

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, NATURAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE MEDICINA

CARLOS EDUARDO TORRES DE CARVALHO

O USO DE CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE

CARLOS EDUARDO TORRES DE CARVALHO

O USO DE CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão-UFMA, como parte dos requisitos para obtenção do título de médico.

Orientador: Prof. Dr. Jomar Diogo Costa Nunes

Carvalho, Carlos Eduardo Torres de.

O uso de canabidiol no tratamento da ansiedade / Carlos Eduardo Torres de Carvalho. - 2023.

27 p.

Orientador(a): Jomar Diogo Costa Nunes.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão,
Pinheiro - MA, 2023.

1. Ansiedade. 2. Canabidiol. 3. Tratamento. I.
Nunes, Jomar Diogo Costa. II. Título.

CARLOS EDUARDO TORRES DE CARVALHO

O USO DE CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão-UFMA, como parte dos requisitos para obtenção do título de médico.

Orientador: Prof. Dr. Jomar Diogo Costa Nunes

PINHEIRO – MA Aprovada em _____/_____/_____

BANCA EXAMINADORA

Jomar Diogo Costa Nunes (Orientador)
Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão

Carla Carvalho Menezes
Doutora em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Maranhão

João de Deus Cabral Junior
Mestre em Psicologia Social pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro

João de Jesus Oliveira Junior
Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho de conclusão de curso à minha família que, apesar da distância, sempre me apoiou e me incentivou a lutar pelos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todas as pessoas que tornaram possível a realização deste trabalho de conclusão de curso.

Em primeiro lugar, minha profunda gratidão à minha família, alicerce da minha formação como indivíduo e pilar para minha formação acadêmica. À minha mãe, Ana Rúbia, minha maior incentivadora, professora e exemplo de ser humano em sua integridade, cuidado com os que a cercam e educação. Ao meu pai, Evonio, fonte de inspiração quando se trata de firmeza, trabalho. Às minhas irmãs, Maria Catarina e Maria Teresa, cujo carinho e incentivo são fundamentais para que eu possa alcançar meus objetivos. À minha namorada Maria Eugênia, com quem partilho os desafios da jornada acadêmica e da vida de estudante e futuro médico.

Não posso deixar de agradecer aos amigos de infância e companheiros de alojamento Poliedro Igor Fontenelle, Gabriel Marc e Murilo Carrijo, com quem compartilho a experiência de estudar fora de casa desde o ensino médio. Aos amigos de faculdade Lucas Kaled, Lucas Dias, Ancelmo Portela, Alan dos Santos, Andresa Galvão, Higor Sajsnovich, Lara Thais, Maria Clara, Carine Freitas e Mateus Gomes, com quem celebrei conquistas e transpusei obstáculos ao longo da faculdade.

Agradeço especialmente ao professor Jomar, mas também a todos os professores que me guiaram ao longo do curso, compartilhando conhecimentos e estimulando tanto o pensamento crítico, quanto o raciocínio clínico para que eu pudesse me tornar um médico melhor.

Este trabalho não é fruto apenas do meu esforço, mas também de todos que de alguma forma contribuíram para a minha jornada acadêmica e colaboraram para que eu pudesse estar aqui.

Muito obrigado.

“O correr da vida embrulha tudo. A vida é assim, esquenta e esfria, aperta e depois afrouxa e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem”. Guimarães Rosa.

RESUMO

O uso de cannabis ao longo dos séculos tem sido feito de maneira diversificada, desde a forma medicinal, permeando o uso religioso e até recreativo. Seus principais componentes ativos são o Δ^9 -tetraidrocanabinol e o canabidiol. Descobertas feitas em meados de 1960 acerca do sistema endocanabinóide então, reacenderam o interesse da comunidade científica sobre a cannabis e seus potenciais farmacológicos. Estudos buscam entender os efeitos psicológicos da maconha, especialmente do canabidiol (CBD), em condições como transtornos de ansiedade. **MÉTODO:** Trata-se de uma revisão integrativa que buscou artigos publicados entre 2017 e 2022 nas bases PubMed e SciELO. Foram incluídos estudos em inglês e português que abordassem o impacto psicológico do uso de canabidiol em pacientes com ansiedade. **RESULTADOS:** Foram encontrados 33 artigos, após a triagem 10 artigos foram incluídos na revisão. Dentre os estudos analisados, alguns indicaram efeitos ansiolíticos do CBD, enquanto outros não apresentaram diferenças entre o canabidiol e o placebo. **DISCUSSÃO:** A revisão aponta para resultados divergentes, com alguns estudos sugerindo benefícios no uso de CBD no tratamento da ansiedade e outros não encontrando efeitos significativos. A segurança do uso de CBD foi amplamente relatada, tendo sido demonstrado a presença de poucos efeitos adversos leves e moderados. **CONCLUSÃO:** A pesquisa não conseguiu responder completamente à pergunta norteadora devido a resultados inconclusivos e divergentes apresentados nos estudos. São necessárias pesquisas mais aprofundadas, considerando individualmente: paciente, uso de drogas de abuso, comorbidades e vias de administração, para então compreender completamente se o CBD pode desempenhar algum papel no tratamento da ansiedade.

PALAVRAS-CHAVE: Canabidiol, Ansiedade, Tratamento.

ABSTRACT

The use of cannabis throughout the centuries has been diverse, ranging from medicinal purposes to religious and even recreational use. Its primary active components are Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Discoveries in the mid-1960s regarding the endocannabinoid system reignited the scientific community's interest in cannabis and its pharmacological potential. Studies aim to understand the psychological effects of marijuana, especially cannabidiol (CBD), in conditions such as anxiety disorders. **METHOD:** This integrative review sought articles published between 2017 and 2022 in the PubMed and SciELO databases. Studies in English and Portuguese addressing the psychological impact of cannabidiol use in patients with anxiety were included. **RESULTS:** Thirty-three articles were found, and after screening, ten articles were included in the review. Among the analyzed studies, some indicated anxiolytic effects of CBD, while others showed no differences between cannabidiol and the placebo. **DISCUSSION:** The review points to divergent results, with some studies suggesting the benefits of using CBD in anxiety treatment and others not finding significant effects. The safety of CBD use was widely reported, with few mild and moderate adverse effects demonstrated. **CONCLUSION:** The research was unable to fully answer the guiding question due to inconclusive and divergent results presented in the studies. Further in-depth research is needed, considering individual patient characteristics, substance abuse, comorbidities, and administration routes, to fully understand whether CBD can play a role in anxiety treatment.

