



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FG - UNIFG**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

**ANDRÉIA LOPES PRIMO**  
**JEFFESON CARLOS ROCHA FERNANDES**  
**LUCAS PEREIRA XAVIER**  
**MAX LUZIANO SOUZA FERNANDES**

**CANABINOIDES NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ANSIEDADE:**  
**REVISÃO DE LITERATURA**

**Guanambi-BA**  
**2023**

**ANDRÉIA LOPES PRIMO  
JEFFESON CARLOS ROCHA FERNANDES  
LUCAS PEREIRA XAVIER  
MAX LUZIANO SOUZA FERNANDES**

**CANABINOIDES NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ANSIEDADE:  
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao curso de Farmácia do Centro Universitário  
UniFG Guanambi.

Orientador: Prof<sup>o</sup> Ricardo Costa de Moraes  
Junior

**Guanambi-BA  
2023**

# CANABINOIDES NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ANSIEDADE: REVISÃO DE LITERATURA

Andréia Lopes Primo<sup>1</sup>, Jeffeson Carlos Rocha Fernandes<sup>1</sup>, Lucas Pereira Xavier<sup>1</sup>, Max  
Luziano Souza Fernandes<sup>1</sup>, Ricardo Costa de Moraes Junior<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduandos do Curso de Farmácia. Centro Universitário UniFG.

<sup>2</sup> Docente do Centro Universitário UniFG.

**RESUMO:** Dentre os mais variados tipos de problemas de saúde mental, a ansiedade se destaca pela frequência e recorrência elevada em pessoas de todas as faixas etárias, sendo entendida como resposta adaptativa essencial para lidar com ameaças à sobrevivência, porém, em condições patológicas, manifesta-se como uma resposta desproporcional de medo a uma ameaça percebida. Embora existam tratamentos não farmacológicos para a ansiedade, muitos pacientes recebem medicamentos ansiolíticos para o controle da doença. Entretanto, esses medicamentos podem apresentar problemas à segurança do paciente. Assim, novas pesquisas têm se destacado envolvendo espécies do gênero *Cannabis* e suas substâncias para uso medicinais. Desse modo, o presente estudo objetivou de analisar os benefícios do uso da *Cannabis* para o tratamento da ansiedade através de uma revisão de literatura de estudos clínicos e pré-clínicos. Tratou-se de uma revisão de literatura, descritiva exploratória. Existe no mercado farmacêutico inúmeros medicamentos indicados para o tratamento da ansiedade, entretanto, nas últimas décadas o enfoque em medicamentos à base de canabinoides passou a ganhar destaque, de modo que estudos pré-clínicos e clínicos passaram a demonstrar importantes resultados para que seja desmistificado o uso de *Cannabis* em doses terapêuticas. Dessa forma, ficou evidenciado que os endocanabinoides controlam a ativação de vários circuitos neuronais, incluindo aqueles envolvidos no processamento do estresse neuroendócrino, o que justifica os estudos que avaliam os efeitos de canabinoides no controle e na gênese da ansiedade.

**Palavras-chave:** Ansiedade. *Cannabis*. Sistema endocanabinoide. Tratamento.

## CANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF ANXIETY DISORDER: LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** Among the most varied types of mental health problems, anxiety stands out due to its high frequency and recurrence in people of all age groups, being understood as an essential adaptive response to deal with survival difficulties, however, in pathological conditions, it manifests itself as a disproportionate fear response to a perceived threat. Although there are non-pharmacological treatments for anxiety, many patients receive anxiolytic drugs to control the condition. However, these drugs can present patient safety issues. Thus, new research has been highlighted involving species of the genus *Cannabis* and their substances for medicinal use. Thus, the present study aims to analyze the benefits of using *Cannabis* for the treatment of

---

<sup>1</sup> Endereço eletrônico: [lopisdeia@gmail.com](mailto:lopisdeia@gmail.com)

Endereço postal: Rua: José Humberto Nunes,383, Bairro São Francisco. Guanambi, BA.

anxiety through a literature review of clinical and preclinical studies. It was a literature review, descriptive and exploratory. There are drugs indicated for the treatment of anxiety in the pharmaceutical market, however, in recent decades the approach to cannabinoid-based drugs has gained prominence, so that preclinical and clinical studies have begun to demonstrate important results to demystify the use of *Cannabis* in therapeutic doses. Thus, it became evident that endocannabinoids control the activation of several neuronal circuits, including those involved in the processing of neuroendocrine stress, which justifies the studies that evaluated the effects of cannabinoids in the control and genesis of anxiety.

