



UNICEPLAC

CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Farmácia
Trabalho de Conclusão de Curso

PUBLICADO: 09/2023

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i1.4049>

**O USO TERAPÊUTICO DO CANNABIDIOL (CBD) EM TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E
DEPRESSÃO**

THE THERAPEUTIC USE OF CANNABIDIOL (CBD) IN ANXIETY DISORDERS AND DEPRESSION

***EL USO TERAPÉUTICO DEL CANNABIDIOL (CBD) EN LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD Y
DEPRESIÓN***

MATHEUS DA SILVA CARVALHO

Gama-DF
2023

O USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL (CBD) EM TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

MATHEUS DA SILVA CARVALHO

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Farmácia pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Alberto de Andrade Reis Mota
Coorientadora: Juliana Cardoso

Gama-DF
2023

O USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL (CBD) EM TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Farmácia pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 01 de setembro de 2023.

O USO TERAPÊUTICO DO CANNABIDIOL (CBD) EM TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

THE THERAPEUTIC USE OF CANNABIDIOL (CBD) IN ANXIETY DISORDERS AND DEPRESSION

EL USO TERAPÉUTICO DEL CANNABIDIOL (CBD) EN LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

RESUMO

O presente trabalho aborda o tema do uso terapêutico do canabidiol (CBD) no tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. Por meio de uma revisão de literatura, busca-se fornecer uma compreensão abrangente sobre o assunto, considerando o contexto histórico da planta *Cannabis*, as características do canabidiol, evidências científicas que comprovam sua eficácia e dados que deixem claro sua segurança. O objetivo do presente estudo é analisar e compreender, por meio de uma busca literária, qual os mecanismos de ação e os seus efeitos na ansiedade, que por sua vez têm impactos na depressão, definindo a partir de uma análise literária se o canabidiol é eficaz ou não no tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão. A revisão abrange estudos clínicos, meta-análises e revisões sistemáticas, fornecendo uma visão abrangente das pesquisas mais relevantes sobre o tema. Essa análise permite uma compreensão mais precisa dos benefícios e limitações do uso do CBD no tratamento desses transtornos. Por meio dessa revisão de literatura, o trabalho contribui para o entendimento do uso terapêutico do canabidiol no contexto de transtornos de ansiedade e depressão e sua segurança.

PALAVRAS-CHAVE: Endocanabinoide. Ansiedade. Ansiogênicos. CBD. THC. Canabinóides.

ABSTRACT

The present work addresses the subject of the therapeutic use of cannabidiol (CBD) in the treatment of anxiety and depression disorders. Through a literature review, we seek to provide a comprehensive understanding of the subject, considering the historical context of the Cannabis plant, the characteristics of cannabidiol, scientific evidence that proves its effectiveness and data that make its safety clear. The objective of the present study is to analyze and understand, through a literary search, the mechanism of action and its effects on anxiety, which in turn has an impact on depression, defining from a literary analysis whether cannabidiol is effective or not in the treatment of anxiety disorders and depression. The review covers clinical studies, meta-analyses and systematic reviews, providing a comprehensive overview of the most relevant research on the topic. This analysis allows for a more accurate understanding of the benefits and limitations of using CBD in the treatment of these disorders. Through this literature review, the work contributes to the understanding of the therapeutic use of cannabidiol in the context of anxiety and depression disorders and whether it is safe.

KEYWORDS: Endocannabinoid. Anxiety. Anxiogenics. CBD. THC. Cannabinoids.

RESUMEN

El presente trabajo aborda el tema del uso terapéutico del cannabidiol (CBD) en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y la depresión. A través de una revisión de la literatura, buscamos proporcionar una comprensión integral del tema, considerando el contexto histórico de la planta de Cannabis, las características del cannabidiol, la evidencia científica que demuestra su efectividad y los datos que dejan clara su seguridad. El objetivo del presente estudio es analizar y comprender, a través de una búsqueda literaria, qué mecanismos de acción y sus efectos sobre la ansiedad, que a su vez tienen impactos sobre la depresión, definiendo a partir de un análisis literario si el cannabidiol es efectivo o no en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y depresión. La revisión cubre estudios clínicos, metanálisis y revisiones sistemáticas, proporcionando una visión general completa de la investigación más relevante sobre el tema. Este análisis permite una comprensión más precisa de los beneficios y limitaciones del uso de CBD en el tratamiento de estos trastornos. A través de esta revisión de la literatura, el trabajo contribuye a la comprensión del uso terapéutico del cannabidiol en el contexto de los trastornos de ansiedad y depresión y su seguridad.

PALABRAS CLAVE: *Endocannabinoide. Ansiedad. Ansiógeno. CDB. THC. Cannabinoides.*

Graduando do Curso de Farmácia, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.
E-mail: theus_030@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

A ansiedade é uma emoção complexa que frequentemente se assemelha ao medo, diferenciando-se pelo fato de que a fonte exata do desconforto iminente pode ser ambígua e pouco clara (LARINI, 2008). Essa emoção desempenha um papel vital na vida das pessoas, preparando-as para enfrentar situações desafiadoras e reagir a estímulos potencialmente perigosos. No entanto, quando a ansiedade se torna excessiva e persistente, pode evoluir para uma gama de condições de saúde mental que afetam significativamente o bem-estar e a qualidade de vida das pessoas. Transtornos de ansiedade englobam uma série de condições crônicas que podem debilitar a capacidade de alguém lidar com o cotidiano (Kessler *et al.*, 2010).

A sintomatologia associada a esses transtornos pode variar em intensidade e manifestação, mas compartilham uma característica fundamental, que é a presença constante e avassaladora de preocupações e apreensões que impactam negativamente vários aspectos da vida pessoal, profissional e social. A ansiedade é descrita pela American Psychiatric Association (APA) como "emoção caracterizada por sentimentos de tensão, pensamentos preocupados e mudanças físicas, como aumento da pressão arterial" (American Psychiatric Association, 2013).

Já os transtornos depressivos constituem um conjunto diversificado de condições que afetam profundamente o estado emocional, cognitivo, comportamental e a autoestima de quem os possui. Essas condições podem se manifestar de diversas maneiras e apresentar uma ampla gama de sintomas, refletindo a complexidade do espectro depressivo. Compreender essas nuances é essencial para melhor abordar o diagnóstico e o tratamento adequado. Os sintomas associados aos transtornos depressivos variam em intensidade e duração, abrangendo aspectos emocionais, cognitivos e comportamentais. Embora se manifestem de maneira distinta, essas condições compartilham uma característica central: uma sensação profunda de desânimo, tristeza persistente e perda de interesse ou prazer nas atividades diárias (Zuardi *et al.*, 2009).

Pacientes com doenças depressivas passam por mudanças emocionais, cognitivas, físicas e comportamentais, como tristeza, preocupação, culpa, irritabilidade, memória prejudicada, pensamentos suicidas, de morte e perda de motivação. De acordo com medidas de classificação de depressão administradas por médicos, como a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, a gravidade dos transtornos depressivos varia de paciente para paciente, com casos moderados a graves apresentando pior prognóstico (Crippa *et al.*, 2017).

Os maiores e mais significativos problemas de saúde pública do mundo têm uma conexão direta

com a saúde mental. De acordo com Whiteford *et al.*(2015), a depressão e o suicídio são duas das vinte principais causas de anos perdidos por morte precoce ou incapacidade. Infelizmente, o tratamento é muitas vezes negligenciado, especialmente nas nações mais pobres do mundo. A eficácia relativamente baixa e a falta de especificidade das técnicas atualmente existentes, principalmente nos casos mais graves, são uma grande barreira no tratamento de doenças psiquiátricas, além da resistência em procurar ajuda profissional devido a preocupações sociais (Blumberg *et al.*, 2020).

As drogas antidepressivas e ansiolíticas são apenas duas das opções de tratamento disponíveis, mas ainda assim muitos pacientes relatam efeitos colaterais graves e uma resposta inferior à terapia convencional. Os tratamentos farmacológicos primários envolvem o uso de benzodiazepínicos e inibidores seletivos da recaptação da serotonina, embora 40 a 60 por cento dos pacientes não se sintam aliviados totalmente de seus sintomas negativos, necessitando o desenvolvimento de terapias alternativas (Bandelow *et al.*, 2008).

As taxas de comorbidade entre ansiedade e doenças depressivas são substanciais (cerca de 50%) e podem chegar a até 90% em pacientes psiquiátricos. A comorbidade piora o manejo terapêutico e, conseqüentemente, o prognóstico, aumentando a recaída e a resistência ao tratamento, além de aumentar significativamente a chance de suicídio (Gutérrez *et al.*, 2020).

Altos gastos financeiros e sociais estão associados à alta incidência de ansiedade e alto comprometimento funcional. Os brasileiros têm a maior prevalência de transtornos de ansiedade e ocupam o sexto lugar em termos de transtornos depressivos, segundo a Organização Mundial da Saúde. No Brasil, cerca de 9,3%, segundo dados divulgados pela entidade, sentem ansiedade, com isso, é fundamental a busca por novas terapias, e é aí que o Canabidiol se torna um protagonista (OMS, 2022).