KEYWORDS: Cannabidiol, Anxiety, Treatment

SUMÁRIO

	RESUMO	08
1	INTRODUÇÃO	13
2	METODOLOGIA	14
3	RESULTADOS	15
4	DISCUSSÃO	19
5	CONCLUSÃO	21
	REFERÊNCIAS	22
	ANEXO	24

O uso de canabidiol no tratamento da ansiedade

The use of cannabidiol in the treatment of anxiety

El uso de cannabidiol en el tratamiento de la ansiedad

Carlos Eduardo Torres de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0975-3688>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: carvalho.carlos@discente.ufma.br

Jomar Diogo Costa Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3021-1509>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: jomar.diogo@ufma.br

Resumo

Introdução: O uso de cannabis ao longo dos séculos tem sido feito de maneira diversificada, desde a forma medicinal, permeando o uso religioso e até recreativo. Seus principais componentes ativos são o Δ^9 -tetraidrocanabinol e o canabidiol. Descobertas feitas em meados de 1960 acerca do sistema endocanabinóide então, reacenderam o interesse da comunidade científica sobre a cannabis e seus potenciais farmacológicos. Estudos buscam entender os efeitos psicológicos da maconha, especialmente do canabidiol (CBD) colocar o nome antes da sigla pelo menos na primeira vez, em condições como transtornos de ansiedade.

Método: Trata-se de uma revisão integrativa que buscou artigos publicados entre 2017 e 2022 nas bases PubMed e SciELO. Foram incluídos estudos em inglês e português que abordassem o impacto psicológico do uso de canabidiol em pacientes com ansiedade.

Resultados: Foram encontrados 33 artigos, após a triagem 10 artigos foram incluídos na revisão. Dentre os estudos analisados, alguns indicaram efeitos ansiolíticos do CBD, enquanto outros não apresentaram diferenças entre o canabidiol e o placebo.

Discussão: A revisão aponta para resultados divergentes, com alguns estudos sugerindo benefícios no uso de CBD no tratamento da ansiedade e outros não encontrando efeitos significativos. A segurança do uso de CBD foi amplamente relatada, tendo sido demonstrado a presença de poucos efeitos adversos leves e moderados.

Conclusão: A pesquisa não conseguiu responder completamente à pergunta norteadora devido a resultados inconclusivos e divergentes apresentados nos estudos. São necessárias pesquisas mais aprofundadas, considerando individualmente paciente, uso de drogas de abuso, comorbidades e vias de administração, para compreender completamente se o CBD pode desempenhar algum papel no tratamento da ansiedade.

Palavras-chave: Canabidiol, Ansiedade, Tratamento.

Abstract

Introduction: The centuries-long use of cannabis has been diverse, spanning medicinal, religious, and recreational purposes. Its primary active components are Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Discoveries in the 1960s about the endocannabinoid

system reignited scientific interest in cannabis and its pharmacological potential. Studies aim to comprehend the psychological effects of marijuana, especially cannabidiol (CBD), in conditions like anxiety disorders.

Method: This integrative review sought articles published between 2017 and 2022 in the PubMed and SciELO databases, including English and Portuguese studies addressing the psychological impact of cannabidiol use in patients with anxiety.

Results: Thirty-three articles were found, and after screening, 10 articles were included. Among analyzed studies, some indicated anxiolytic effects of CBD, while others showed no differences between cannabidiol and the placebo.

Discussion: The review highlights divergent results, with some studies suggesting benefits of CBD in anxiety treatment and others finding no significant effects. The safety of CBD use was widely reported, with few mild and moderate adverse effects demonstrated.

Conclusion: The research couldn't fully answer the guiding question due to inconclusive and divergent results. More in-depth research is needed, considering individual patient factors, substance abuse, comorbidities, and administration routes, to fully understand whether CBD plays a role in anxiety treatment.

Keywords: Cannabidiol, Anxiety, Treatment.

Resumen

Introducción: El uso de cannabis a lo largo de los siglos ha sido diversificado, desde lo medicinal hasta lo religioso y recreativo. Sus componentes activos principales son el $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol y el cannabidiol. Descubrimientos en la década de 1960 sobre el sistema endocannabinoide reavivaron el interés científico en el cannabis y sus potenciales farmacológicos. Los estudios buscan entender los efectos psicológicos de la marihuana, especialmente del cannabidiol (CBD), en condiciones como los trastornos de ansiedad.

Método: Esta revisión integrativa buscó artículos publicados entre 2017 y 2022 en las bases de datos PubMed y SciELO. Se incluyeron estudios en inglés y portugués que abordaran el impacto psicológico del uso de cannabidiol en pacientes con ansiedad.

Resultados: Se encontraron 33 artículos, y después de la selección, se incluyeron 10 en la revisión. Entre los estudios analizados, algunos indicaron efectos ansiolíticos del CBD, mientras que otros no mostraron diferencias entre el cannabidiol y el placebo.

Discusión: La revisión señala resultados divergentes, con algunos estudios sugiriendo beneficios del uso de CBD en el tratamiento de la ansiedad y otros no encontrando efectos significativos. La seguridad del uso de CBD fue ampliamente reportada, con pocos efectos adversos leves y moderados demostrados.