**Keywords:** Anxiety. *Cannabis*. Endocannabinoid system. Treatment.

## 1 INTRODUÇÃO

A saúde mental é atualmente um grande desafio de saúde pública em todo o mundo. Aproximadamente uma em cada quatro pessoas experimenta algum tipo de problema de saúde mental pelo menos uma vez na vida. Dentre os mais variados tipos de problemas de saúde mental, a ansiedade se destaca pela frequência e recorrência elevada em pessoas de todas as faixas etárias (ROCHA; HARA; PAPROCKI, 2015). Assim sendo, a ansiedade é entendida como resposta adaptativa essencial para lidar com ameaças à sobrevivência, porém, em condições patológicas, manifesta-se como uma resposta desproporcional de medo a uma ameaça percebida (LENHARDTK; CALVETTI, 2017).

Embora existam tratamentos não farmacológicos para a ansiedade, muitos pacientes recebem medicamentos como inibidores seletivos da recaptção da serotonina, noradrenalina e/ou benzodiazepínicos. Infelizmente, esses medicamentos, embora eficazes, podem representar problemas à segurança do paciente em decorrência dos efeitos adversos, portanto, há uma necessidade contínua de novos medicamentos. Neste sentido, tem se destacado pesquisas envolvendo espécies do gênero *Cannabis* e suas substâncias para uso medicinais (MOCHCOVITCH, 2015).

Até o momento, a planta *Cannabis sativa* apresenta aproximadamente 120 canabinoides identificados e classificados em 11 grupos com base em sua estrutura química:  $\Delta^9$ -trans-tetraidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC), cannabigerol, cannabicromeno, canabidiol (CBD), canabinodiol, cannabielsoína, canabicitrol, canabinol, canabitriol, e um último grupo no qual estão incluídos vários canabinoides com diferentes estruturas químicas. Os principais compostos presentes na planta é o  $\Delta^9$ -THC e o CBD (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020).

Evidências emergentes sugerem que o canabidiol (CBD) pode ser uma opção de tratamento promissora para indivíduos com ansiedade por não possuir os efeitos de abuso do  $\Delta$

9- tetrahydrocannabinol (THC). O CBD tem amplas propriedades terapêuticas em uma variedade de distúrbios neuropsiquiátricos, decorrentes de diversas ações do sistema nervoso central (PESSOA; LIRA; SIQUEIRA, 2021).

Uma justificativa para o uso de Cannabis medicinal para ansiedade vem da consideração do sistema endocanabinoide (SEC). O SEC é um sistema biológico onipresente que regula inúmeros processos fisiológicos, com grande impacto no sono, humor, apetite, cognição e função imunológica. Sendo assim, os ensaios clínicos e estudos laboratoriais fornecem evidências dos efeitos ansiolíticos do canabidiol em voluntários saudáveis e populações clínicas, embora as evidências atuais sejam insuficientes para apoiar o uso do canabidiol como tratamento de primeira linha. Desse modo, o presente estudo possui o objetivo de analisar os benefícios do uso de canabinoides para o tratamento da ansiedade através de uma revisão de literatura de estudos clínicos e pré-clínicos.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

O presente estudo tratou-se de uma revisão de literatura, descritiva exploratória dedicada a analisar de forma ampla a literatura publicada sobre os benefícios do uso de canabinoides para o tratamento da ansiedade. A pesquisa foi realizada por meio de bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e ScienceDirect, no qual foram levantados trabalhos disponíveis em texto completos indexados nas bases de dados supracitadas, por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): ansiedade, canabidiol, Cannabis.

Foram definidos como critério de inclusão as publicações classificadas como artigos, dissertações e monografias, sendo analisados em relação ao ano de publicação, área científica, foco de interesse, tópico principal e análise compreensiva, escritos em língua portuguesa, espanhola ou inglesa, durante os últimos 10 anos, ou seja, entre o período de 2012 a 2022. Por fim foram excluídas as obras como capítulos de livros, livros, comentários, resenhas, além de publicações fora do lapso temporal definido, indisponíveis na íntegra, não abordarem a temática em questão, e que apresentarem dados inconclusivos.

Análise de dados .....

### **3 DESENVOLVIMENTO**

#### **3.1.1 ANSIEDADE**

##### **3.1.1.1 Caracterização da ansiedade, epidemiologia e semiologia**

A ansiedade é definida como um sinal de alerta diante de uma ameaça desconhecida e conflitante, na qual indica um perigo iminente, e isso incita o organismo a reagir e possibilitar a melhor resposta. Porém, quando essa reação é excessiva e desproporcional ao risco real, ela passa de ansiedade fisiológica para ansiedade patológica (ALMEIDA, 2020).

Assim, essa patologia é entendida como o conjunto de resposta que o organismo promove para reagir a sensações afetivas, fisiológicas e comportamentais de algo que poderá acontecer ou não. Portanto, a ansiedade é caracterizada como estado ou alteração de humor para um modo desconfortável, de modo a causar sentimentos negativos e estressantes para o indivíduo portador dessa patologia a respeito de dúvidas e anseios do futuro ou situações que possam vir acontecer, causando assim inúmeros episódios de desconfortos tanto fisiológicos, quanto psíquicos (CAÍRES; SHINOHARA, 2021).