Diante da complexidade e do impacto negativo que transtornos de ansiedade e depressão têm sobre a qualidade de vida das pessoas, surge a necessidade de explorar novas abordagens terapêuticas que possam oferecer alívio eficaz e seguro para essas condições. A literatura científica revela que as opções terapêuticas convencionais, incluindo medicamentos psicotrópicos, frequentemente apresentam limitações em termos de eficácia, efeitos colaterais significativos e falta de especificidade no tratamento desses transtornos. Além disso, a alta prevalência de comorbidade entre ansiedade e depressão agrava ainda mais o desafio terapêutico, afetando o manejo clínico e a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Nesse contexto, surge a seguinte indagação: Como o canabidiol (CBD), um componente ativo da *Cannabis sativa*, pode ser uma alternativa viável e menos prejudicial ao longo do tempo no tratamento de transtornos de ansiedade e depressão, considerando suas propriedades ansiolíticas e antidepressivas?

O canabidiol (CBD) é um dos principais componentes ativos da *cannabis*, juntamente com o tetrahydrocannabinol (THC). O CBD não produz os efeitos psicoativos típicos da planta e tem sido estudado por seus possíveis benefícios terapêuticos no tratamento de uma ampla variedade de doenças, incluindo ansiedade e depressão (Crippa *et al.*, 2018).

O CBD tem sido investigado como um tratamento alternativo para depressão e ansiedade. Os

efeitos ansiolíticos e antidepressivos podem ser significativos, de acordo com investigações pré-clínicas e clínicas. Pode interagir com sistemas de neurotransmissores como a serotonina, um regulador chave do humor e do comportamento, e o sistema endocanabinóide, que controla o humor e o estresse (Blessing *et al.*, 2015).

Partindo da ideia de que o CBD é uma substância ativa natural encontrada na *Cannabis sativa* com significativo potencial terapêutico, torna-se uma alternativa potencial e método menos prejudicial ao longo do tempo para o tratamento de algumas doenças psicológicas, pois contém propriedades antipsicóticas, analgésicas, sedativas, entre outras. Isso porque, conforme estudos como Da Encarnação *et al.* (2017) e Schier *et al.* (2012), o CBD pode reduzir significativamente os sintomas de ansiedade e depressão, os estudos demonstraram as propriedades ansiolíticas do CBD e, por ser derivado de fontes naturais, seu uso geralmente não produz efeitos negativos. Em vez disso, diminuiu consideravelmente os sentimentos de ansiedade, incluindo medo, euforia e tensão.

Conforme estudos apresentados por Schier *et al.* (2012), os compostos desse canabinoide têm se mostrado um aliado no tratamento dos transtornos de ansiedade e, por ser um ansiolítico natural, pode apresentar menos efeitos colaterais e reações adversas, quando comparado à terapia psicotrópica convencional. Essas descobertas apoiam a ideia de que o CBD se tornará um método alternativo aos métodos tradicionais.

A relevância deste estudo reside na busca por abordagens terapêuticas inovadoras e eficazes para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão, que afetam milhões de pessoas em todo o mundo. A incapacidade de muitos pacientes em encontrar alívio por meio das terapias convencionais ressalta a necessidade de explorar opções alternativas que possam oferecer benefícios terapêuticos significativos, minimizando os efeitos colaterais prejudiciais (Costa *et al.*, 2009).

O canabidiol (CBD) despertou interesse científico devido às suas propriedades potenciais no tratamento de transtornos mentais, incluindo ansiedade e depressão. Sua interação com sistemas de neurotransmissores e a ausência dos efeitos psicoativos normalmente associados à *cannabis* o tornam um candidato promissor para investigação clínica. No entanto, a falta de regulamentação e a variação na dosagem dos produtos que contêm CBD tornam essencial uma análise rigorosa de sua eficácia e segurança a longo prazo (Alexandre *et al.*, 2010)

Considerando a crescente demanda por opções terapêuticas mais abrangentes e os desafios associados ao tratamento de transtornos de ansiedade e depressão, este estudo visa contribuir para uma compreensão mais aprofundada do potencial terapêutico do CBD. Além disso, a análise das ramificações regulatórias e o exame da eficácia e segurança do CBD como terapia para ansiedade e depressão têm implicações práticas significativas para a comunidade médica, pacientes e formuladores de políticas de saúde (Braz *et al.*, 2012)

Ao explorar os mecanismos subjacentes, as evidências clínicas existentes e as implicações regulatórias, este estudo visa preencher lacunas no conhecimento científico atual e fornecer informações valiosas para a tomada de decisões clínicas informadas e políticas de saúde pública relacionadas ao uso de CBD no tratamento de transtornos de ansiedade e depressão (Nahler *et al.*, 2017).

2 METODOLOGIA

Nesta seção, será descrita a metodologia utilizada para conduzir pesquisas sobre o uso terapêutico do canabidiol (CBD) no tratamento de transtornos depressivos e ansiosos. Primeiramente, delinearemos os processos que compõem nossa abordagem metodológica, desde a definição dos procedimentos de coleta de dados até a apresentação e ordenação dos resultados coletados.

2.1 Definição de Técnicas para Aquisição de Dados

Inicialmente, foram determinados os métodos que me permitiram reunir dados pertinentes para o estudo. Como meu principal método de pesquisa, escolhi a revisão da literatura, procurando artigos acadêmicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais controlados sobre o uso terapêutico do CBD em transtornos de ansiedade e depressão.

2.2 Coleta de Dados

De 1º de março a 30 de agosto de 2023, foi realizada uma busca minuciosa em bases de dados eletrônicas reconhecidas como *Scielo* e *Pubmed*. Os critérios de pesquisa foram cuidadosamente escolhidos para abranger todos os estudos pertinentes. As buscas iniciais resultaram em 120 artigos, que foram verificados quanto à qualidade e relevância.

2.3 Seleção e análise de dados

Um estudo crítico minucioso foi realizado sobre os trabalhos selecionados. As principais conclusões, recomendações e descobertas de cada estudo foram anotadas e avaliadas. Quando necessário, técnicas qualitativas, análises estatísticas e meta-análises foram usadas para determinar o quanto bem o CBD funciona para tratar transtornos de depressão e ansiedade.

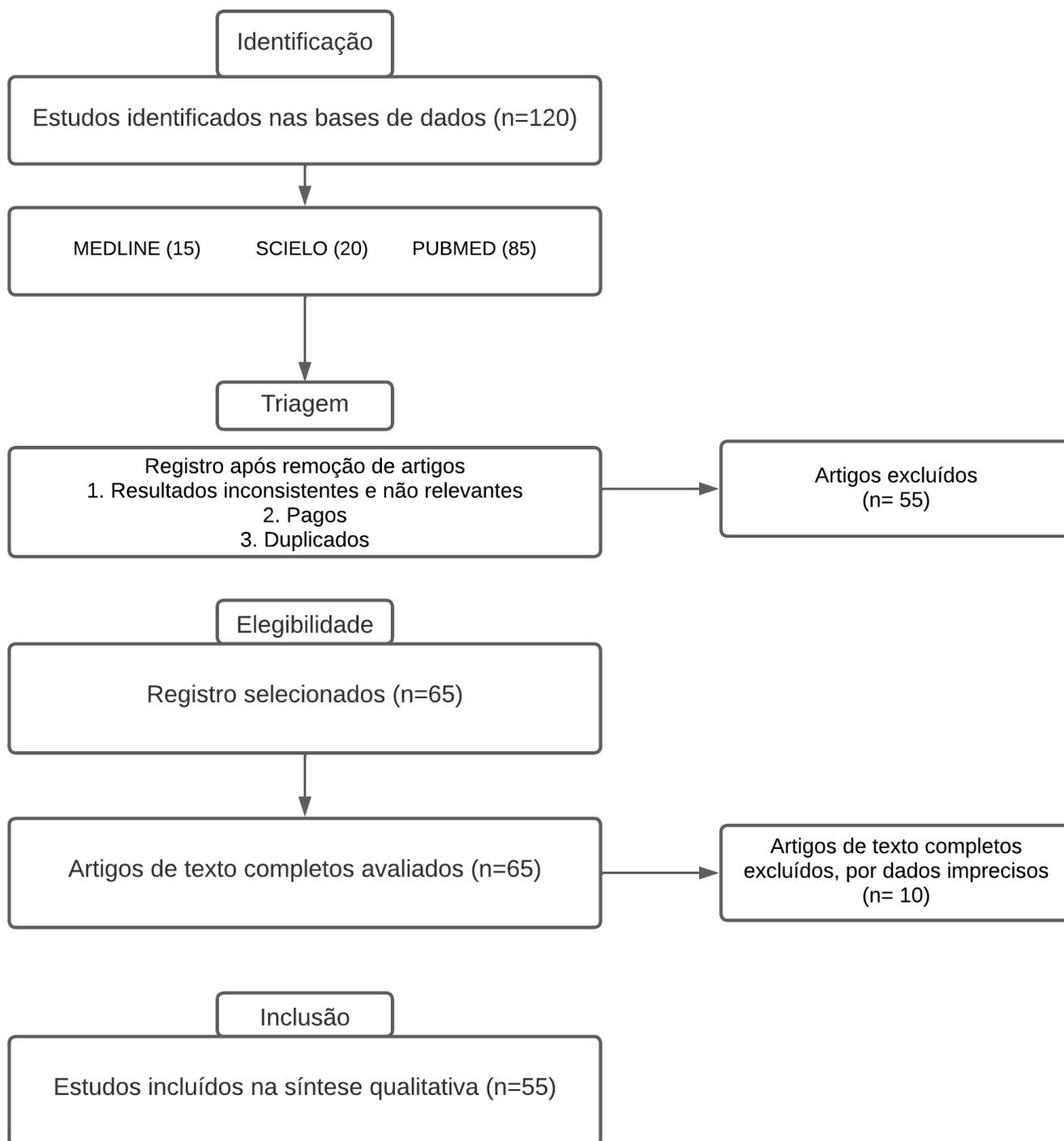
2.4 Exibição e Organização dos Resultados Coletados

Foram escolhidos os artigos pertinentes e avaliados criticamente. As principais descobertas e recomendações de cada estudo foram citadas e examinadas. Quando apropriado, métodos qualitativos, estudos estatísticos e meta-análises foram empregados para avaliar a eficácia do CBD no tratamento de depressão e transtornos de ansiedade.

