sistema endocanabinoide, especialmente os receptores CB1, está presente em áreas-chave do cérebro no controle do estresse e da ansiedade. Este sistema desempenha um papel regulador homeostático na resposta

ao estresse agudo via hormônio liberador de hormônio, a corticotropina. Por sua vez, causa uma diminuição de anandamida (AEA) devido a um aumento da atividade da amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), que é a enzima que hidrolisa a AE ⁶.

O envolvimento nos efeitos ansiolíticos de áreas cerebrais foi comprovado por infundir CBD sistemicamente ou localmente em certas regiões corticais pré-frontais, como o córtex pré-límbico e infralímbico, núcleo da estria terminal, substância cinzenta periaquedutal e amígdala. Todos esses alvos moleculares têm sido estudados para avaliar o envolvimento e efeitos ansiolíticos do CBD ¹⁴.

Diante disso o presente estudo teve como objetivo: Abordar os potenciais aplicações terapêuticas do canabidiol em transtornos de ansiedade.

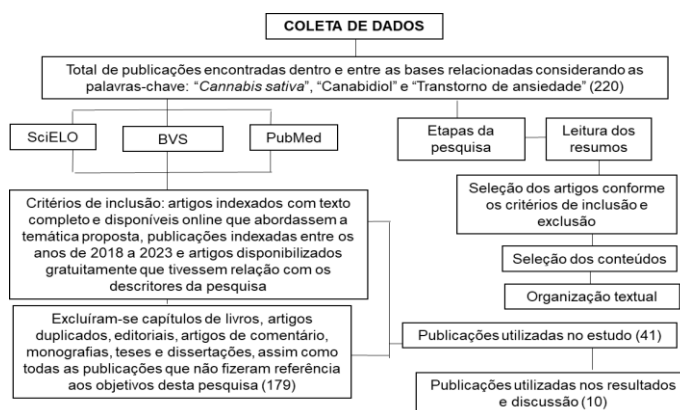
2. Material e Métodos

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

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

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

Figura 3 - Esquema representativo do processo de seleção de estudos
 Figura 3 - Representative scheme of the study selection process



Fonte: Autores, 2023
 Source: Authors, 2023

3.Resultados e Discussão

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

Quadro 2 – Categorização dos artigos selecionados

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

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

Fonte: Autores, 2023

O potencial uso terapêutico de alguns compostos da planta *Cannabis sativa* tem despertado grande interesse, principalmente para o manejo de distúrbios neuropsiquiátricos devido à relativa falta de eficácia dos tratamentos atuais. Numerosos estudos foram realizados usando os principais fitocanabinoides e CBD. O CBD apresenta um perfil farmacológico interessante sem potencial para se tornar uma droga de abuso, ao contrário do $\Delta 9$ -THC. Uma pesquisa realizada por Hurd et al. (2019)¹⁵ investigou o potencial do CBD para reduzir o desejo e ansiedade em indivíduos abstinentes com transtorno do uso de heroína. Foram avaliados os efeitos da administração de CBD (400 ou 800 mg, uma vez diariamente por 3 dias consecutivos) na fase aguda (1 hora, 2 horas e 24 horas), curto prazo (3 dias consecutivos) e prolongada (7 dias após a última das três administrações diárias consecutivas) do desejo induzido por drogas e ansiedade em indivíduos com transtorno de abstinência de heroína.

Os resultados de Hurd et al. (2019)¹⁵ ressaltaram que a administração aguda de CBD, em contraste com o placebo, reduziu significativamente tanto o desejo quanto a ansiedade induzida pelos sinais de drogas. Além disso, o CBD reduziu o efeito induzido por drogas de frequência cardíaca e níveis de cortisol salivar. Não houve efeitos significativos sobre a cognição e sem efeitos adversos graves. Os autores concluíram que o potencial do CBD para reduzir o desejo induzido por estímulos e a ansiedade fornecem uma base sólida para uma investigação mais aprofundada desse fitocanabinoide como uma opção de tratamento para o transtorno ansiedade associada ao uso de opioides.