Na maioria dos casos, esse tipo de transtorno se inicia ainda na fase da infância, podendo perdurar para a vida adulta através da persistência dos sintomas. Portanto, se faz necessário que seja avaliado do paciente as causas relacionadas à sua ansiedade, uma vez que esse transtorno pode causar isolamento social, ou falha no desenvolvimento cognitivo, podendo ser confundido com outros tipos de transtornos (FREITAS; PORFÍRIO; BUARQUE, 2018).

Quanto a sua fisiopatologia, a referida doença pode estar interligada a ocorrência de fatores neuroanatômicos, neurofisiológicos e psicológicos, onde ocorre a liberação de mediadores neuroquímicos de forma excessiva, sendo o hormônio noradrenalina o mais liberado e essencial entre os demais. Logo, o indivíduo que sofre de ansiedade apresenta intensa e exacerbada atividade cerebral (ALMEIDA, 2020).

Epidemiologicamente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) calcula que 264 milhões de indivíduos adultos foram diagnosticados com algum tipo de ansiedade no ano de 2017 em todo território mundial, com destaque para o Brasil como sendo o país com o maior número de pessoas diagnosticadas com essa patologia, correspondendo assim 9,3% de toda população nacional. Diante desses alarmantes números, é possível afirmar que o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) se trata de um importante problema de saúde pública a nível nacional e mundial (SOUZA *et al.*, 2022).

Essa patologia é capaz de causar inúmeros sintomas, tais como: nervosismo, inquietação, pânico, sudorese, tremor, cansaço, dificuldades para dormir, taquicardia, hiperventilação, entre outros. Entretanto, dentre as causas, a ansiedade pode estar interligada a problema de saúde já existente, como no caso de problemas cardíacos, diabetes, alterações hormonais, entre outras (D'ÁVILA *et al.*, 2020).

Somada à sensação de apreensão, nervosismo e tensão, a ansiedade provoca respostas fisiológicas no corpo, como cardiovasculares, endócrinas, excitação sensorial e variação do sistema muscular esquelético. Além desses efeitos viscerais e motores, a ansiedade afeta o pensamento, a percepção e o aprendizado, sendo uma resposta condicionada a um estímulo ambiental específico (VASCONCELLOS *et al.*, 2022).

Portanto, a ansiedade é vista como reação esperada ao estresse que grande parte dos indivíduos passam pela experiência ao longo da vida, uma vez que qualquer indivíduo pode se sentir ansioso ao precisar falar em público, realizar uma prova, participar de uma entrevista, ou até mesmo tomar alguma decisão importante. Se os sintomas da ansiedade não se apresentar de forma temporária, é importante que esse indivíduo passe por uma avaliação médica a fim de promover melhoria na sintomatologia e conseqüentemente na qualidade de vida (RAMOS; SANTOS, 2020).

O diagnóstico na maioria das vezes ocorre por meio de avaliação por exame físico, e anamnese durante a consulta médica de forma inicial. Se nessa primeira avaliação não for identificada nenhuma causa subjacente para o quadro clínico de ansiedade, esse paciente deverá ser encaminhado para uma avaliação psicológica. Assim, durante essa avaliação, o profissional irá investigar o histórico familiar do paciente, assim como avaliar e associar os sintomas com a coleta de dados a fim de identificar se o quadro de ansiedade já se tornou patológico ou não, ou seja, se a ansiedade está ocorrendo de forma ocasional ou se de fato se trata de algum tipo de transtorno de ansiedade (COSTA *et al.*, 2019).

### **3.1.1.2 Neurobiologia**

Durante uma crise de ansiedade, o medo é visto como uma resposta adaptativa a situações em que o indivíduo imagina ou é submetido, sendo expressa por receio de perigo ou angústia por dedução a algo que possa acontecer ou não, assim, a expressão de medo é característica presente nos transtornos de ansiedade. Entretanto, vale ressaltar que medo e ansiedade são reações distintas, uma vez que ansiedade demonstra diferenciação do medo por meio da ausência de um estímulo externo, ou seja, a reação da ansiedade na maioria das vezes

vem de forma interna e por pensamentos e reações efetivas (LENHARDTK; CALVETTI, 2017).

Assim, os componentes-chave do circuito do medo, incluindo a amígdala (e seus subnúcleos), hipocampo, hipotálamo ventromedial, substância cinzenta periaquedutal, vários núcleos do tronco cerebral, núcleos talâmicos, córtex insular e algumas regiões pré-frontais possuem respectivos papéis nos vários componentes do processamento do medo e/ou episódios de estresse por ansiedade, como a percepção de ameaça ou de estímulos incondicionados, o emparelhamento de um estímulo incondicionado e resposta condicionada, a execução de componentes eferentes da resposta de medo e a modulação de respostas de medo através de potenciação ou modulação contextual (SOUZA, 2021).