2.5 Restrições de estudo

É vital estar ciente das limitações do estudo, incluindo possíveis vieses na escolha dos artigos e dependência de dados publicados. Ao analisar os resultados e chegar às conclusões, essas restrições foram levadas em consideração.

A metodologia adotada forneceu uma estrutura sólida e precisa para examinar o uso terapêutico do canabidiol no tratamento de transtornos depressivos e de ansiedade. As conclusões oferecidas neste estudo têm uma base sólida graças a um exame minucioso da literatura, análise crítica de alguns estudos selecionados e avaliação abrangente da eficácia e segurança do ativo.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sabe-se que o uso da *cannabis* em psiquiatria foi documentado mais de 1000 anos antes de Cristo, na Índia, e também pelos assírios para o tratamento de mania, depressão, histeria e como hipnótico e sedativo (Crippa; Zuardi; Hallak, 2010). Moreau de Tours, um psiquiatra francês, realizou pesquisas sobre *Cannabis sp.*, avaliando os efeitos da planta sobre si mesmo e desenvolvendo a teoria de que ela pode afetar as características de funcionamento do SNC (Pérez-Rincn, 2013).

A primeira ocorrência da atividade ansiolítica da planta foi documentada em uma publicação de 1982 que examinou a relação entre o CBD e o THC. Foram incluídos 27 voluntários com idade média de 27 anos, boa saúde e que não haviam usado *Cannabis sativa* nos últimos 15 dias. Os voluntários tomaram doses cegas de CBD, THC, THC +CBD, Diazepam e um placebo durante o teste. A pesquisa demonstrou que quando o THC foi fornecido sozinho, ele aumentou os sintomas de ansiedade enquanto os diminuiu quando o CBD estava presente, sozinho ou em combinação com o THC, os pacientes que tomaram CBD experimentaram muito menos ansiedade do que aqueles que usaram diazepam ou placebo, por exemplo. Esse efeito parece estar relacionado à forma como o canabidiol afeta os receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} (Neves *et al.*, 2020).

No artigo "Uso do canabidiol como ansiolítico" de Moreira *et al.*, (2015), os autores identificam o CBD, que compõe 40% da planta, como o principal componente não psicoativo da *Cannabis sativa*. Ao reduzir alguns dos efeitos psicotrópicos do THC, é mais provável que o canabidiol tenha efeitos ansiolíticos e antipsicóticos. Dado que o CBD é um canabinóide não psicoativo, os autores concluem que pode ser um poderoso aliado no tratamento da ansiedade e pode até se tornar um medicamento de ponta.

O artigo "Estudo teórico do canabidiol para combater a ansiedade "de Da Encarnação *et al.* (2017), apresenta também evidências que apoiam a eficácia do CBD no tratamento da ansiedade. Para identificar as áreas problemáticas no processo de ação do CBD e sua relação com a ansiedade, este estudo utilizou pacientes que tomaram cápsulas de CBD puro contendo 400 mg durante a pesquisa e que foram colocados em situações desconfortáveis. Os níveis de ansiedade dos pacientes foram rastreados ao longo do estudo e foi descoberto por meio de pesquisas que o CBD demonstrou uma redução nos sintomas de ansiedade. Em sua conclusão, os autores afirmam que, apesar do uso de compostos de *Cannabis sativa* ainda ser ilegal e/ou restrito, o CBD pode ser um poderoso aliado no tratamento da ansiedade e pode eventualmente substituir outros medicamentos como tratamento padrão.

Desde o final da década de 1980, vários modelos animais foram usados para estudar os potenciais efeitos ansiolíticos e depressivos do CBD. Apesar dos resultados iniciais conflitantes, estudos posteriores de dose-resposta demonstraram que o CBD causou um efeito do tipo ansiolítico que seguiu uma curva em forma de U invertido e foi benéfico em doses intermediárias, mas não em doses baixas ou altas. Ao ativar o 5-receptor HT 1A e prevenir a estimulação do eixo hipotálamo-

hipófise-adrenal (HPA), o CBD também reduziu as respostas fisiológicas e comportamentais a condições estressantes, incluindo estresse por contenção, respostas cardiovasculares e ansiogênicas (Gutiérrez *et al*, 2020).

Outros resultados de investigações utilizando o conflito de Vogel e os testes de afundamento de bola de gude revelaram que o CBD diminuiu comportamentos nervosos e compulsivos, respectivamente. É interessante notar que esses efeitos parecem ser mediados pelo receptor canabinoide CB1 (CB1R), não pelo receptor 5-HT1A. Ao alterar a expressão de c-Fos em regiões específicas do cérebro (núcleo pré-óptico medial e substância cinzenta periaquedutal lateral), a administração de CBD também eliminou o comportamento do tipo ansiedade, hipertermia e hiperlocomoção causada pelo tetrahydrocannabinol (THC). Por outro lado, a ansiedade induzida pela administração repetida de THC não foi afetada pelo CBD (Gutiérrez *et al*, 2020).

O receptor canabinoide CB1 foi encontrado no sistema nervoso central como resultado de pesquisas sobre os possíveis mecanismos de ação do THC (Da Costa *et al.*, 2014). Após a identificação desse receptor, também foi identificada a anandamida, o primeiro ligante endógeno capaz de ativar os receptores canabinoídes. O receptor CB2 foi encontrado pouco tempo depois do receptor CB1 (FONSECA *et al.*, 2013) e é um segundo receptor. O cérebro contém esses endocanabinoídes, que têm afinidade por receptores denominados CB1 e CB2, que se encontram no sistema nervoso central e outro no sistema nervoso periférico, respectivamente. Após serem ingeridos no organismo, os compostos canabinoídes se ligam a esses receptores endocanabinoídes para proporcionar sua ação ansiolítica (MOREIRA, *etal.*, 2015).

A ativação de CB1R produz efeitos ansiolíticos em vários modelos de medo incondicionado, relevantes para múltiplos domínios de sintomas de transtorno de ansiedade. (Blessing *et al*, 2017). Embora o CBD tenha baixa afinidade para o CB1R, ele funciona como um agonista indireto, potencialmente via aumento da atividade constitucional do CB1R ou via aumento da AEA por meio da inibição da FAAH. Sobre o temor condicionado, o impacto da estimulação do CB1R é intrincado: a ativação do receptor CB1A pode amplificar ou diminuir a manifestação do receio, variando de acordo com a região cerebral e o agonista eCB; contudo, a ativação do CB1R intensifica a supressão do medo e tem a capacidade de impedir a sua reconsolidação (McPartland, 2015).

O CBD funciona como um ativador de TRPV1 em concentrações elevadas, podendo influenciar na desativação do AEA. Ademais, a proporção entre os efeitos ansiolíticos e ansiogênicos dos ativadores CB1R também é influenciada por elementos dinâmicos, tais como agentes estressores presentes no meio ambiente. O sistema é constituído, principalmente, pelos receptores canabinoídes CB1 e CB2, bem como por agonistas endógenos, tais como endocanabinoídes (ECs) anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), além das proteínas encarregadas de sua captação, síntese e degradação. Os receptores canabinoídes são conectados a uma proteína Gi/o e, quando ativados, aumentam o influxo de células K⁺, resultando na hiperpolarização da membrana. Em consequência, há redução na liberação do neurotransmissor do terminal pré-sináptico, o que caracteriza os ECs como

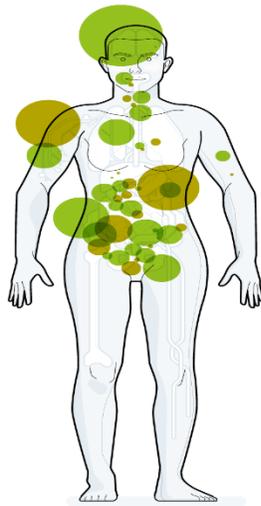
mensageiros retrógrados (Javornick *et al*, 2018)

Compreender os efeitos do CBD requer uma compreensão das intrincadas interações entre os receptores canabinóides e o sistema nervoso, com isso, logo abaixo na *Figura 1*, é possível observar como são as atividades dos receptores CB1 e CB2 no organismo. O controle da resposta de medo e ansiedade é muito auxiliado pela modificação desses receptores. Embora o CBD tenha uma afinidade muito modesta pelo CB1R, sua capacidade de operar como um agonista indireto demonstra como ele pode afetar a atividade do sistema endocanabinoide. Dependendo de fatores que incluem a região cerebral afetada e a presença de agonistas endocanabinóides, a ativação do CB1 R pode reduzir ou aumentar o efeito do medo condicionado (Smith *et al*, 2019).