Masataka (2019)¹⁴ avaliaram a eficácia do tratamento com CBD para adolescentes japoneses com transtorno de ansiedade social (TAS). 37 japoneses de 18 a 19 anos adolescentes com TAS e transtorno de personalidade esquiava receberam, em um estudo duplo-cego, óleo de *cannabis* (n = 17) contendo 300 mg de CBD ou placebo (n = 20) diariamente por 4 semanas. Os resultados apontaram que o CBD diminuiu significativamente a ansiedade e que o composto pode ser uma opção útil para tratar a ansiedade social. Ao mesmo tempo, porém, o autor reconhece várias limitações do presente estudo, entre elas a análise do nível de CBD do sangue para mostrar, por exemplo, se o CBD poderia produzir rápida melhora da ansiedade social (uma suposta vantagem sobre paroxetina). Além disso, os autores ressaltam a necessidade de avaliar possíveis efeitos colaterais do potencial de utilidade do CBD na terapia do TAS.

Faria et al. (2020)¹⁰ realizou um estudo para avaliar os impactos da administração aguda de CBD na dose de 300 mg nas medidas de ansiedade e tremores induzidos por um *Simulated Public Speaking Test* (SPST) em indivíduos com doença de Parkinson (DP). Um total de 24 indivíduos com DP foram incluídos e submetidos a duas sessões experimentais com intervalo de 15 dias. Depois de tomar CBD ou placebo, os participantes foram submetidos ao SPST. Durante o teste, foram coletados os seguintes dados: frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica e frequência e amplitude dos tremores. De acordo com os resultados o CBD atenuou a ansiedade induzida experimentalmente pelo SPST. Os resultados também mostraram diferenças significativas para a variável relacionada à amplitude do tremor registrada pelo acelerômetro.

Laczkovics et al. (2021)¹⁶ relataram um caso de um paciente de 17 anos com transtorno por uso de múltiplas substâncias (maconha, cocaína, ecstasy), depressão grave, fobia social e transtorno de personalidade narcisista. Foram administradas cápsulas de CBD em diferentes dosagens (dosagem inicial de 100 mg até 600 mg ao longo de 8 semanas) após tratamento malsucedido com antidepressivos. Os resultados mostram que o CBD foi um medicamento seguro e bem tolerado para este paciente e que após o tratamento e cessação da medicação antidepressiva, o paciente melhorou em relação aos sintomas depressivos e ansiosos, incluindo fobias simples e sintomas de paranoia e dissociação. Além disso, o paciente parou de abusar de drogas ilegais, incluindo $\Delta 9$ -THC, sem apresentar sintomas de abstinência. De acordo com os autores, este foi o primeiro relato de medicação com CBD em um paciente com transtorno de uso de múltiplas substâncias com um resultado positivo.

Moltke e Hindoch (2021)¹⁷ investigaram os padrões de uso do CBD na população em geral quanto à via de administração, dose e indicações de uso. A amostra consistiu em 387 usuários atuais ou anteriores de CBD que responderam a uma pesquisa online de 20 perguntas. A pesquisa foi enviada aos usuários por meio

de bancos de dados de e-mail e mídias sociais. Os participantes relataram dados demográficos básicos, padrões de uso do CBD, razões para o uso e efeitos na ansiedade, sono e estresse. Em relação ao uso do CBD, os resultados apontaram que as quatro principais razões para usar o CBD foram ansiedade autopercebida (42,6%), problemas de sono (42,5%), estresse (37%) e saúde e bem-estar geral (37%). Dos entrevistados, 54% relataram usar menos de 50 mg de CBD diariamente e 72,6% usaram CBD por via sublingual. Os entrevistados relataram ainda que o uso do CBD foi eficaz para o estresse, problemas de sono e ansiedade naqueles que usaram o medicamento para essas condições.

Berger et al. (2022)¹⁸ investigaram a segurança e a eficácia do CBD, um componente não intoxicante da *Cannabis sativa*, para TA em jovens que anteriormente não responderam ao tratamento padrão. O estudo analisou 31 jovens de 12 a 25 anos com TA e sem melhora clínica apesar do tratamento com terapia cognitiva comportamental (TCC) e/ou medicação antidepressiva. Todos os participantes receberam CBD adicional por 12 semanas em um cronograma fixo-flexível titulado até 800 mg/d. Os resultados mostraram que sintomas depressivos melhoraram significativamente e que os eventos adversos foram relatados em 80,6% dos 31 participantes incluindo fadiga, humor deprimido e ondas de calor ou calafrios. Os achados sugerem que o CBD pode reduzir a gravidade da ansiedade e tem um perfil de segurança adequado em jovens com transtornos de ansiedade resistentes ao tratamento.