Conclusión: La investigación no pudo responder completamente a la pregunta guía debido a resultados inconclusos y divergentes. Se necesitan investigaciones más profundas, considerando individualmente al paciente, el uso de drogas, comorbilidades y vías de administración, para comprender completamente si el CBD puede desempeñar algún papel en el tratamiento de la ansiedad.

Palabras clave: Cannabidiol, Ansiedad, Tratamiento.

1. Introdução

Cannabis tem uma longa história de uso medicinal que remonta ao Egito antigo (1500 aC). Embora existam muitos canabinóides presentes na planta, o canabidiol (CBD) e o $\Delta 9$ tetra-hidrocanabinol ($\Delta 9$ -THC) são os dois componentes encontrados em concentrações mais altas. O THC é a principal substância psicoativa da cannabis e foi a primeira a ser descoberta. Pesquisas subsequentes possibilitaram a descoberta do sistema endocanabinoide (SEC) e do CBD, sobre o qual ainda não está completamente esclarecido o mecanismo farmacocinético (Mlost et al., 2020). Embora tenha sido empregada medicinalmente ao longo da história, a sua recente proibição legal, complexidade e variabilidade bioquímica, questões de controle de qualidade, escassez anterior de ensaios clínicos randomizados adequadamente alimentados e a falta de educação pertinente conspiraram para dificultar a orientação a médicos sobre como aconselhar pacientes que buscam tratamentos à base de canabinóides. (MacCallum & Russo, 2018).

A introdução da maconha na medicina ocidental tem seu início no século XIX e ainda neste atinge seu ápice. Nos primeiros anos do século XX contudo, iniciam-se as dificuldades na padronização das amostras da planta e dessa forma, resultados pouco consistentes eram obtidos. Além disso, surgem medicações mais eficazes e com menos efeitos colaterais para o tratamento de doenças que até então eram tratadas com preparações da planta (Zuardi, 2006). No Brasil, a extinção do uso medicinal da cannabis também permeia o aspecto socioeconômico uma vez que o discurso higienista e positivista da época associava o consumo da planta à ideia de degeneração da raça e desvios da moral, haja vista o histórico de ter sido introduzida no país por imigrantes africanos escravizados e ser muito consumida pela parcela marginalizada da população como negros, indígenas e prostitutas (Dias & Santos, 2021).

A descoberta dos princípios ativos da cannabis e a descrição de substâncias como o Δ^9 -tetraidrocanabinol durante a década de 60, contudo, reacendeu o interesse da comunidade científica acerca da planta. Assim, os princípios ativos passaram a ser muito estudados e mais princípios ativos extraídos da cannabis foram descritos. As descrições de receptores canabinóides e de um sistema endocanabinoide do cérebro humano feitas na década de 90, instigaram ainda mais o interesse e a curiosidade acerca do potencial farmacológico da planta e de suas possíveis utilizações nas mais diversas afecções que acometem a psiquê humana (Zuardi, 2006).

Os avanços do conhecimento sobre a cannabis e seus princípios ativos, principalmente após o impulsionamento dos estudos durante meados do século passado, têm possibilitado a existência de um debate mais embasado cientificamente sobre o consumo da maconha e sobre o uso medicamentoso das substâncias dela extraídas (Saito et al., 2010). Desta forma, vê-se uma população que cada vez mais vislumbra a possibilidade de se usar medicamentos à base de cannabis e cada vez menos enxerga na planta uma pecha de degeneração e discriminação.

A descoberta do sistema endocanabinóide no século passado, impulsionou o aumento do número de estudos acerca da cannabis medicinal nos últimos anos e pesquisas feitas com canabidiol apontam para possíveis efeitos terapêuticos, no que diz respeito a transtornos de humor, por exemplo. Apesar de não se saber exatamente qual a forma de atuação do canabidiol, já se sabe que o princípio ativo tem um perfil seguro e não apresenta efeitos psicoativos, não afeta a cognição e possui efeitos similares aos de medicamentos já estabelecidos (Schier et al., 2012).

Considerando todo esse contexto, o presente estudo visa, por meio da revisão de integrativa, identificar o impacto psicológico do uso de canabidiol por pacientes ansiosos. Noutras palavras, o estudo pretende verificar mudanças na qualidade de vida desses pacientes esclarecendo pontos positivos e negativos da aplicação do canabidiol medicinal em transtornos de ansiedade.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa, ressaltando-se que por se tratar de um estudo secundário, não houve necessidade de apreciação e aprovação do estudo em questão pelo Comitê de Ética. A pesquisa foi realizada de acordo com as seguintes etapas:

- 1) Elaboração da pergunta norteadora: “Quais os benefícios e malefícios do uso medicinal do canabidiol em indivíduos com transtorno de ansiedade?”;
- 2) Busca de artigos científicos publicados entre 2017 e 2022, que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão;
- 3) Coleta de dados;
- 4) Análise dos artigos relevantes;
- 5) Apresentação da discussão de dados e resultados.

A seleção dos artigos científicos foi realizada entre novembro de 2022 e abril de 2023 por meio da busca de artigos científicos nas bases PubMed e SciELO. Foram empregados os descritores “cannabidiol and anxiety”. Os critérios de inclusão e exclusão foram apresentados na figura 1 utilizando a metodologia PRISMA explicada no artigo de Galvão, Pansani e Harrad (2015).