Contudo, a resposta ao estresse promove o início do comportamento de aversão, ou seja, episódios de vigilância e alerta começam a se tornar mais fortes e constantes de modo a ativar a divisão do sistema nervoso simpático, que por sua vez irá estimular a liberação de cortisol por meio das glândulas adrenais. Dessa forma, o hipotálamo produz resposta humoral de forma apropriada as reações advindas da ansiedade, ou seja, toda essa resposta ocorre por meio da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que irá liberar o cortisol após ocorrer a elevação nos níveis sanguíneos do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que por sua vez foi liberado pela hipófise anterior em resposta ao estímulo do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) do hipotálamo (LIRA *et al.*, 2021).

Portanto, afirma-se que os neurônios presentes no hipotálamo que secretam CRH sofrem regulação do hipocampo e da amígdala. Assim sendo, quando ocorre a ativação do núcleo central presente na amígdala, automaticamente ocorre interferência no eixo HPA e assim é possível emitir a resposta e reação ao estresse. Entretanto, essa resposta na maioria das vezes ocorre de forma inapropriada ao ser relacionada com algum transtorno de ansiedade, uma vez que a exposição de forma contínua e frequente de cortisol pode ocasionar destruição dos neurônios hipocampais (LIRA *et al.*, 2021).

Além da atividade de cada região cerebral, também é importante considerar os neurotransmissores que fazem a comunicação entre essas regiões. O aumento da atividade nas regiões cerebrais de processamento de emoções em indivíduos com transtorno de ansiedade pode resultar da diminuição da sinalização inibitória pelo ácido g-aminobutírico (GABA) ou do aumento da neurotransmissão excitatória pelo glutamato (MARTIN *et al.*, 2010).

Assim, as propriedades ansiolíticas e antidepressivas bem documentadas de drogas que atuam principalmente em sistemas monoaminérgicos implicaram a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), norepinefrina (NE) e dopamina (DA) na patogênese dos transtornos

de humor e ansiedade. Os genes cujos produtos regulam a sinalização monoaminérgica tornaram-se uma área primordial de pesquisa na fisiopatologia dos transtornos do humor e da ansiedade, e são considerados críticos para o mecanismo de ação das drogas ansiolíticas. Desse modo, no sistema nervoso central, os neurotransmissores clássicos geralmente são empacotados e co-liberados com neuropeptídeos, muitos dos quais são expressos em regiões límbicas onde podem influenciar o estresse e os circuitos emocionais (BRAGA *et al.*, 2010; MARTIN *et al.*, 2010).

Dado que os transtornos de ansiedade são um problema significativo na comunidade, pesquisas recentes de neuroimagem têm se concentrado em determinar os circuitos cerebrais subjacentes para informar o uso de tratamentos existentes e orientar o possível desenvolvimento de novos tratamentos. No futuro, os estudos de neuroimagem dos transtornos de ansiedade também podem ser clinicamente úteis na previsão da resposta ao tratamento. Dado que o medo excessivo é um componente-chave dos transtornos de ansiedade, não é de se surpreender que a busca pelos neurocircuitos dos transtornos de ansiedade tenha suas raízes e esteja intimamente ligada a estudos de circuitos de medo (RAMOS; SANTOS, 2020).

### **3.1.1.3 Tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada**

As opções de tratamento farmacológico podem variar de acordo com o tipo de transtorno de ansiedade, de modo que algumas opções são preventivas e outras projetadas para atenuar o problema. Assim, os antidepressivos, particularmente os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), são amplamente utilizados para tratar e prevenir os transtornos de ansiedade, tais como: citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina. Os antidepressivos duloxetina e venlafaxina que são inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN's) e que atuam sobre as substâncias químicas cerebrais serotonina e norepinefrina. Além deles, os antidepressivos tricíclicos como a imipramina, também podem auxiliar no controle da ansiedade. Opções com o uso de anti-histamínicos como a hidroxizina e os betabloqueadores como o propranolol também podem auxiliar em casos leves de ansiedade (MOCHCOVITCH, 2015).

A melhor tolerabilidade dos ISRSs é atribuída à sua seletividade e à ausência de interação com outros receptores, como histamínicos, colinérgicos, dopaminérgicos e noradrenérgicos. Os receptores de serotonina compreendem pelo menos 7 classes, que são divididas ainda no nível do subreceptor. Esses receptores medeiam uma variedade de funções não relacionadas ao humor, incluindo sono, apetite e função sexual, bem como os sintomas de dor, náusea, depressão e ansiedade. Ao aumentar a inibição da recaptação da serotonina, mais

do neurotransmissor fica disponível para interagir com qualquer um desses receptores ou subtipos de receptores. Portanto, a maioria dos efeitos colaterais dos ISRSs está relacionada à dose e pode ser atribuída a efeitos serotoninérgicos. Por exemplo, a náusea, um efeito colateral comum da terapia com ISRS, provavelmente resulta da estimulação dos receptores 5-HT<sub>3</sub> e geralmente pode ser aliviada com a redução da dose do ISRS. Em contraste, as reações cutâneas induzidas pela fluoxetina não estão relacionadas com a dose e aparentemente são idiossincráticas (SOUZA *et al.*, 2015).