Hundal et al. (2018)¹⁹ realizou um estudo de imersão em um cenário controlado de realidade virtual 3D para avaliar o uso do CBD na ideação persecutória e a ansiedade em uma amostra de voluntários não clínicos (n=32) pré-selecionados para altos traços paranoides. Os participantes foram randomizados para receber CBD oral (600 mg) ou placebo 130 minutos antes de entrar na realidade virtual. A imersão na sessão de realidade virtual provocou ansiedade e aumentou a concentração de cortisol, frequência cardíaca e pressão arterial sistólica. No entanto, o CBD não teve impacto em nenhum desses efeitos, exceto por uma forte tendência de aumentar a ansiedade. Os autores concluíram que em contraste com estudos anteriores, não houve evidência de nenhum benefício do CBD na ansiedade ou na ideação persecutória em voluntários saudáveis com alto traço de paranoia.

Uma pesquisa semelhante realizada por Bloomfield et al. (2022)²² investigou os efeitos comportamentais e neurais de uma única dose de CBD versus placebo em uma série de medidas relacionadas à emoção para testar modelos cognitivo-mecanicistas de seus efeitos na ansiedade. Foi conduzido um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo de 600 mg de CBD em 24 participantes saudáveis no processamento emocional, com neuroimagem (visualização de rostos emocionais durante ressonância magnética funcional) e medidas cognitivas (avaliação emocional) bem como a resposta subjetiva à ansiedade induzida experimentalmente. Os resultados evidenciaram que o CBD não produziu efeitos nas respostas cerebrais a rostos emocionais e medidas cognitivas de processamento emocional, nem modulou a ansiedade induzida experimentalmente, em relação ao placebo. Dada a crescente popularidade do CBD por seus supostos benefícios médicos, essas descobertas questionam se mais pesquisas são necessárias para investigar o potencial clínico do CBD para o tratamento de transtornos de ansiedade.

Dahlgren et al. (2022)²⁰ examinaram 4 semanas de tratamento com um produto sublingual de CBD em pacientes com ansiedade. O ensaio avaliou a eficácia e tolerabilidade de quatro semanas de tratamento de 1 mL por 3 vezes ao dia com uma solução sublingual de alto espectro de CBD (9,97 mg/mL CBD, 0,23 mg/mL Δ -9-tetrahydrocannabinol) em 14 pacientes ambulatoriais com ansiedade moderada a grave. Os achados sugeriram uma melhora significativa nos resultados primários que medem a ansiedade e desfechos secundários avaliando humor, sono, qualidade de vida e cognição (especificamente função executiva) após o tratamento. A ansiedade foi significativamente reduzida na semana 4 e a resposta ao tratamento clinicamente significativa foi alcançada e mantida já na semana 1 na maioria dos pacientes. A resposta ao tratamento atingiu 100% na semana 3. O medicamento do estudo foi bem tolerado, com alta adesão/retenção do paciente e sem relato de intoxicação ou eventos adversos.

Kwee et al. (2022)² analisaram se o aumento da terapia de exposição com 300 mg de CBD oral levaria

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

No geral, evidências discutidas nessa seção apoiam um possível papel do CBD como um novo tratamento para transtornos de ansiedade. As descobertas revisadas neste estudo¹⁸ demonstram o potencial do CBD para produzir efeitos do tipo ansiolítico. No entanto dois estudos apontaram para dados controversos, uma vez que a administração do CBD não mostrou eficácia no transtorno de ansiedade e condições associadas²¹

O envolvimento do farmacêutico é relevante para o sucesso da terapia medicamentosa com CBD, uma vez que ele é capaz de realizar uma indicação apropriada do medicamento para o transtorno apresentado, monitorar o uso correto do fármaco, prevenir o surgimento de problemas relacionados ao medicamento que possam ser controláveis e, assim, promover o uso racional. Ele é responsável por orientar sobre a dosagem adequada do medicamento e os possíveis efeitos colaterais. Como o CBD interage com outros medicamentos, cabe ao profissional farmacêutico avaliar o histórico do paciente e garantir que o uso do CBD não interfira na eficácia de outros medicamentos que o paciente possa estar tomando²³.

Além disso, o farmacêutico é responsável por garantir que o CBD seja de alta qualidade e tenha sido produzido seguindo as normas regulatórias. Isso é importante, pois a qualidade do produto pode influenciar diretamente na eficácia do tratamento e na segurança do paciente. Ele deve verificar se o produto contém a quantidade correta de CBD e se não há presença de substâncias nocivas. Deve ainda monitorar a evolução do tratamento com o CBD e ajustar a dosagem, se necessário. Isso é importante para garantir que o paciente esteja recebendo a quantidade adequada de CBD dentro da perspectiva do uso racional do fármaco. O acompanhamento regular também ajuda a identificar possíveis efeitos colaterais e a garantir a segurança do paciente durante todo o tratamento²⁴.