Figura 1 - Atividade dos receptores CB1 e CB2 no organismo humano

O sistema endocanabinoide

Os principais receptores interagem com moléculas produzidas pelo organismo e pela planta: THC ativa ambos, CBD pode ser antagonista



CB1

Os receptores do tipo CB1 são mais abundantes no Sistema Nervoso Central, com presença significativa nas células de gordura e nos pulmões (*círculos maiores*). Pesquisas já detectaram um papel importante na regulação emocional e do apetite, na atividade e coordenação motoras, na percepção de dor, no raciocínio, na memória de curto prazo e na produção de células imunes

CB2

Os receptores do tipo CB2 estão principalmente em órgãos periféricos e associados ao sistema imunológico. Os círculos maiores evidenciam sua abundância nos linfonodos, no baço e no sistema gastrointestinal



Os tamanhos dos círculos refletem a expressão gênica ligada a cada receptor nos diferentes órgãos e sistemas

FONTE: RENATO FILEV / UNIFESP, DADOS NCBI GENE

Fonte: RENATO FILEV, 2020.

<https://revistapesquisa.fapesp.br/medicamento-que-vem-da-cannabis/>

Um dos primeiros estudos a evidenciar as propriedades antidepressivas do CBD investigou sua capacidade de prevenir as consequências comportamentais e autonômicas do estresse inevitável. Ratos foram submetidos a uma contenção de 60 minutos, o que elevou sua frequência cardíaca e pressão arterial, gerando respostas 24 ansiogênicas quando expostos ao labirinto em cruz elevado 24 horas depois. O CBD foi injetado 30 minutos antes do estresse, nas doses de 1, 10 ou 20 mg/kg. As doses de 10 e 20 mg/kg atenuaram as alterações autonômicas, enquanto que a dose de 10 mg/kg também impediu o efeito ansiogênico tardio do estresse (Campos *et al.*, 2013).

Não houve mudanças na atividade motora ou nos parâmetros cardiovasculares basais, excluindo possíveis fatores de confusão. Efeitos semelhantes foram observados após a administração intracisterna magna do CBD, sugerindo, portanto, que esses efeitos são mediados centralmente

(Campos *et al.*, 2013).

Quando se trata dos efeitos do CBD em modelos de transtornos neuropsiquiátricos, as administrações periféricas de CBD mostraram atenuar as respostas autonômicas agudas causadas pelo estresse, bem como induzir efeitos ansiolíticos e panicolíticos após a injeção intradorsal na substância cinzenta periaquedutal, que ativou os receptores 5HT1A. Esse mesmo mecanismo dependente do receptor 5HT1A foi observado após injeções de CBD no córtex pré-frontal e núcleo leito da estria terminal (Campos *et al.*, 2018).

Além disso, tanto as administrações periféricas agudas quanto as crônicas de CBD foram capazes de induzir efeitos semelhantes aos antidepressivos por meio da ativação dos receptores 5HT1A. A forma como os canabinoides são manipulados está envolvida na transformação farmacocinética dessas substâncias, incluindo o tempo de absorção, a duração da ação e o tempo de excreção do composto (Campos *et al.*, 2018).

Os efeitos do CBD envolvem a facilitação da neurotransmissão mediada por 5-HT1A, potencialização da neurotransmissão mediada pela anandamida e ativação dos canais TRPV1. Os efeitos ansiolíticos e antidepressivos imediatos parecem depender principalmente da promoção da transmissão de sinais mediada por 5-HT1A em regiões cerebrais importantes para reações de defesa, tais como a região cinza periaquedutal dorsal, o núcleo da estria terminal e o córtex pré-frontal medial (Iffland *et al.*, 2017).

Os efeitos imediatos do CBD são claramente influenciados pela promoção da transmissão neural facilitada pelo receptor 5HT1A de serotonina em regiões associadas à proteção. O receptor 5-HT 1A (5-HT 1A R) é um objetivo ansiolítico estabelecido. Em estudos pré-clínicos, os agonistas 5-HT 1A R são ansiolíticos em modelos animais de ansiedade geral, previnem os efeitos indesejáveis do estresse e aumentam a extinção do medo. Ambos os 5-HT 1A Rs pré e pós-sinápticos são conectados a muitos membros da família de proteínas G *i/o*. Eles são encontrados em neurônios serotoninérgicos no núcleo da rafe, onde exercem uma função autoinibitória, e em várias outras áreas cerebrais envolvidas no medo e na ansiedade (Iffland *et al.*, 2017).

Os mecanismos subjacentes aos efeitos ansiolíticos da ativação de 5-HT 1A R são complexos, variando entre ambas as regiões cerebrais e locus pré versus pós-sináptico, e não estão totalmente estabelecidos (Iffland *et al.*, 2017).

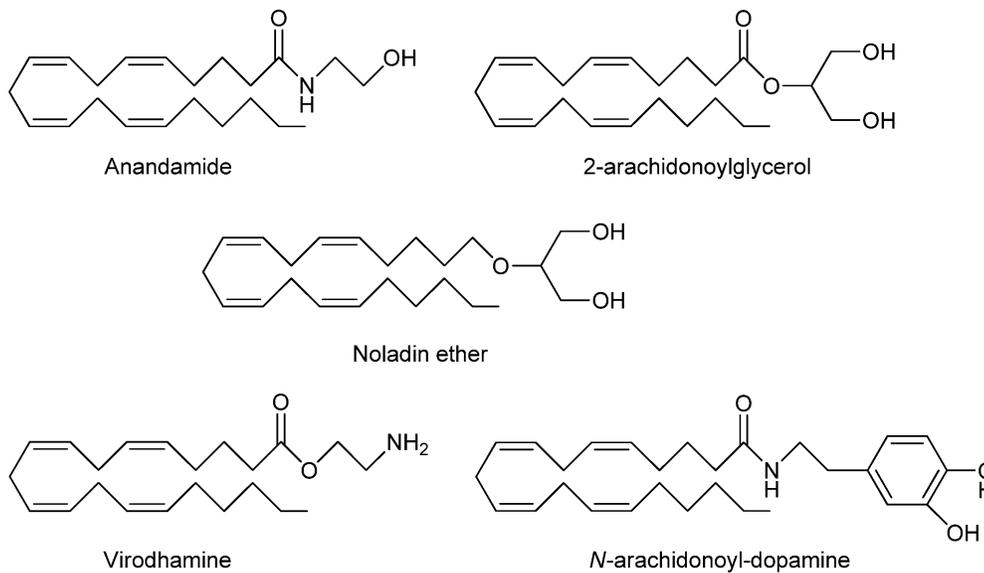
Embora os estudos *in vitro* sugiram que o CBD atue como um agonista direto de 5-HT 1A R, os estudos *in vivo* são mais coerentes com o CBD atuando como um modulador alostérico ou facilitador da sinalização 5-HT 1A. A inibição do receptor CB1, mas não do receptor 5-HT1A, foi capaz de impedir os efeitos do CBD na extinção e na reconsolidação da memória, indicando que a interferência do CBD em memórias aversivas envolve mecanismos mediados pelo sistema endocanabinoide (eCB). Tais resultados corroboram com a conhecida facilitação da extinção pela ação de canabinoides endógenos, o que sugere que o CBD interfere nas memórias aversivas ao potencializar os efeitos dos eCB (Moresco, 2021).

O sistema endocanabinóide está definitivamente envolvido no controle da ansiedade, e sua desregulação pode resultar em transtornos de ansiedade, de acordo com uma série de estudos. Para tratar essas doenças, a modificação farmacológica que melhora sua sinalização tem sido sugerida como alvo (Hill *et al.*, 2012). Os medicamentos propostos incluem THC e CBD. O sistema se trata um complexo sistema de sinalização celular presente em muitos tecidos do corpo humano e de outros animais. É composto por uma série de receptores, ligantes endógenos (conhecidos como endocanabinoides) e enzimas envolvidas na síntese e degradação desses ligantes (Fernández-Ruiz, 2009).

Os receptores canabinoides são encontrados em todo o corpo, incluindo no cérebro, no sistema nervoso periférico, nos órgãos reprodutivos, no trato gastrointestinal e no sistema imunológico. O sistema tem uma ampla gama de funções, incluindo o controle da dor, da inflamação, do apetite, do humor, do sono e da memória, entre outros processos fisiológicos. Ele também está envolvido em várias doenças e condições médicas, incluindo a epilepsia, a esquizofrenia, a dor crônica, a ansiedade e a depressão, entre outras (Fernández-Ruiz, 2009).

A influência do sistema endocanabinoide na regulação da ansiedade é inegável, sendo comprovada por uma série de estudos que destacam sua importância no contexto de transtornos de ansiedade. A desregulação desse sistema pode desencadear condições patológicas, tornando-o alvo de modificações farmacológicas para aprimorar sua sinalização. A contínua exploração das interações e mecanismos do sistema endocanabinoide não apenas aprofunda nossa compreensão da fisiologia, mas também oferece promissoras perspectivas para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes no tratamento de distúrbios de ansiedade e outras condições médicas, como sugerido por Hill *et al.* (2012).

Figura 2 - Estrutura molecular dos endocanabinoides



Fonte: Katona et al, 2012.