Existem algumas diferenças nos perfis de efeitos adversos dos ISRSs disponíveis. Distúrbios gastrointestinais (GI) são os efeitos colaterais relatados mais comuns no uso da fluvoxamina, enquanto ansiedade, agitação e insônia são mais frequentemente relatadas com sertralina e fluoxetina. (MENOLLI *et al.*, 2020).

Assim, é importante enfatizar que os antidepressivos como ISRSs, IRSNs e tricíclicos precisam ser tomados diariamente, independentemente de apresentar episódios de ansiedade naquele dia específico, conforme prescrito pelo médico. Já os Anti-histamínicos ou betabloqueadores geralmente são tomados apenas quando necessários para ansiedade ou imediatamente antes de um evento que provoque ansiedade (FARACH *et al.*, 2012).

Em casos de ansiedade aguda no qual o paciente apresenta ataques de pânico, é possível que o médico prescreva um medicamento com ação ansiolítica, ou seja, aqueles que possuem o objetivo de alívio imediato dos sintomas, tais como: benzodiazepínicos, que entre eles estão o alprazolam, clonazepam, clordiazepóxido, diazepam e lorazepam. Entretanto essa classe medicamentosa geralmente possui a desvantagem de apresentar reações adversas no qual podem causar sonolência, irritabilidade, tontura, problemas de memória e atenção, assim como a dependência química do mesmo. No entanto, nas últimas décadas, eles substituíram amplamente os barbitúricos porque tendem a ser mais seguros se tomados em grandes doses (LACERDA, 2016).

Apesar das recomendações clínicas, alguns indivíduos podem se opor ao uso de medicamentos, preferindo a psicoterapia ou outras abordagens não farmacológicas. E mesmo para aqueles indivíduos dispostos a tomar medicamentos, terapias adjuntas e suplementares ainda podem ser necessárias para produzir os efeitos desejados. Portanto as opções de tratamento não farmacológico para a ansiedade podem ser: terapia cognitiva comportamental (TCC), terapia de aceitação e compromisso (TAC), relaxamento, ioga e meditação, acupuntura, exercício físico, dentre outras (CHAVES; NOBREGA; SILVA, 2019).

### 3.1.2 CANABINOIDES

*Cannabis sativa* L. é uma planta dióica da família Cannabaceae e amplamente distribuída em todo o mundo. Tem sido usado como droga psicoativa, como ingrediente da medicina popular e como fonte de fibra têxtil desde a antiguidade. A classificação taxonômica dessa planta sempre foi difícil, devido à sua variabilidade genética. O gênero *Cannabis* foi dividido em três espécies principais: *C. sativa* L. e suas variações: uma do tipo fibra e uma do tipo droga, *C. indica* Lam., e outra com propriedades intermediárias, denominado *C. ruderalis* Janisch (CELESTINO; MARCONATO; LOPES, 2021).

Os humanos começaram a tirar proveito das propriedades psicoativas da *Cannabis* há milhares de anos. Hoje, mais de 150 milhões de pessoas fumam maconha regularmente, tornando-a uma das drogas recreativas mais populares do mundo. Mais de 400 constituintes bioativos, incluindo mais de 100 fitocannabinoides, foram isolados desta planta. O canabidiol não psicoativo (CBD) e o psicoativo  $\Delta$  9 -tetrahydrocannabinol ( $\Delta$  9 -THC) são os principais e amplamente estudados constituintes desta planta. Os cannabinoides exercem seus efeitos através do sistema endocanabinoide (ECS), que compreende receptores cannabinoides (CB1, CB2), ligantes endógenos e enzimas metabolizadoras (REIS, 2017; CARNEIRO, 2018).

Além de se ligarem aos receptores CB, os cannabinoides também se ligam a receptores não-cannabinoides, como o receptor 55 acoplado à proteína G (GPR55) ou os canais de potencial receptor transiente (TRP) e exercem os efeitos. O ECS modula várias funções fisiológicas, incluindo processos imunológicos e neurológicos. Os CBs também podem modular várias condições e processos fisiológicos, como memória, humor, apetite e dor (BORILLE, 2016).