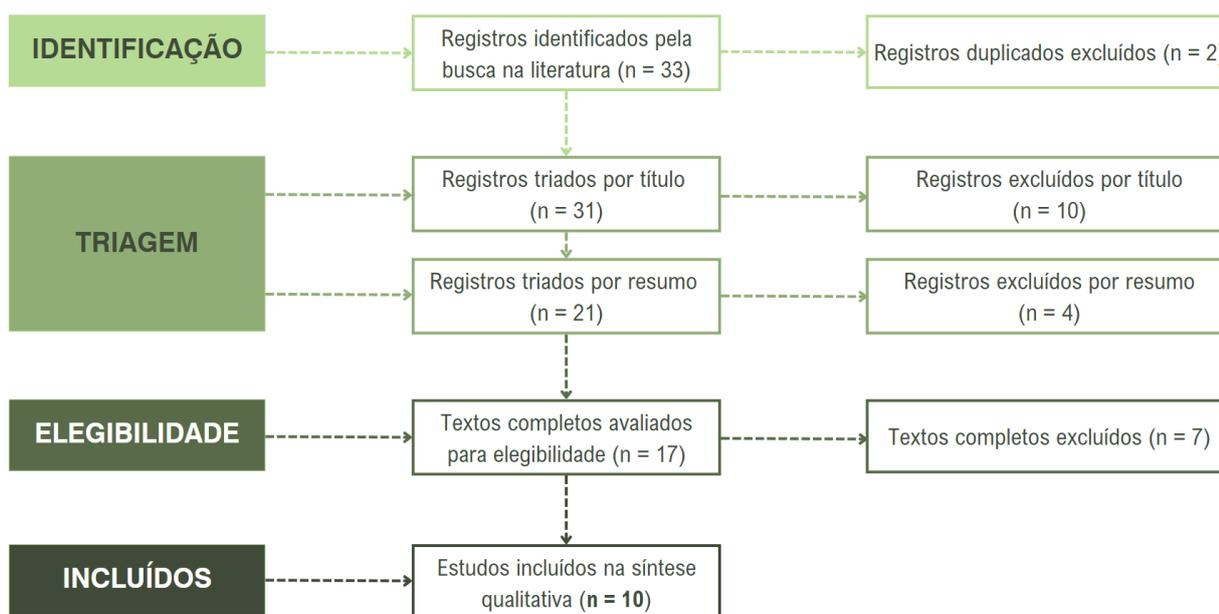
3. Resultados

Foram analisados 10 artigos que avaliaram o consumo de CBD e o impacto nos sintomas de ansiedade. Esses artigos avaliaram a capacidade do consumo de CBD para a redução de sintomas de ansiedade de indivíduos saudáveis até os com diagnósticos de transtornos de ansiedade (transtornos de pânico, agorafobia, transtorno obsessivo compulsivo e transtorno de estresse pós-traumático), através de diversas formas de utilização (via oral, sublingual ou inalada). A avaliação da variação dos parâmetros ansiosos se deu tanto pela análise de sinais vitais como frequência cardíaca e pressão arterial, como a partir da análise de questionários aplicados durante a vigência dos estudos. Embora o CBD não seja capaz de produzir efeitos psicoativos e haja relatos contraditórios quanto a seu potencial ansiolítico, algumas pesquisas apontam para um possível efeito farmacológico, que apesar de não comprovado, continua a instigar novos estudos.

Para a apresentação dos resultados foi estabelecida a elaboração da figura 1, que apresentou o processo de seleção dos artigos científicos; as tabelas 1 e 2 que descrevem as características dos estudos selecionados. Enquanto na tabela 3 foram destacados os resultados dos estudos.

A figura 1 abaixo demonstra os artigos selecionados através do método PRISMA, com a identificação, a triagem, a elegibilidade e os incluídos.

Figura 1 - Representação gráfica do processo de seleção dos artigos científicos.



Fonte: Autores

Cabe destacar que os 33 textos científicos identificados foram obtidos pela combinação de artigos presentes no PUBMED (28 artigos) e no SciELO (5 artigos).

A primeira etapa corresponde à retirada de 02 artigos duplicados. A segunda etapa de análise retirou 10 artigos com base na leitura dos títulos. Em seguida, realizou-se a leitura dos resumos, tendo sido selecionados 17 artigos. Por fim, após a leitura integral, 7 estudos foram excluídos por não corresponder ao interesse do estudo, sendo selecionados 10 artigos que tinham foco no objetivo do estudo.

Tabela 1: Caracterização dos estudos científicos selecionados, de acordo com o nome dos autores, ano, número de participantes incluídos e excluídos, divisão por sexo, idade e resposta ao CBD.

Autores	Ano	Número de participantes incluídos	Número de participantes excluídos	Divisão por sexo	Idade	Resposta ao CBD

HURD, Yasmin L. et al.	2019	42	8	35H 7M	21-65	Positivo
LINARES, Ila M. et al.	2019	57	0	57H	Média 24,05	Positivo
MENESES-GAYA, Carolina de et al.	2020	31	0	31H	Média 32	Negativo
KAYSER, Reilly R. et al.	2020	12	2	8H 4M	21-48	Negativo
APPIAH-KUSI, E. et al.	2020	59	1	30H 29M	Média 23,8	Negativo
GUTIÉRREZ, Rafael; VEGA, Leticia.	2021	11	3	11M	38-41	Positivo
BLOOMFIELD, Michael AP et al.	2022	24	4	12H 12M	18-70	Negativo
KWEE, Caroline MB et al.	2022	80	2	48H 32M	18-65	Negativo
HUTTEN, Nadia RPW et al.	2022	26	0	10H 16M	20-50	Negativo
BOLSONI, Livia Maria et al.	2022	33	0	8H 25M	18-60	Positivo

Legenda: Na divisão por sexo da tabela 1 “H” corresponde a Homem e “M” corresponde a Mulher.

Fonte: Autores

Observa-se na tabela 1 que o maior número de publicações foi do ano de 2022 (4 publicações 40%), seguido de 2020 (3 publicações, 30%), 2019 (2 publicações, 20%) e 2021 (1 publicação, 10%), demonstrando um maior número de publicações recentes. Em relação ao número de participantes, observa-se que variou de 11 a 80. O número de participantes excluídos variou de 0 a 8. No que se refere à divisão dos participantes por sexo, 7 estudos tiveram participantes de ambos os sexos, 2 estudos foram feitos apenas com homens e 1 estudo contou apenas com participantes mulheres. A idade variou de 18 a 65 anos. A resposta ao CBD foi positiva em 40% (4 publicações) dos estudos e negativa nos outros 60% (6 publicações).