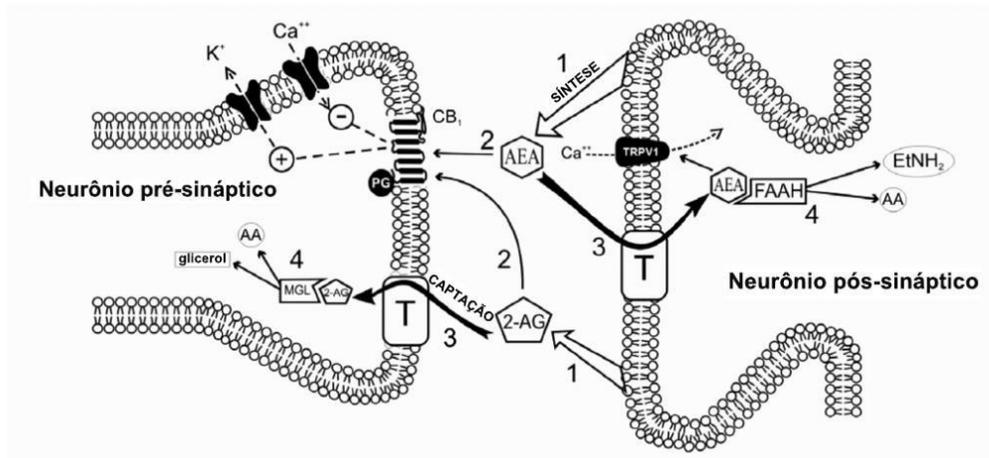
A forma principal pela qual os endocanabinoides (*Figura 2*) regulam a atividade sináptica é através da sinalização retroativa, na qual os endocanabinoides originados da polarização do neurônio pos-sináptico ativam os receptores CB1 pré-sinápticos, resultando na restrição da emissão do neurotransmissor. Diversos desses compostos canabinoides têm mostrado induzir neuroproteção por meio da atuação nos receptores CB1 e/ou CB2. Embora muitos estudos *in vitro* sugiram que o CBD tenha uma baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2, alguns dos efeitos da droga parecem envolver esses receptores, possivelmente por meio de uma ação *in vivo* como antagonista/agonista inverso nos receptores canabinoides ou por um aumento indireto dos níveis de anandamida, inibindo o metabolismo/absorção dessa substância. O agonista inverso do receptor CB1 AM251, por exemplo, bloqueou os efeitos do CBD na extinção e na reconstrução do medo condicionado (Fernández-Ruiz, 2009).

O mecanismo endocanabinoide (eCB) controla variadas funções fisiológicas, incluindo equilíbrio energético calórico e resposta imunológica. O eCB também é fundamental na regulação do comportamento emocional, sendo crucial para as formas de plasticidade sináptica que determinam o aprendizado e a reação a eventos emocionalmente intensos, especialmente altamente desagradáveis. A estimulação dos receptores CB1 produz efeitos ansiolíticos em diversos modelos de medo incondicional, relevantes para múltiplos domínios de sintomas de transtorno de ansiedade. (Ruehle *et al*, 2012).

O mecanismo endocanabinoide (eCB) transcende a regulação de funções fisiológicas básicas, estendendo-se ao equilíbrio energético calórico e à resposta imunológica, demonstrando sua abrangente influência no organismo. Além disso, esse sistema desempenha um papel primordial na orquestração do comportamento emocional, desencadeando formas de plasticidade sináptica que

moldam o aprendizado e a reação a eventos emocionalmente carregados, especialmente aqueles de natureza intensamente aversiva (Fernández-Ruiz, 2009).

Figura 3 - Modo de ação dos endocanabinoides



Fonte: SAITO *et al*, 2010

A *Figura 3* apresenta uma representação visual do sistema endocanabinoide e sua interação com os neurônios pré e pós-sinápticos. O sistema desempenha um papel crucial na modulação da transmissão sináptica e na regulação do equilíbrio neuroquímico (Saito *et al*, 2010).

Na figura, é possível observar como os neurotransmissores endocanabinoides se ligam aos receptores canabinoides localizados tanto nos neurônios pré-sinápticos quanto nos neurônios pós-sinápticos. Essa interação influencia a liberação de neurotransmissores convencionais e tem implicações significativas na plasticidade sináptica e na comunicação neural. Adaptado de Saito *et al*, 2010.

Em um estudo randomizado duplo-cego, voluntários com insônia dormiram consideravelmente mais horas quando receberam 160 mg de CBD, a sedação e o sono foram afetados de maneira significativa. As propriedades antidepressivas e estabilizadoras do humor do CBD são especialmente notáveis. A modificação que o CBD poderia causar nos receptores 5HT1A estaria relacionada ao efeito depressivo. Foi demonstrado que baixas doses de 9-THC podem reduzir a interação social em ratos, o que pode ser revertido pelo CBD (20mg/kg). Recentemente, foi comprovado em camundongos que o uso prolongado de CBD também teve efeitos ansiolíticos (Crippa; Zuardi; Hallak, 2010).

Enquanto o CBD interage com os receptores 5HT1A e essa interação parece estar envolvida em sua ação ansiolítica, seus efeitos ansiolíticos não parecem ser mediados por receptores benzodiazepínicos. A coleção desses estudos em animais demonstra, portanto, que o CBD tem propriedades ansiolíticas em baixas dosagens (Crippa; Zuardi; Hallak, 2010).

Voluntários saudáveis que participaram de um estudo com canabidiol foram expostos a uma simulação de fala em público (SFP), na qual o sujeito falava em frente a uma câmera por um curto

período de tempo. Os dados foram coletados por meio de uma escala de autoavaliação, bem como frequência cardíaca, pressão arterial e outros indicadores de ansiedade. Canabidiol 300 mg foi avaliado em comparação com placebo, diazepam 10 mg e ipsapirona 5 mg. Em linha com os outros dois ansiolíticos, o CBD também reduziu a ansiedade (Crippa; Zuardi; Hallak, 2010).

Um estudo *in vitro* mostrou que o CBD também pode atuar nos receptores D2 da dopamina, inibindo a ligação da dopamina no tecido estriado de rato homogeneizado. Notavelmente, a modulação da atividade dopaminérgica pelo CBD parece ser específica da região cerebral, uma vez que sua administração a pacientes com psicose e doença de Parkinson modulou sintomas psicóticos sem piorar a atividade motora (Gutiérrez *et al*, 2020).

Assim, a modulação seletiva do sistema dopaminérgico no estriado possibilita um efeito antipsicótico sem efeitos colaterais extrapiramidais. Além disso, estudos pré-clínicos e clínicos mostraram que, ao contrário dos antipsicóticos típicos, o CBD não aumenta a prolactina plasmática, adicionando mais evidências para apoiar seu bom perfil de segurança (Gutiérrez *et al*, 2020).

Um outro estudo disponível no artigo "Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors", o canabidiol, apresenta propriedades ansiolíticas em muitos testes comportamentais, e seus explorados. Para avaliar o mecanismo de ação do CBD, foram realizados testes comportamentais e neuroquímicos em ratos com bulbectomia olfatória após a administração aguda e crônica do composto (Linger *et al.*, 2016).

Os resultados obtidos demonstraram que o CBD exerce efeitos antidepressivos rápidos e mantidos, além de aumentar significativamente os níveis de serotonina e glutamato. O aumento da neurotransmissão cortical 5-HT/glutamato e o efeito antidepressivo foram dependentes do receptor 5-HT 1A, conforme evidenciado pelo bloqueio dos efeitos após sua inibição farmacológica. Dessa forma, concluiu-se que o CBD pode representar um novo medicamento antidepressivo rápido e eficaz (Linger *et al.*, 2016).

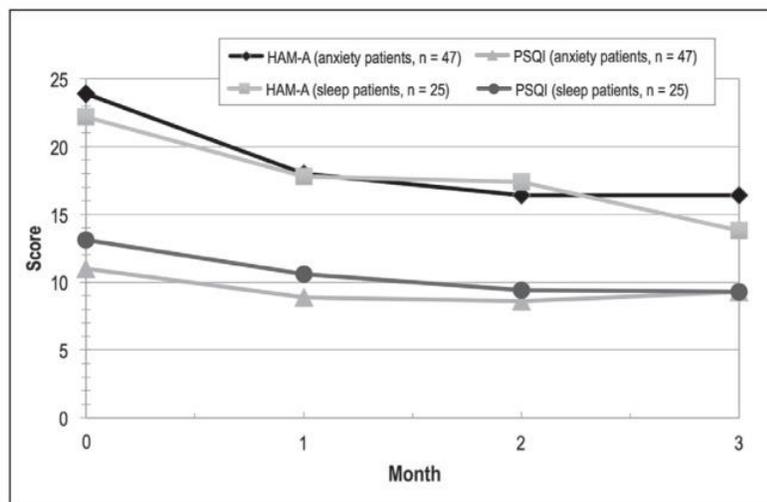
Os resultados do artigo acima apontam que o canabidiol exerce ações rápidas do tipo antidepressivo em camundongos bulbectomizados; Aumenta os níveis de 5-HT e glutamato no córtex pré-frontal; O receptor 5-HT1A medeia os efeitos do tipo antidepressivo induzidos pelo CBD e o aumento induzido por canabidiol dos níveis de 5-HT/glutamato (Campos *et al*, 2015).

Em seu artigo "Canabidiol: From an Inactive Cannabinoid to a Drug with a Broad Spectrum of Action" publicado em 2008, Zuardi traça o crescimento histórico da pesquisa de canabidiol desde seus primeiros dias, quando se pensava ser uma substância sem valor terapêutico. Em sua conclusão, o autor faz uma contribuição significativa para o campo de pesquisa do canabidiol ao descrevê-lo como um composto com uma variedade de efeitos farmacológicos e terapêuticos. Ele também enfatiza a necessidade de mais pesquisas para compreender completamente os vários mecanismos pelos quais os efeitos terapêuticos do CBD funcionam (Zuardi *et al*, 2008).