Os receptores cannabinoides apresentam dois ligantes endógenos, tais como: anandamida (AEA) 2-araquidonoilglicerol (2-AG). O 2-AG é um dos endocannabinoides mais importantes do SNC. O 2-AG é mais tonicamente ativo no SNC adulto, enquanto a AEA é tonicamente ativa durante o desenvolvimento. Assim, o 2-AG atua mais como um neuromodulador, enquanto o AEA atua como um fator de crescimento durante o desenvolvimento e um modulador responsivo ao estresse durante a vida adulta (BARBOSA, 2022).

O 2-AG exerce seus efeitos sobre os receptores CB1 que podem ser encontrados em várias áreas do cérebro, como o hipocampo, a área mesolímbica dopaminérgica, o córtex cingulado, o córtex pré-frontal e o cerebelo. Está bem estabelecido que esses receptores estão nos neurônios reguladores pré-sinápticos do GABA e dos receptores glutamato, e atuam como

um mecanismo de feedback retrógrado via 2-AG, que é sintetizado sob demanda pelo neurônio pós-sináptico (NARAYAN *et al.*, 2022).

Sendo assim, tanto para fins medicinais quanto forenses, a classificação mais importante dos tipos de Cannabis é aquela em tipo de droga e tipo de fibra: a Cannabis do tipo droga, que é rica em THC psicoativo, é usada para fins medicinais ou recreativos. Já a Cannabis do tipo fibra, rica em CBD ou compostos relacionados e quase desprovida de THC, é usada para fins têxteis ou alimentícios (GURGEL *et al.*, 2019).

De fato, a atividade farmacológica bem conhecida do canabinoide psicoativo THC torna o tipo de droga Cannabis uma das plantas medicinais mais investigadas. Cannabis tipo fibra é atualmente subutilizado para fins farmacológicos, enquanto o tipo de droga C. sativa é usado em várias doenças como terapia paliativa ou em coadministração com terapia primária. No entanto, também tem havido um interesse crescente em variedades de C. sativa do tipo fibra nos últimos anos, e as aprovadas para uso comercial pela Comunidade Europeia são 69. Muitos países europeus reconheceram o valor comercial do Cannabis e um limite legal de 0,2-0,3% THC é geralmente aplicado (PEREIRA *et al.*, 2018).

Muitos canabinoides, incluindo o THC, exibem seus efeitos fisiológicos e farmacológicos ao envolver o sistema canabinoide endógeno. No entanto, alguns canabinoides, como o CBD, têm baixa afinidade de ligação para esses receptores endógenos e, em vez disso, atuam fora do sistema endocanabinoide (CARDOSO, 2019).

### 3.1.3 SISTEMA ENDOCANABINOIDE NA ANSIEDADE

#### 3.1.3.1 Caracterização do sistema endocanabinoide e relação com a ansiedade

O sistema endocanabinoide (SEC) se refere a um sistema de sinalização baseado em lipídios do sistema nervoso central e periférico. Assim sendo, o SEC é composto principalmente por dois receptores canabinoides acoplados à proteína G, ligantes endógenos e enzimas sintetizantes com ação degradante do ligante. Os receptores canabinoides tipo 1 (CB1) são os receptores canabinoides predominantes no sistema nervoso central (SNC) e estão localizados principalmente nos terminais de neurônios centrais e periféricos. A ativação desses receptores inibe a liberação de neurotransmissores, principalmente de neurônios GABAérgicos e glutamatérgicos bem como certos locais mono aminérgicos (AHMED *et al.*, 2022).

Em comparação, os receptores canabinóides tipo 2 (CB2) são distribuídos principalmente em tecidos periféricos e células do sistema imunológico, onde modulam a migração celular e a liberação de citocinas. Os dois principais endocanabinoides, N-araquidonoiletanolamina (anandamida; AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), são ligantes lipídicos que são sintetizados e liberados sob demanda da célula pós-sináptica, levando a uma supressão retrógrada da liberação do neurotransmissor. Outros ligantes lipídicos dos receptores canabinóides incluem éter 2-araquidonilglicerílico, N-araquidonoil dopamina, N-oleoil dopamina, O-araquidonoiletanolamina e oleamida (OLIVEIRA, 2017).

Assim, percebe-se que o SEC modula ampla gama de funções corporais e atua como um sistema de sinalização retrógrada dentro do sistema nervoso central através da inibição de transmissores clássicos, desempenhando assim função moduladora vital na dopamina. Portanto, o resultado específico da modulação mediada por SEC da transmissão sináptica depende da expressão específica da sinapse dos componentes proteicos do sistema SEC (WAGNER, 2021).

Embora o sistema SEC seja altamente abundante no SNC, nem todas as sinapses contêm um sistema SEC funcional. Como o CB1R é o principal constituinte do SEC, a expressão do CB1R é altamente indicativa da presença de sinalização do SEC nessa sinapse específica. O SEC é expresso em algumas sinapses em todas as regiões do cérebro que são importantes para o processamento de ansiedade, medo e estresse, incluindo o hipocampo, o córtex pré-frontal, o núcleo do leito da estria terminal (BNST), a amígdala basolateral (BLA), a amígdala central (CeA) e vários núcleos hipotalâmicos (HASBI; MADRAS; GEORGE, 2022).