Tabela 2: Caracterização dos estudos científicos selecionados, de acordo com o nome dos autores, delineamento, via de administração, substância, dose e efeito ansiolítico.

Autores	Delineamento	Via de Administração	Substância	Dose	Efeito ansiolítico
HURD, Yasmin L. et al.	Quantitativa	Oral	CBD	400mg e 800mg	Positivo
BLOOMFIELD, Michael AP et al.	Quantitativa	Oral	CBD	600mg	Negativo
KWEE, Caroline MB et al.	Quantitativa	Oral	CBD	300mg	Negativo
KAYSER, Reilly R. et al.	Quantitativa	Inalado	CBD e THC	7,0% THC /0,18% CBD, 0,4% THC /10,4% CBD	Negativo
HUTTEN, Nadia RPW et al.	Quantitativa	Inalado	CBD e THC	THC 13,75 mg, CBD 13,75 mg, THC/CBD 13,75 mg/13,75 mg	Negativo
MENESES-GAYA, Carolina	Quantitativa	Oral	CBD	300mg	Negativo

de et al.					
APPIAH-KUSI, E. et al.	Quantitativa	Oral	CBD	600mg	Negativo
BOLSONI, Lívia Maria et al.	Quantitativa	Oral	CBD	300mg	Positivo
GUTIÉRREZ, Rafael; VEGA, Leticia.	Qualitativa	Oral	CBD	-	Positivo
LINARES, Ila M. et al.	Quantitativa	Oral	CBD	150mg, 300mg, 600mg	Positivo

Fonte: Autores

Observa-se na tabela 2 que 90% (9 estudos) houve um delineamento quantitativo, enquanto 10% (1 estudo) teve um delineamento qualitativo. Em 80% (8 estudos) das publicações a via de administração utilizada foi a via oral, os 20% (2 estudos) restantes fizeram uso da via inalatória.

A maioria dos estudos deu preferência para a via de administração oral (8 estudos) e foi utilizado apenas o CBD em doses que variaram de 150mg a 600mg, porém foi observado um estudo que não revelou a miligramagem da dose.

Quando analisado o efeito ansiolítico, verificou-se que foi positivo em 40% (4 publicações) dos estudos e negativa nos outros 60% (6 publicações).

Os artigos presentes nesta revisão integrativa apresentam diferentes características no que diz respeito aos tipos de estudos. Os estudos clínicos controlados quantitativos são predominantes e visam avaliar a eficácia do canabidiol em comparação com um grupo controle em diferentes populações e contextos relacionados à ansiedade. A revisão conta com apenas um estudo qualitativo, que é descritivo e explora uma das percepções de indivíduos em relação ao uso de CBD no autocuidado e na ansiedade. Apenas um estudo relatou ser multicêntrico.

Tabela 3: Caracterização dos estudos científicos selecionados, de acordo com o nome do autor, ano, objetivo e resultados.

Autores	Ano	Objetivo	Resultados
HURD, Yasmin L. et al.	2019	Investigar o potencial do CBD em reduzir o desejo e a ansiedade induzidos por estímulos em indivíduos abstinentes de drogas com transtorno de uso de heroína.	O CBD, em contraste com o placebo, reduziu significativamente tanto o desejo como a ansiedade. Não se verificaram efeitos adversos graves.
LINARES, Ila M. et al.	2019	Comparar os efeitos agudos de diferentes doses de CBD e placebo em voluntários saudáveis que realizaram um teste simulado de falar em público, um método indutor de ansiedade bem testado.	Em comparação com o placebo, o pré-tratamento com 300 mg de CBD reduziu significativamente a ansiedade durante o discurso. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos que receberam CBD 150 mg, 600 mg e placebo.
MENESES-GAYA, Carolina de et al.	2020	Avaliar a eficácia do CBD no controle do desejo de consumir cocaína e no tratamento dos sintomas frequentes de abstinência	Os níveis de desejo diminuíram significativamente durante os 10 dias do ensaio, embora não tenham sido encontradas diferenças entre os grupos CBD e placebo. Os indicadores de ansiedade, depressão e alterações do sono antes e depois do tratamento também não diferiram entre os grupos.