Estudos em camundongos e ratos mostraram que os efeitos ansiolíticos do canabidiol foram eficazes quando foram utilizadas doses de 20 mg/kg. Os receptores de benzodiazepínicos não

medeiam essas ações. Segundo Crippa, Zuardi e Hallak (2010), essa interação com o receptor -5-HT1A pode estar ligada às suas propriedades ansiolíticas. Um estudo em pessoas saudáveis com CBD (oral, inalatório ou intravenoso) em um procedimento realizado por simulação de falar em público (SFP) para destacar os potenciais efeitos terapêuticos em comparação com canabidiol (300 mg), placebo e dois ansiolíticos, ipsapirona (5 mg) e diazepam (10 mg), em um projeto duplo-cego, relatou que tanto o canabidiol (CBD) quanto dois ansiolíticos reduziram a ansiedade induzida por falar em público (SFP) sem efeitos colaterais significativos (Crippa; Zuardi; Hallak, 2010).

Figura 4 - Escores médios de ansiedade e sono para adultos em tratamento com canabidiol



Fonte: Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S., 2019

A *Figura 4* ilustra os resultados dos escores médios de ansiedade e sono em adultos submetidos a um tratamento com canabidiol. Esses escores foram avaliados utilizando escalas validadas de avaliação de ansiedade e qualidade do sono. Os escores médios mostraram uma tendência constante de declínio desde o início do tratamento. Isso sugere que o canabidiol pode ter um efeito ansiolítico progressivo ao longo do tempo.

A figura revela também que os escores médios de qualidade do sono melhoraram de maneira gradual durante o curso do tratamento com canabidiol. Essa melhora nos escores de sono sugere que o canabidiol pode desempenhar um papel no tratamento de distúrbios relacionados ao sono.

Enquanto Zuardi e Karniolet al. verificaram que o CBD (10 mg/kg) foi capaz de reduzir as respostas emocionais condicionadas em ratos, Silveira Filho e Tufik não encontraram efeitos do CBD (100 mg/kg) no teste de conflito de Geller-Seifter, considerado, na época, o método padrão entre os modelos animais de ansiedade. Esses resultados aparentemente conflitantes foram explicados por Guimarães et al. utilizando um teste sensível a drogas ansiolíticas recém-introduzido, o labirinto em cruz elevado (EPM). Ao usar este modelo e cobrir uma curva dose-resposta completa, eles mostraram que em ratos o CBD exibe efeitos do tipo ansiolítico em doses mais baixas (2,5-10 mg/kg) que desaparecem completamente em doses mais elevadas. Essa curva dose-resposta em forma de sino foi

recentemente corroborada em humanos testados em um modelo clínico de ansiedade experimental (Silveira *et al*, 2012).

Quadro 1 - Levantamento bibliográfico de estudos experimentais em humanos com canabinoides exógenos (CBD e THC), de 1982 a 2019 (ZANELLATI, 2021)

Canabinoide	Dose	Modelo experimental	Objetivo	Conclusão
CBD	300 mg	38 pacientes saudáveis	Examinar efeitos em pessoas sujeitas a falar em público	Diminuição da ansiedade pós-estresse
CBD	400 mg	16 pacientes saudáveis	Examinar se o CBD afeta atividade neural que mediam ansiedade	Uma única dose reduziu a ansiedade, sugerindo o efeito ansiolítico do CBD
CBD	400 mg	10 homens com TAG	Examinar as baseneurofisiológicas dos efeitos do CBD	Diminuição da ansiedade e facilitação da habituação de ansiedade antecipatória na fobia social
CBD	600 mg	24 pacientes com ansiedade e 12 pacientes saudáveis	Examinar os efeitos subjetivos e fisiológicos de testes nos pacientes com TAG tratados com CBD	Diminuição da ansiedade, diminuição do déficit cognitivo e da dificuldade de fala, inibição da fobia social
CBD e THC	10mg(THC) 600mg(CBD)	12 pacientes saudáveis	Examinar os efeitos do THC e CBD na funcionalidade cerebral durante o processamento emocional	THC gerou ansiogênicos, CBD reduz a excitação autonômica e a ansiedade subjetiva
CBD e THC	(0,5mg/kg) THC (1 mg/kg) CBD	9 pacientes saudáveis	Examinar se o CBD é capaz de diminuir a ansiedade gerada pelo THC em condições normais	CBD foi capaz de reduzir os efeitos do THC, THC teve efeito ansiogênico

Acima, representado no *Quadro 1*, há um levantamento bibliográfico abrangente de estudos experimentais em seres humanos que investigaram o uso de canabinoides exógenos, como CBD e THC, durante o período de 1982 a 2019. Este levantamento foi conduzido por Zanellati em 2021 e constitui uma compilação valiosa de estudos que exploram os efeitos dessas substâncias em um contexto experimental.

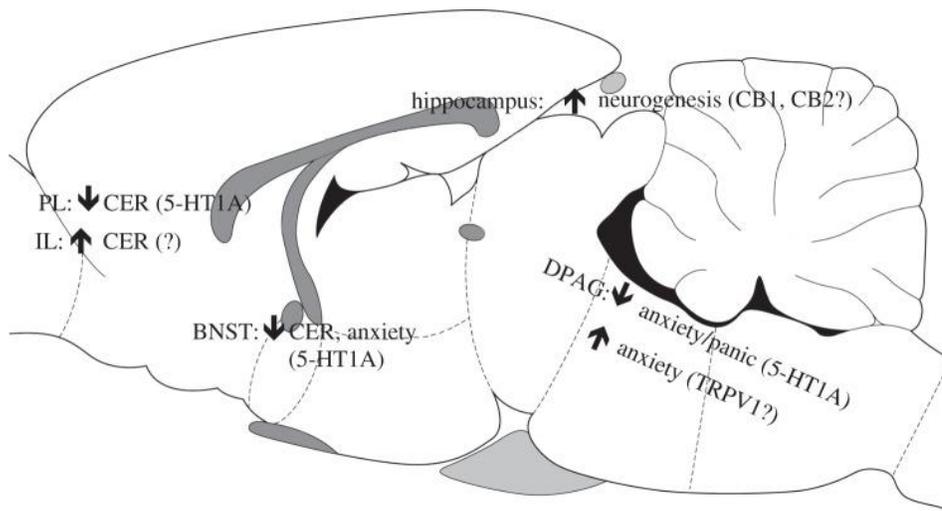
No quadro, é nitido que em todos os testes e estudos foram observados resultados positivos e animadores quanto ao efeito do canabidiol no tratamento de ansiedade e depressão.

À luz das descobertas do estudo, pesquisas adicionais foram realizadas para verificar se indivíduos saudáveis podem ter efeitos ansiolíticos quando expostos a ambientes de falar em público. O estudo incluiu um total de 36 participantes, dos quais 24 eram portadores de SAD cujos resultados foram comparados com os de 12 adultos saudáveis (grupo de controle). Os 12 participantes saudáveis restantes não receberam nada, enquanto a outra metade dos membros do SAD recebeu dosagens de 600 mg de CBD. De acordo com os resultados, embora o grupo que recebeu a dose de CBD tenha observado uma diminuição significativa na ansiedade em relação ao grupo saudável, o grupo SAD que recebeu a dose de placebo experimentou um aumento significativo na ansiedade (Moreira *et al*, 2015).

Os resultados dessas pesquisas, apresentados pelos autores, demonstraram que uma única dose de CBD pode diminuir os sintomas associados ao SAD, reduzindo a ansiedade de falar em público. Os autores classificam o CBD como um medicamento inovador para o tratamento da ansiedade com base nos resultados dos ensaios e, por não ser um produto químico não psicoativo, acaba sendo uma droga mais segura (Moreira *et al*, 2015).

Investigações de neuroimagem indicam também que o canabidiol modifica a atividade de áreas cerebrais associadas ao controle do procedimento emocional. Diminui a oxigenação sanguínea na amígdala e no córtex cingulado anterior e posterior em pessoas expostas a faces de terror, prejudica a conectividade entre as áreas préfrontal e subcortical e reduz a excitação do conjunto amígdala-hipocampo esquerdo e giro cingulado posterior esquerdo (Campos *et al.*, 2012).

Figura 5 - Regiões cerebrais onde o CBD age



Fonte: Campos *et al*, 2012

A Figura 5, intitulada "Regiões cerebrais onde o CBD age" (Campos *et al.*, 2012), oferece uma visão detalhada das áreas específicas do cérebro que são alvo da ação do canabidiol (CBD). O estudo realizado por Campos e colaboradores, em 2012, trouxe uma contribuição significativa para a

compreensão dos efeitos neurofarmacológicos do CBD.

No artigo “Crippa *et al.* (2010) Therapeutic use of cannabinoids in psychiatry”, os autores fornecem pesquisas que colocam não só o canabidiol, mas também outros canabinóides, com alta promessa terapêutica no tratamento de inúmeras doenças como ansiedade, depressão, epilepsia e outras condições. Além disso, os canabinóides, e particularmente o CBD, em breve se tornarão um aliado no tratamento de vários transtornos psiquiátricos e podem até se tornar o medicamento fundamental para o controle dessas doenças, como resultado do atual aumento da pesquisa e desenvolvimento da medicina terapêutica. Ao contrário de outros canabinóides, o CBD se destaca por não ter efeitos eufóricos e apresentar baixa incidência de efeitos colaterais negativos, além do que ele também tem um amplo espectro de benefícios farmacológicos.

Em um estudo controlado randomizado multicêntrico, o CBD melhorou significativamente os sintomas psicóticos positivos (PANSS). Houve também uma tendência a aumentar o desempenho cognitivo (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) e o funcionamento geral (Global Assessment of Functioning, GAF). A administração de CBD não alterou as concentrações plasmáticas de prolactina, os escores da Escala Simpson Angus, o peso, a circunferência da cintura, a função hepática, os marcadores inflamatórios ou os níveis de colesterol HDL, efeitos nocivos comuns dos medicamentos antipsicóticos atuais. A prevalência de eventos adversos foi semelhante em pacientes tratados com CBD e placebo, embora houvesse uma alta proporção de eventos gastrointestinais leves no grupo tratado com CBD (Mcguire *et al.*, 2018).