Nas últimas duas décadas, o SEC emergiu e foi reconhecido como um potencial regulador do estresse e da ansiedade, de modo que o consumo de Cannabis demonstrou que o THC além de seu potencial viciante, apresenta efeitos fisiológicos bifásicos dependendo da dose. Assim, notavelmente, o consumo de baixa dose de THC tem sido associado com efeitos ansiolíticos, enquanto o consumo de altas doses têm sido associado a efeitos ansiogênicos. Dado que os efeitos psicoativos do THC são mediados pela ativação do receptor CB1, é possível que a sinalização do SEC possa servir para amortecer a ansiedade e sintomas de estresse (LUTZ *et al.*, 2015).

### **3.1.3.2 Estudos pré-clínicos**

Foram encontrados na literatura cinco estudos que avaliaram o efeito de canabinoides sobre os sintomas da ansiedade em modelos animais. A exemplo de um estudo canadense conduzido por Kindeny e Zhang (2015) foi avaliado o potencial do canabinoide sintético HU-210, um potente agonista de CB1R no controle de ansiedade em ratos não estressados e também

em ratos submetidos a condições de estresse agudo. Os autores observaram que doses pequenas do canabinoide foram ansiolíticas em ratos não estressados, porém, tal efeito não foi observado nos ratos estressados. Ademais, em altas doses, o canabinoide estudado produziu alterações de locomoção em camundongos estressados, indicando efeito ansiogênico sinérgico. Portanto, esses achados sugerem que os canabinoides exógenos em altas doses e o estresse agudo atuam sinérgicamente de maneira ansiogênica.

Já no estudo realizado por Elazar e Akirav (2011) foi examinado a ativação do receptor canabinoide para prevenção dos efeitos do estresse traumático no desenvolvimento de medidas comportamentais e neuroendócrinas em 637 ratos. Foi injetado nos ratos um agonista do receptor CB1/CB2 WIN55,212-2 (WIN) sistemicamente e na amígdala basolateral (BLA) em diferentes momentos após a exposição ao estresse prolongado único. Como resultado, percebeu-se que o composto microinjetado na BLA preveniu alterações induzidas por estresse prolongado, fazendo com que os efeitos fossem bloqueados pela coadministração intra-BLA do antagonista do receptor CB1 AM251. Tais resultados sugerem o envolvimento dos receptores CB1 no estresse traumático, bem como que pode haver uma janela de tempo ideal para o tratamento de intervenção com canabinoides após a exposição a um evento altamente estressante.

Um estudo conduzido por Cipra, Zuardi e Hallak (2010) comprovou que o canabidiol em altas doses não demonstrou qualquer efeito ansiolítico em um teste de conflito em ratos, bem como não promoveu redução da ingestão de alimentos causada por neofobia. Entretanto, esse estudo demonstrou que a dose de 10mg/kg do CBD diminuiu de forma considerável a resposta emocional, resultado contrário à utilização do  $\Delta^9$ -THC na dosagem de 2mg/kg que aumentou a referida resposta.

O estudo de Moreira, Aguiar e Guimarães (2006) observou que a ativação do receptor CB1 na substância cinzenta periaquedutal dorsolateral do mesencéfalo (dIPAG) atenua os comportamentos relacionados à ansiedade. Assim sendo, os autores aplicaram injeções de canabinoide endógeno anandamida; do inibidor de transporte de anandamida AM404; do análogo de anandamida araquidonil-2-cloro-etilamida (ACEA) ou do antagonista do receptor CB1 AM251 em ratos machos com cânula voltada para o dIPAG e descobriram que anandamida e ACEA induziram efeitos do tipo ansiolítico com curvas de dose resposta em forma de sino, sendo as doses mais altas ineficazes. Assim, o efeito ansiolítico da anandamida foi potencializado pelo AM404 e prevenido pelo AM251. Percebeu-se também que nem o AM404 nem o AM251 isoladamente modificaram o comportamento animal no labirinto em cruz elevado, sugerindo assim que o dIPAG seja um local neuroanatômico para efeitos do tipo

ansiolítico mediados por agonistas de CB1 na ansiedade. Entretanto, os autores enfatizam que enquanto a ativação dos receptores CB1 no dIPAG atenua a ansiedade, os efeitos em outras estruturas ainda precisam ser investigados.