4. Conclusão

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

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

5.Agradecimentos

Centro Universitário Brasileiro- UNIBRA

6.Referências

- 1.Lopes KCP; SANTOS WL. Transtorno de ansiedade, REIcEn.2018;1(1):45-50.
2. Organização Mundial de Saúde et al.2022 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>. Acessado em 16 de junho 2022.
- 3.Frota IJ et al. Transtornos de ansiedade: histórico, aspectos clínicos e classificações atuais.J. Health Biol Sci, 2022;10(1):1-8
- 4.Lopes BA et al. Transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão narrativa. ISSN, 2021.35 (1):e8773-e8773.
- 5.Marque MAG, Fernandes MJ; BORTOLI S, Avaliação do impacto do isolamento social sobre uso de medicamentos para o tratamento ou controle de transtornos de ansiedade. Peer Review, 2023;5(2)1-22.
- 6.Garcia G, María S. et al. Cannabidiol: a potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders: Biomolecules, 2020;10(11):1575.
- 7.Carvalho AJ, Pimenta SB, Simeoni AR. Uso da escetamina intranasal no tratamento da depressão resistente: uma revisão e literatura. Research.S.Develop, 2022;11(16): e430111638613-e430111638613.
- 8.Camargo F, Marcelo F et al. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: Rev.bras.neurol,2019; 55 (2).
9. Spezzia S. O emprego da Cannabis medicinal no enfrentamento à doenças: Rev. Ciênc. Méd, 2022; 31.
10. Faria SM et al. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson’s disease: Jour.of.Psychopha,2020;34 (2):189-196.
- 11.Martin P. The epidemiology of anxiety disorders a review. Dialog.clinic: neuroscience, 2022.
- 12.Carballo MM et al. Trastornos de ansiedad: revi.biblio.perspe.actual: Eneurobiología,2019;10(24).

- 13.FARAG, Sayed; KAYSER, Oliver. The cannabis plant: botanical aspects. In: Handbook of cannabis and
- 14.Masataka N. Anxiolytic effects of repeated cannabidiol treatment in teenagers with social anxiety disorders: *Frontiers psychology*, 2019; 10: 2466.
15. HURD, Yasmin L. et al. Canabidiol para a redução do desejo e ansiedade induzidos por estímulos em indivíduos abstinentes de drogas com transtorno do uso de heroína: um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo. **American Journal of Psychiatry** , v. 176, n. 11, pág. 911-922, 2019.
- 16.Laczowski C et al. Cannabidiol treatment in an adolescent with multiple substance abuse, social anxiety and depression: *Neuropsychiatrie*, 2021;35(1): 31.
17. Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. *J.of.cannabis.rese*, 2021;3(1): 1-12.
- 18.Berger M et al. Cannabidiol for treatment-resistant anxiety disorders in young people: an open-label trial. *The.J. Clinic.Psychiatry*, 2022;84(5): 42111.
- 19.Hundal YL. et al. Cannabidiol for the reduction of cue-induced craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *American.J. Psychiatry*, 2019; 11(11): 911-922.
- 20.Dahlgren MK et al. Clinical and cognitive improvement following full-spectrum, high-cannabidiol treatment for anxiety: open-label data from a two-stage, phase 2 clinical trial. *Communi.Med*, 2022; 2(1):139, 2022.
- 21.Kwee, Caroline MB et al. Cannabidiol enhancement of exposure therapy in treatment refractory patients with social anxiety disorder and panic disorder with agoraphobia: A randomised controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 2022; 59:58-67.
22. Bloomfield, Michael AP et al. The acute effects of cannabidiol on emotional processing and anxiety: a neuro.imaging.study. *Psychop*,2022;239(5):1539-1549.
- 23.Lemos, Erica SM, Almeida C, Santos JS. Atenção farmacêutica nos riscos do uso inadequado da maconha no tratamento da depressão. *Rese.Societ. Develo*,2022;11(17): e63111738877-e63111738877.
- 24.Lima AA, Alexandre UC, Santos JS. O uso da maconha (*Cannabis sativa L.*) na indústria farmacêutica: uma revisão. *Rese.Soci.Develvo*, 2021;10(12):e46101219829-e46101219829