KAYSER, Reilly R. et al.	2020	Comparar os efeitos da canábis contendo concentrações variáveis de Δ -9 tetrahydrocannabinol (THC) e CBD sobre os sintomas do transtorno obsessivo-compulsivo com o placebo.	O THC aumentou a frequência cardíaca, a pressão arterial e a intoxicação em comparação com o CBD e o placebo. Os sintomas de TOC auto-relatados e a ansiedade diminuíram ao longo do tempo nas três condições. Os sintomas de TOC não variaram em função da variedade de canábis. A ansiedade foi mais baixa após a administração de placebo, em comparação com o THC e a CBD.
APPIAH-KUSI, E. et al.	2020	Investigar se o CBD normaliza as respostas neuroendócrinas e de ansiedade ao stress em pacientes com alto risco clínico de psicose.	A alteração do cortisol associada à exposição ao stress foi maior nos controles e menor nos pacientes com alto risco de psicose que usaram placebo, os pacientes de alto risco que usaram CBD a apresentarem uma resposta intermédia. A reatividade ao cortisol foi diferente entre controles e pacientes de alto risco que usaram placebo e controles em comparação com os pacientes de alto risco que usaram CBD, mas não foi diferente entre os pacientes que usaram placebo e os pacientes que usaram CBD.
GUTIÉRREZ, Rafael; VEGA, Leticia.	2021	Analisar as práticas e os riscos da automedicação com CBD e suas ligações com tratamentos médicos e medidas de autocuidado para lidar com a ansiedade em mulheres adultas na Cidade do México.	Durante esse processo, as mulheres usam uma série de medicamentos, terapias psicológicas, fitoterapia, acupuntura, ioga e medidas de higiene do sono, inclusive o CBD, como alternativa ou complemento à farmacologia biomédica, com ou sem supervisão médica. Alguns riscos foram identificados, como o uso de CBD que pode estar incorretamente rotulado ou interagir perigosamente com outras substâncias auto prescritas.
BLOOMFIELD, Michael AP et al.	2022	Investigar os efeitos comportamentais e neurais de uma dose única de CBD vs. placebo numa série de medidas relacionadas com a emoção para testar seus efeitos na ansiedade.	O CBD não produziu efeitos sobre as respostas cerebrais a rostos emocionais e medidas cognitivas de processamento emocional, ou modulou a ansiedade induzida experimentalmente, em relação ao placebo
KWEE, Caroline MB et al.	2022	Investigar se o CBD melhora os efeitos da terapia de exposição em pacientes com ansiedade refratários ao tratamento.	Não foram encontradas diferenças no resultado do tratamento ao longo do tempo entre o CBD e o placebo. O aumento do CBD não melhorou a resposta precoce ao tratamento, o medo dentro da sessão
HUTTEN, Nadia RPW et al.	2022	Examinar se a ansiedade após doses únicas de THC vaporizado, CBD e THC/CBD pode ser explicada pelos níveis de ansiedade de estado e de traço na linha de base.	Tanto o THC como o THC/CBD aumentaram significativamente a ansiedade de estado auto-avaliada em comparação com o placebo. A ansiedade de estado após THC/CBD foi significativamente menor do que após THC sozinho. Quando a ansiedade de base era baixa, o CBD neutralizava completamente a ansiedade induzida pelo THC; no entanto, quando a ansiedade de base era elevada, o CBD não neutralizava a ansiedade induzida pelo THC.
BOLSONI, Lívia Maria et al.	2022	Avaliar se a administração de CBD antes de recordar o evento traumático que desencadeou a sua perturbação atenua a ansiedade em pacientes com perturbação de stress pós-traumático. Investigar se este efeito depende da natureza do evento (trauma sexual vs. não sexual).	No grupo de traumas não sexuais, as diferenças entre as medições antes e depois da recordação foram significativamente menores com o CBD do que com o placebo; isto foi válido para a ansiedade e o défice cognitivo. No entanto, no grupo de trauma sexual, as diferenças não foram significativas para ambas as medições.

Em relação ao uso de CBD com o transtorno de ansiedade relacionado ao abuso de substâncias, a tabela 3 evidencia que 20% dos artigos (2 estudos) tratam do tema. Os resultados, contudo, são divergentes, uma vez que o CBD foi eficaz no combate à ansiedade gerada por abstinência de heroína, contudo não se observou efeito ansiolítico ao se tratar da ausência de cocaína.

Em 60% das publicações (6 estudos) se observou o impacto do CBD no transtorno de ansiedade em situações que não envolvessem o abuso de outras substâncias. Exemplo disso é o estudo de (Linares et al., 2019) que constatou que o uso de 300 mg de óleo de CBD têm efeito ansiolítico quando da exposição de pacientes a falar em público. Em 20% dos artigos dessa revisão (2 estudos) também foi avaliada a relação entre CBD e THC, muito comum na cannabis inalada. Constatou-se que o THC apresenta um potencial ansiogênico e o CBD não apresenta potencial ansiolítico quando usado isoladamente. Contudo, quando juntos em uma mesma preparação, o CBD atua de forma a inibir a ansiedade gerada pelo THC.

4. Discussão:

É fato notório que a humanidade usa a cannabis há milhares de anos com finalidade farmacêutica, contudo ao longo do século XX a erva entrou em desuso com o desenvolvimento de medicamentos desenvolvidos baseados em ensaios clínicos e que tinham preparações e doses padronizadas. A descoberta do SEC na década de 1960 impulsionou o renascimento do interesse científico sobre a cannabis (Mlost et al., 2020). O crescimento exponencial do interesse pela erva ao final do século passado impulsionou não só uma gama de estudos a respeito dos fins terapêuticos da cannabis, como abriu as portas para o desenvolvimento de um novo horizonte ainda inexplorado pela indústria farmacêutica no século XXI, as preparações à base de cannabis.

De acordo com um relatório da ONU, o World Drug Report 2022, 64 países já dispõem de legislação nacional ou diretrizes que permitem o uso medicinal de preparações à base de canabinoides, com graus variados de permissividade. O relatório também demonstra a diversidade de finalidades das medicações à base de cannabis já validadas em alguns países, que podem ser desde soluções orais de THC para o tratamento da perda ponderal em pacientes com AIDS como o Dronabinol, até uma solução de CBD oral indicada para o tratamento de convulsões, como o Epidiolex. Essa multiplicidade de usos farmacêuticos se assemelha ao uso versátil da cannabis pelas populações antigas, como a chinesa, que lançava mão da erva para o tratamento de afecções como dor reumática, constipação e malária (Zuardi, 2006). Embora agora em situações diferentes, a complexidade e potencialidade farmacológica da cannabis prevalecem.

No que tange às percepções do uso de cannabis relacionadas a sexo/gênero, um estudo realizado por (Matheson & Le Foll, 2023) indicou que ambos os fatores contribuem muito para o efeito de drogas, o que inclui a maconha. Leva-se em consideração aqui, sexo como um atributo biológico do corpo e gênero como um aspecto social e cultural que se refere a uma autopercepção. O estudo em questão apontou para a existência de diferenças robustas entre sexos/gêneros. Apesar dessa distinção teórica, para o fim da pesquisa de Matheson os conceitos foram usados de forma aglutinada. Matheson aponta para o fato de que historicamente as mulheres tendem a ser mais negativas em relação ao uso e à legalização da cannabis. Contudo, a pesquisa relata que com o passar do tempo essa diferença tem diminuído e isso é atribuído às recentes mudanças em normas e papéis de gênero.