Revisões de estudos conduzidos por Schier *et al.* (2012) defendem a ideia de que o CBD é uma droga com potencial ansiolítico significativo. Por ser um fármaco sem efeitos psicotomiméticos, não afeta as funções cognitivas, tornando-se um fármaco com perfil de segurança adequado, boa tolerabilidade, bons resultados em testes em humanos e amplo espectro de ações farmacológicas que podem ser utilizadas na prática clínica.

Outro artigo que garante segurança no uso do ativo é o estudo de Pedrazzi *et al.*, 2014 sobre o “perfil antipsicótico do canabidiol”, que destaca os benefícios do uso terapêutico do CBD, tanto na prática clínica quanto em pesquisas *in vivo* e *in vitro*, demonstrando uma ótima característica com baixa toxicidade e efeitos colaterais.

4 INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS E SEGURANÇA DO CANABIDIOL (CBD): CONSIDERAÇÕES PARA UM USO TERAPÊUTICO SEGURO E EFETIVO

Embora geralmente seja considerado seguro, o CBD pode interagir com outros medicamentos, afetando sua eficácia e segurança. É importante entender como essas interações ocorrem e quais são os medicamentos que podem ser afetados para garantir um tratamento adequado e evitar riscos para a saúde (Devinsky *et al.*, 2017).

A substância (CBD) é processada, entre outros, por meio da enzima CYP3A4. Vários remédios, tais como fluconazol, voriconazol, lopinavir e azitromicina inibem essa enzima, o que resulta em uma decomposição mais lenta do CBD e, portanto, pode aumentar as suas doses farmacologicamente ativas,

por um período mais prolongado (Huestis, 2020).

Em contrapartida, primidona, rifabutina, oxcarbazepina e fosfenitoína induzem a atividade do CYP3A4, o que diminui a disponibilidade biológica do CBD. Cerca de 60% dos medicamentos prescritos clinicamente são processados por meio da CYP3A4. Quando a enzima CYP3A4 é inibida, a decomposição do CBD é mais lenta, o que pode aumentar os seus níveis ativos no organismo por um período mais prolongado. Isso pode ser perigoso, pois altas doses do ativo podem resultar em efeitos colaterais adversos, como fadiga, diarreia, náusea, perda de apetite, sonolência e alterações na pressão arterial. Por outro lado, quando a atividade da enzima CYP3A4 é aumentada, a disponibilidade biológica do CBD é reduzida. Isso pode diminuir a eficácia do seu tratamento, pois estará em menos quantidade ativa no organismo para tratar os sintomas ou condições médicas em questão. Essa redução na eficácia pode levar a uma necessidade de aumentar as suas doses, o que pode aumentar o risco de efeitos colaterais adversos (Silva; Crippa, 2022).

Além disso, essas interações podem levar a uma maior variabilidade na resposta do paciente ao tratamento com o mesmo, o que pode dificultar o ajuste da dose ideal e o controle dos sintomas ou condições médicas em questão. Por exemplo, se o paciente estiver tomando um medicamento que inibe a enzima CYP3A4, a dose ideal de CBD pode ser menor do que se ele não estivesse tomando esse medicamento. Da mesma forma, se o paciente estiver tomando um medicamento que aumenta a atividade da enzima, a dose ideal do ativo pode ser maior (Lai; Gershman, 2021).

O Canabidiol tem também a capacidade de bloquear a ação do CYP2D6, o qual também é alvo do omeprazol e da risperidona. Há evidências que apontam para uma possível inibição da enzima hepática CYP2C9 pelo Canabidiol, acarretando em uma redução na metabolização de medicamentos como a varfarina e o diclofenaco. Entretanto, é necessário a realização de mais estudos clínicos para avaliar se essa interação demanda uma adaptação das dosagens dos fármacos coadministrados (Silva & Crippa, 2022). Também há muita discussão sobre como o CBD interage com diferentes vias metabólicas hepáticas, o que pode ser a causa de alguns dos efeitos negativos observados. O CBD aumenta os níveis plasmáticos do clobazam ao impedir que a enzima CYP2C19 metabolize o N-desmetilclobazam, um metabólito ativo do clobazam. Na literatura, é levantada a hipótese de que essa interação seja a responsável pela alta prevalência de sonolência em indivíduos que tomam os dois medicamentos simultaneamente (Campos *et al*, 2015).

Estudos em animais sugerem que ele pode atuar nos receptores CB1 e CB2 do sistema endocanabinoide para modular a função intestinal (Russo *et al*, 2018). O ativo pode também afetar a função hepática, aumentando os níveis de enzimas hepáticas no sangue, devido à sua capacidade de modular a expressão de genes envolvidos no metabolismo hepático e na função das células hepáticas. (Huestis *et al*, 2019).

Diarreia, sonolência e diminuição do apetite foram os efeitos adversos mais frequentes, sendo mais comuns no início do tratamento, segundo revisão sistemática de Reis *et al*. com meta-análise. Isso está de acordo com a revisão sistemática publicada por AlexisArzimanoglou *et al*. em 2020, que mostrou que os efeitos adversos foram mais comuns nas 2 primeiras semanas de uso da droga. A gravidade dos

efeitos negativos também parece aumentar naqueles que tomam doses mais altas de CBD.

Uma análise dos possíveis efeitos adversos em seres humanos constatou que o CBD foi tolerado satisfatoriamente em uma ampla gama de dosagens, chegando a 1500 mg/dia (por via oral), sem notificação de lentificação psicomotora, impactos negativos no humor ou anomalias nos sinais fisiológicos registrados (Blessing *et al.*, 2015).

Alguns resultados negativos também foram encontrados, sugerindo que as propriedades ansiolíticas e antidepressivas do CBD dependem da espécie/cepa, idade, sexo, doses, via de administração e curso do tempo (agudo vs. crônico). Da mesma forma, na esquizofrenia e distúrbios psicóticos relacionados, uma variedade de modelos animais mostra que o CBD é eficaz na modulação da hiperatividade e alterações de IBP, com um perfil farmacológico semelhante aos antipsicóticos atípicos e o envolvimento de múltiplos mecanismos (Lattanzi *et al.*, 2019).

Mas em uma análise comparativa com outros antidepressivos comercializados atualmente, o CBD apresenta um perfil de segurança mais vantajoso. Em estudos realizados com animais e seres humanos, doses elevadas de CBD (de até 1500 mg/dia) foram bem toleradas. Além disso, ao contrário do THC, o CBD não afeta a frequência cardíaca, a pressão arterial ou a temperatura corporal, tampouco causa catalepsia ou alterações nas funções psicomotoras ou psicológicas. Essa maior segurança provavelmente decorre da ausência de propriedades agonistas diretas nos receptores canabinoides do ativo (Bergamaschi *et al.*, 2011).

Embora os efeitos colaterais sejam frequentemente documentados em ensaios, a maioria dos estudos mostra um bom perfil de segurança e tolerância à medicação, com a maioria dos efeitos negativos sendo leves a moderados e momentâneos (Blessing *et al.*, 2015). A utilização de estudos com várias técnicas e desenhos, várias doses de CBD, um tamanho de amostra limitado e uma escassez de avaliações de efeitos negativos tornam difícil comparar os resultados da revisão. Portanto, pesquisas com amostras maiores e acompanhamentos de longo prazo são necessárias para fundamentar o uso do CBD e aumentar a segurança da prescrição desse medicamento. Devido à falta de suporte científico, os pacientes em uso de CBD devem ser avaliados regularmente por seus médicos para determinar sua tolerância, adesão e sucesso terapêutico à luz de possíveis interações medicamentosas.

5 CONSIDERAÇÕES

De forma geral, os artigos analisados fornecem evidências de que o CBD atua em determinadas áreas cerebrais associadas à ansiedade e depressão, resultando em uma redução fisiológica e subjetiva de tal. O efeito ansiolítico foi observado tanto em modelos saudáveis quanto naqueles com transtornos de ansiedade e depressão e também foi demonstrada boa tolerância, e segurança no uso do CBD para fins científicos. Estudos e evidências experimentais comprovam de forma conclusiva a eficácia do CBD na redução de comportamentos de ansiedade relevantes para uma variedade de distúrbios, sem apresentar efeitos ansiogênicos notáveis.

O CBD tem se mostrado uma substância terapêutica alternativa no combate à esses transtornos abordados no trabalho por ser uma substância desprovida de efeitos psicotrópicos e apresentar baixo

índice de efeitos colaterais em comparação com outros ansiolíticos existentes, conforme artigos analisados ao longo do estudo e evidências fornecidas por estudos experimentais. O CBD é uma substância mais segura e consideravelmente mais aceita pelos consumidores porque não possui esses efeitos psicoativos.