De acordo com o relatório da ONU de 2020, aproximadamente 4% da população mundial entre 15-64 anos fez uso de cannabis em 2019 e cerca de dois terços desses usuários eram homens. Consta também no relatório, em concordância com o evidenciado por Matheson, que as diferenças de gênero relacionada ao consumo de cannabis estão muito mais relacionadas a oportunidades de uso de drogas, do que efetivamente a fatores biológicos e psicológicos, de forma que os papéis ambientais e socioculturais preponderam em relação aos fatores genéticos.

Embora as evidências sobre o uso recreativo da cannabis realcem a importância da influência de fatores socioeconômicos, isso não necessariamente se refletirá da mesma maneira quando se aborda o uso medicinal do canabidiol. Apesar do estudo dos canabinoides já ter completado meio século, as pesquisas voltadas para seu uso medicinal com enfoque em recortes socioeconômicos ainda engatinham e faz-se necessário tomar como parâmetros de comparação o uso recreativo da cannabis e a análise socioeconômica do consumo não farmacológico da erva.

Estudo conduzido por Schier et al., 2012 já indicava um possível uso do CBD como droga ansiolítica. O levantamento feito a partir de estudos com animais e seres humanos destacou possíveis ações do CBD sobre transtornos de ansiedade e estresse pós-traumático, além de destacar o perfil seguro do canabinóide em comparação a outras substâncias extraídas da cannabis. Em 2022 Kwee et al. desenvolveu uma pesquisa que explorou os efeitos do CBD em pacientes com transtorno de ansiedade social e transtorno de pânico com agorafobia refratários a tratamentos anteriores, fossem eles farmacológicos ou psicológicos de ponta. A pesquisa contou com 78 participantes com idades entre 18-65 anos a quem foram administradas doses de 300 mg de CBD, via oral. Em desacordo com o que foi sugerido por Schier, o estudo de Kwee não demonstrou efeitos ansiolíticos do CBD, nem em pacientes com ansiedade social, nem aqueles com transtorno de pânico e agorafobia. No entanto, o uso de CBD em pacientes com transtornos psíquicos não levou a efeitos adversos graves, o que corrobora com a ideia de que o CBD apresenta um perfil seguro.

No que tange ao transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), em 2022 Bolsoni et al., realizou uma pesquisa sobre os efeitos do CBD em pacientes com TEPT. Trinta e três pacientes de ambos os sexos foram divididos em dois grupos que receberam respectivamente placebo e 300 mg de CBD, via oral e posteriormente foram expostos a áudios dos eventos desencadeadores do estresse. Em convergência do que foi apontado por Schier, o grupo que recebeu o CBD teve o aumento da ansiedade e o comprometimento cognitivo induzido pela recordação do estresse atenuados em comparação ao grupo que recebeu placebo.

Consoante Henson et al., 2022, além das preparações à base de CBD, também têm sido usadas com intuito terapêutico preparações à base de THC e CBD para tratar dentre outras patologias, a ansiedade. HUTTEN, Nadia RPW et al., também em 2022, avaliou por meio de um ensaio duplo cego, controlado por placebo, a capacidade ansiolítica de preparações contendo THC, CBD e THC e CBD, em 26 consumidores recreativos de cannabis com idade entre 20 e 50 anos. A via de administração foi inalatória e a ansiedade foi avaliada subjetivamente por meio do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (STAI) e objetivamente pelo Teste emocional de Stroop (EST). Os resultados do estudo de Hutten apontam que o CBD por si só não causa alterações nos níveis de ansiedade, já preparações à base de THC e THC com CBD aumentaram significativamente o estado de ansiedade autoavaliada se comparadas com o placebo, sendo a inalação com predominância de THC a mais ansiogênica dentre as testadas. Em contradição ao que aponta Henson, estudo de Hutten sugere que o CBD quando usado exclusivamente, não produz efeito ansiolítico, mas quando associado ao tetrahydrocannabinol inibe parcialmente a ansiedade induzida pelo THC. Nesse contexto, Hutten, aponta que o uso de de CBD como ansiolítico talvez se faça justificado em pacientes usuários crônicos de THC, mas não em indivíduos que não façam uso da substância de abuso.

De acordo com Skelley et al., 2020 o CBD exerce um papel importante com efeitos ansiolíticos, e embora ainda não tenha seus mecanismos completamente conhecidos, atua com segurança no sistema nervoso central humano. Um trabalho publicado em 2019, de autoria de Hurd et al., 2019, avalia a eficácia do uso do CBD com o propósito de reduzir os sintomas ansiosos de pacientes portadores de transtorno por abuso de substâncias opióides, em especial a heroína. O CBD foi administrado em doses de 400mg e 800mg para 50 pacientes entre 21 e 65 anos viciados em opióides, que em seguida foram expostos a vídeos em que pessoas fazem uso de heroína pela mesma via de administração que o paciente revelou ser de sua preferência. As medidas de desejo de opiáceos foram medidas pela escala visual analógica de desejo (EVA-C) e a ansiedade foi avaliada pela escala (EVA-A), além de também terem sido avaliados sinais vitais. Em convergência com o que Skelly veio posteriormente a concluir, a pesquisa de Hurd indica que o uso de canabidiol fez reduzir significativamente a ansiedade induzida por estímulos visuais em indivíduos abstêmios de heroína de maneira segura, uma vez que não foram registrados efeitos adversos graves na pesquisa.

Embora Oberbarnscheidt & Miller, 2020 em seu estudo tenham apontado para um possível efeito ansiogênico do CBD, as pesquisas abordadas nesta revisão divergem dessa hipótese. Apesar de seis dos nove artigos presentes no levantamento não indicarem um efeito ansiolítico do CBD, nenhum deles levanta a hipótese de que o CBD atue como fator ansiogênico. Diametralmente oposto ao que indica a pesquisa de Oberbarnscheidt & Miller, Nadia RPW apontou o CBD como possível princípio ativo a frear a ansiogênese gerada pelo uso crônico de THC e Hurd indicou que o uso de CBD pode ser uma boa alternativa para redução de ansiedade e desejo em indivíduos adictos em opiáceos. Além disso, um estudo feito por Linares et al., 2019 fez um

levantamento para avaliar o potencial ansiolítico de diferentes doses de CBD administradas via oral e concluiu que o uso do canabidiol apresenta uma dose-resposta na forma de “U invertido”, apresentando efeitos ansiolíticos com a dose de 300 mg e sem efeitos benéficos em doses de 150 e 600 mg.

Apesar de nenhum artigo desta revisão ter apontado o canabidiol como substância ansiogênica, isso não significa que não houve efeitos colaterais. Nenhum dos artigos integrantes da revisão apresentou efeitos adversos graves causados pelo CBD, contudo alguns sintomas leves e moderados se fizeram presentes. O estudo de Hurd, Meneses-Gaya et al. e Kwee et al. detectaram dores de cabeça, cansaço, náuseas e fadiga em seus participantes, todos de maneira atenuada e sem grandes repercussões.

No que diz respeito ao uso do canabidiol como terapia ao tratamento de múltiplos transtornos relacionados à ansiedade, Blessing et al., 2015 indicou que naquela época ainda se faziam necessários mais estudos aprofundados sobre o canabidiol, seus efeitos adversos e seu uso crônico terapêutico em populações clínicas relevantes. As informações acerca do uso do canabidiol em pacientes com diferentes distúrbios associados à ansiedade levantadas nessa revisão vêm a corroborar com a assertiva de Blessing et al, uma vez que o que se sabe sobre os efeitos do canabidiol nesses pacientes até aqui permanece divergente.

5. Conclusão:

A pesquisa, enfim, não conseguiu responder ao questionamento da pergunta norteadora, uma vez que os dados que se tem até o momento sobre o consumo de canabidiol por pacientes com ansiedade são inconclusivos e por vezes divergentes. Embora alguns estudos já indiquem possíveis efeitos benéficos ou maléficos do CBD pelos pacientes ansiosos, pesquisas mais aprofundadas precisam ser feitas sobre o tema.

Para que se consiga de fato compreender se o CBD se faz eficaz contra a ansiedade, são necessários estudos com populações mais abrangentes e que levem em consideração todas as vias de administração. Além disso é primordial que se considere a individualidade de cada paciente, avaliando por exemplo presença de TEPT, uso de opióide ou THC cronicamente, uma vez que isso pode impactar diretamente na resposta do indivíduo ao consumo do CBD.

Referências

- Appiah-Kusi, E., Petros, N., Wilson, R., Colizzi, M., Bossong, M. G., Valmaggia, L., Mondelli, V., McGuire, P., & Bhattacharyya, S. (2020). Effects of short-term cannabidiol treatment on response to social stress in subjects at clinical high risk of developing psychosis. *Psychopharmacology*, 237(4), 1121–1130. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05442-6>
- Blessing, E. M., Steenkamp, M. M., Manzanares, J., & Marmar, C. R. (2015). Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*, 12(4), 825–836. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0387-1>
- 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. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 44(3), 298–307. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2021-2317>
- Dias, L. L., & Santos, S. C. P. dos. (2021). Breve história da maconha no Brasil e suas relações com a moralidade na formação da República. *Revista Aedos*, 13(28), Artigo 28.
- Galvão, T. F., Pansani, T. D. S. A., & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e serviços de saúde*, 24, 335-342.
- Gutiérrez, R. (2021). Automedicação com canabidiol (CBD) e tratamentos associados no autocuidado da ansiedade em mulheres da Cidade do México: Um estudo qualitativo. *Salud Mental*, 44.
- Henson, J. D., Vitetta, L., & Hall, S. (2022). Tetrahydrocannabinol and cannabidiol medicines for chronic pain and mental health conditions. *Inflammopharmacology*, 30(4), 1167–1178. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01020-z>
- Hurd, Y. L., Spriggs, S., Alishayev, J., Winkel, G., Gurgov, K., Kudrich, C., Oprescu, A. M., & Salsitz, E. (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. *American Journal of Psychiatry*, 176(11), 911–922. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101191>
- Hutten NRPW et al. (2022). Cannabis containing equivalent concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) induces less state anxiety than THC-dominant cannabis.
- 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*, 59, 58–67. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.04.003>
- 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. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 41(1), 9–14. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-0015>
- MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 2018 Mar;49:12-19. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.004. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29307505.
- Matheson, J., & Le Foll, B. (2023). Impacts of recreational cannabis legalization on use and harms: A narrative review of sex/gender differences. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1127660. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1127660>
- Meneses-Gaya, C. D., Crippa, J. A., Hallak, J. E., Miguel, A. Q., Laranjeira, R., Bressan, R. A., Zuardi, A. W., & Lacerda, A. L. (2021). Cannabidiol for the treatment of crack-cocaine craving: An exploratory double-blind study. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 43(5), 467–476. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1416>
- Mlost, J., Bryk, M., & Starowicz, K. (2020). Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), Artigo 22. <https://doi.org/10.3390/ijms21228870>
- Oberbarnscheidt, T., & Miller, N. S. (2020). The Impact of Cannabidiol on Psychiatric and Medical Conditions. *Journal of Clinical Medicine Research*, 12(7), 393–403. <https://doi.org/10.14740/jocmr4159>

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>

Schier, A. R. de M., Ribeiro, N. P. de O., Silva, A. C. de O. e, Hallak, J. E. C., Crippa, J. A. S., Nardi, A. E., & Zuardi, A. W. (2012). Canabidiol, um componente da *Cannabis sativa*, como um ansiolítico. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 34, 104–110. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462012000500008>

Spinella, T. C., Stewart, S. H., Naugler, J., Yakovenko, I., & Barrett, S. P. (2021). Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: A randomized crossover study. *Psychopharmacology*, 238(7), 1965–1977. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05823-w>

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME & DIVISION FOR TREATY AFFAIRS. (2022). *WORLD DRUG REPORT 2022*. UNITED NATIONS.

Zuardi, A. W. (2006). History of cannabis as a medicine: A review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 28, 153–157. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>