Os efeitos do CBD em particular parecem estar bem estabelecidos como antipsicótico e ansiolítico, descobertas experimentais em humanos suportam descobertas pré-clínicas e também sugerem ausência de efeitos ansiogênicos, efeitos sedativos mínimos e um excelente perfil de segurança. Embora os resultados sejam promissores, são requeridas pesquisas adicionais para avaliar a eficácia e segurança do CBD no tratamento da depressão e ansiedade, portanto, mais estudos são necessários para estabelecer se a dosagem crônica de CBD tem efeitos semelhantes em populações clínicas relevantes. Ainda há também a necessidade de pesquisas a longo prazo, duplo-cegos e controlados por placebo em populações com número suficiente de pacientes com várias psicoses e transtornos de ansiedade. Além disso, devido à natureza bifásica das atividades do CBD, ainda é difícil identificar a janela de tratamento ideal para cada condição. Além disso, seria benéfico realizar mais estudos para identificar os caminhos específicos pelos quais o CBD afeta várias doenças neuropsiquiátricas.

A legalização do uso da *Cannabis sativa* para fins terapêuticos, médicos e principalmente de pesquisa é fundamental, pois não há necessidade de proibir seu uso diante das evidências que comprovam o potencial terapêutico da planta. A base do tratamento para a ansiedade e depressão são os chamados benzodiazepínicos, que são drogas psicotrópicas com efeitos colaterais significativos a longo e curto prazo, bem como reações adversas muito desagradáveis. Como o canabidiol (CBD), um componente da *Cannabis*, é um ansiolítico natural, tem se mostrado um poderoso aliado no tratamento de transtornos de ansiedade como alternativa a essas abordagens convencionais. No entanto, como a maioria dos estudos avalia apenas seus resultados em curto prazo, pesquisas adicionais ainda são necessárias para entender melhor seus mecanismos de ação, farmacocinética e durabilidade de seus efeitos em longo prazo. Essas investigações são necessárias para fechar as lacunas de conhecimento e produzir uma melhor compreensão dos efeitos do CBD, levando à sua introdução final nos transtornos abordados.

Em resumo, esta análise enfatiza a importância do potencial e a necessidade de mais investigações sobre o uso do CBD no tratamento de transtornos de ansiedade e depressão.

REFERÊNCIAS

ADAMS, R. Estrutura do canabidiol, um produto isolado do extrato de maconha de cânhamo selvagem de Minnesota. **Journal of the American Chemical Society**, v. 62, n. 1, p. 196-200, 1940.

ALMEIDA, R. T. *et al.* Efeitos do canabidiol no transtorno de ansiedade generalizada: um estudo piloto. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro: ABNT, 2018.

BANDELOW, B. *et al.* Eficácia de tratamentos para transtornos de ansiedade: uma meta-análise. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 30, n. 4, p. 183-192, 2015.

BERGAMESCHI, M. M. *et al.* Cannabidiol reduces anxiety in social phobia patients. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 6, p. 1219-1226, 2011.

BLESSING, E. M. *et al.* Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 825-836, 2015.

BLUMBERG, M. J. *et al.* Pro-cognitive Effects of Antidepressants and Other Therapeutic Agents in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 81, 2020.

CAMPOS, A. C. *et al.* Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. Philosophical Transactions of the Royal Society B: **Biological Sciences**, v. 367, n. 1607, p. 3364-3378, 2012.

CAMPOS, A. C.; Fogaça, M. V.; Guimarães, F. S. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological Research**, v. 119, p. 1-16, 2018.

CAMPOS, A. C.; GUIMARÃES, F. S.; ZUARDI, A. W. 5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. **British Journal of Pharmacology**, v. 166, n. 1, p. 202-212, 2012.

CRIPPA, J. A. *et al.* Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. **Journal of Psychopharmacology**, v. 25, n. 1, p. 121-130, 2011.

CRIPPA, J. A. S. *et al.* Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 2009, 2018.

CUJIPERS, P. *et al.* A eficácia da psicoterapia e farmacoterapia no tratamento de transtornos depressivos e de ansiedade: uma meta-análise de comparações diretas. **World Psychiatry**, v. 13, n. 3, p. 318-328, 2014.

ETTMAN, C. K. *et al.* Prevalência de sintomas depressivos em adultos nos EUA antes e durante a pandemia de COVID-19. **Psychiatry Research**, 2021.

GANJI, O. *et al.* The growing body of evidence on the therapeutic potential of cannabidiol: A comprehensive review of the literature. **Front. Pharmacol.**, v. 12, p. 1-19, 2021.

GARCIA-GUTIÉRREZ, M. S. *et al.* Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. **Biomolecules**, v. 10, n. 11, p. 1575, 2020.

HANÉY, M. *et al.* Oral cannabidiol does not alter the subjective, reinforcing or cardiovascular effects of smoked cannabis. **Neuropsychopharmacology**, v. 41, n. 8, p. 1974-1982, 2016.

HURD, Y. L. *et al.* Cannabidiol for the reduction of cue-induced craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **American Journal of Psychiatry**, 2019.

IFFLAND, K.; GROTENHERMEN, F. An update on safety and side effects of cannabidiol: A review of clinical data and relevant animal studies. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 2, n. 1, p. 139-154, 2017.

KAPAN, M. R.; Plath, D. L. The global diffusion of cannabis: A growing challenge. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 97, n. 9, p. 596-597, 2019.

- KAZDIN, A. E.; BLASE, S. L. Reiniciando a pesquisa e a prática em psicoterapia para reduzir o fardo dos transtornos mentais. **Perspectives on Psychological Science**, v. 6, n. 1, p. 21-37, 2011.
- KESSLER, R. C. *et al.* Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **Archives of General Psychiatry**, v. 62, n. 6, p. 617-627, 2005.
- KOGAN, N. M.; MECHOULAM, R. Canabinoides na saúde e na doença. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 9, n. 4, p. 413-430, 2007.
- LATTANZI, S. *et al.* Efficacy and safety of cannabidiol in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. **Drugs**, 2018.
- LIMA-OJEDA, J. M. *et al.* Disadvantages and Potential Side Effects of Antidepressant Treatment. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, article 686, 2020.
- LINGE, R. *et al.* Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: Role of 5-HT_{1A} receptors. **Neuropharmacology**, v. 103, p. 16-26, 2016.
- LINGE, R. *et al.* Influence of single and repeated cannabidiol administration on emotional behavior and markers of cell proliferation and neurogenesis in non-stressed mice. **Brain Research Bulletin**, v. 143, p. 142-149, 2018.
- MCGUIGAN, M. Cannabinoids. *In*: GOLDFRANK, L. R.; HOFFMAN, R. S. *et al.* **Goldfrank's Toxicologic Emergencies**. 9. ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
- MCPARTLAND, J. M. *et al.* Cannabidiol e Delta(9)-tetrahydrocannabivarin são moduladores negativos do sistema endocanabinoide? Uma revisão sistemática. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 3, p. 737-753, 2015.
- MCPARTLAND, J. M.; Russo, E. B. Cannabis e extratos de cannabis: maior do que a soma de suas partes? **Journal of Cannabis Therapeutics**, v. 1, n. 3-4, p. 103-132, 2001.
- MORESCO, R. M. Towards in vivo imaging of functionally active 5-HT_{1A} receptors in schizophrenia: concepts and challenges. **Translational Psychiatry Nature**, 2021.
- PERTWEE, R. G. A farmacologia dos receptores canabinoides e seus ligantes: uma visão geral. **International Journal of Obesity**, v. 30, supl. 1, p. S13-S18, 2006.
- PIERINI, M. M. *et al.* Anxiolytic effect of cannabidiol derivatives in the elevated plus maze. **Genes, Brain and Behavior**, v. 6, n. 4, p. 479-485, 2007.
- RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **Br. J Pharmacol**, v. 163, n. 7, p. 1344-1364, 2011.
- SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, p. 57-514, 2010.
- SALES, A. J. *et al.* Cannabidiol induces rapid and sustained antidepressant-like effects through increased BDNF signaling and synaptogenesis in the prefrontal cortex. **Molecular Neurobiology**, v. 56, n. 2, p. 1070-1081, 2019.
- SCHIAVON, A. P. *et al.* Influence of single and repeated cannabidiol administration on emotional behavior and markers of cell proliferation and neurogenesis in non-stressed mice. **Brain Research Bulletin**, v. 143, p. 142-149, 2018.
- SHANNON, S. *et al.* Cannabidiol in anxiety and sleep: A large case series. **The Permanente Journal**, 2019.

SILVEIRA Filho, N. G.; Tufik, S. Comparative effects between cannabidiol and diazepam on neophobia, food intake and conflict behavior. **Res Commun Psychol Psychiatry Behav**, v. 6, n. 1, p. 1-10, 1981.

SMITH, J. K.; SMITH, A. B. Endocannabinoid signaling and regulation of neuroinflammation. **Journal of Neuroinflammation**, v. 15, 2018.

SOLOMON, M. A. *et al.* Efeitos farmacológicos e clínicos da cannabis medicinal. **Pharmacotherapy**, v. 35, n. 3, p. 195-209, 2015.

SUGAWARA, C.; Bussmann, R. W. O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da ansiedade e da depressão: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 22, n. 1, p. 198-204, 2020.

XU, Z.; MÜLLER, M. B.; RICHTER, S. H. Challenges and Limitations in Antidepressant Treatment: Do We Need to Broaden the Scope of Drug Discovery and Development Neuroscience. **Biobehavioral Reviews**, v. 55, p. 522-537, 2015.

YARIBEYGI, H. *et al.* The impact of stress on body function: A review. **Excli Journal**, v. 16, p. 1057-1072, 2017.

ZANELATI, T. V. *et al.* Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: Possible involvement of serotonergic receptors. **Brain Research Bulletin**, v. 81, n. 4-5, p. 463-470, 2010.

ZUARDI, A. W. *et al.* Curva de dose-resposta em forma de U invertido do efeito ansiolítico do canabidiol durante fala em público na vida real. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, 2017.