Ao analisar a pesquisa realizada por Jonathon *et al.* (2010) percebeu-se que foram correlacionadas as diferenças de tensão no comportamento dos ratos relacionado à ansiedade induzida por canabinoides. Assim, os ratos Lewis e Wistar receberam veículo ou o agonista do receptor canabinoide sintético CP 55.940 antes do teste na vocalização ultrassônica condicionada, prevenção de odor de gato ou modelos de prevenção de área aberta. Portanto, como resultado percebeu-se que o CP 55.940 aumentou o comportamento relacionado à ansiedade em ratos Wistar, mas não em ratos Lewis, fornecendo um modelo para dissecar a base genética da ansiedade induzida por canabinoides.

### 3.1.3.3 Estudos clínicos

A literatura dispõe de alguns estudos com resultados clínicos quanto ao uso de canabinoides para tratamento de ansiedade. Assim sendo, foram utilizados oito estudos nesse estudo, tal como a pesquisa de Faria *et al.* (2020) que realizou um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e cruzado com 24 indivíduos com sintomas de ansiedade e diagnóstico de doença de Parkinson (DP), no qual foram incluídos e submetidos a duas sessões experimentais com intervalo de 15 dias. Após administração de 300mg de CBD ou placebo, os participantes foram submetidos ao Teste Simulado de Falar em Público. Como resultado, a administração de CBD reduziu a ansiedade em pacientes com DP, assim como reduziu a amplitude do tremor em uma situação ansiogênica.

Já o estudo de Appiah-Kusi *et al.* (2020) investigou se o uso de CBD é capaz de normalizar respostas neuroendócrinas e de ansiedade ao estresse em pacientes clínicos de alto risco para psicose, e assim testou 32 pacientes com alto risco para psicose por meio do Trier Social Stress Test (TSST), níveis séricos de cortisol e o teste de ansiedade e estresse associado a falar em público. Os participantes foram inscritos em um estudo randomizado, controlado por placebo, entre grupos, duplo-cego. Metade dos participantes tomaram 600 mg/dia de CBD (CHR-CBD) enquanto que a outra metade tomou placebo (CHR-P) por 1 semana. No oitavo dia do estudo, os participantes participaram do TSST. Como principal resultado, o estudo demonstrou que houve mudanças significativas na ansiedade e na experiência de estresse de falar em público no grupo que ingeriu CBD, enquanto que o grupo que recebeu placebo demonstrou nível intermediário de mudança.

No Japão, 37 adolescentes com transtorno de ansiedade social e com idade entre 18 e 19 anos participaram de um estudo comparativo randomizado e duplo-cego. Tais adolescentes receberam óleo de *Cannabis* com 300mg de CBD, enquanto que 20 participantes receberam dose de placebo diariamente por 4 semanas. O óleo contendo 300 mg de CBD ou a quantidade equivalente do placebo foi administrado por via oral a cada um dos participantes dos respectivos. No decorrer da pesquisa os sintomas de ansiedade social foram medidos tanto início, quanto no final do tratamento por meio do Questionário de Avaliação Negativa do Medo e a Escala de Ansiedade Social de Liebowitz. Percebeu-se que o CBD diminuiu significativamente a ansiedade medida por ambas as escalas. Os resultados indicam que o CBD pode ser uma opção útil para tratar a ansiedade social (NARAYAN *et al.*, 2022).

Em um estudo de caso descrito por Berger, Li e Amminger (2020) foi relatado o caso de um homem com 20 anos e diagnóstico de transtorno de ansiedade social grave, transtorno depressivo maior e insônia. O paciente passou por um tratamento com uso de CBD por 6 meses. Inicialmente a dose inicial foi de 200mg/dia, passando para 400mg/ até a 4ª semana de tratamento, e posteriormente para 600 mg após 4 semanas. Embora tenham sido observadas melhorias mínimas nos sintomas durante as primeiras 4 semanas de tratamento, o paciente começou a relatar melhorias em sua ansiedade e reduções dos sintomas psicóticos subliminares após um aumento da dose para 600 mg/dia após a semana 4. Ao longo do tratamento, houve relato de melhoras significativas em seu sono e nenhum efeito colateral foi observado pelo paciente, bem como, nenhuma alteração laboratorial que indicasse efeitos tóxicos. Portanto, o tratamento adotado apresentou resultado bem sucedido em relação a gravidade da ansiedade, sendo a dose de 800mg/dia considerada como a mais eficaz.

Mesmo diante dos estudos supracitados que evidenciam potencial ansiolítico dos canabinoides, alguns estudos clínicos tem apresentado respostas divergentes. A exemplo de uma pesquisa realizada por Hundal e colaboradores (2018) avaliou os efeitos do canabidiol na ideação persecutória e ansiedade em um grupo paranoide de alto traço e sugeriu que o canabidiol pudesse ser particularmente útil para ansiedade e paranoia em pessoas com risco de doença mental grave. Assim, 32 voluntários com altos traços paranoides participaram de um cenário controlado de realidade virtual 3D que foi usada para avaliar a ideação persecutória e ansiedade. Os participantes foram randomizados e receberam canabidiol oral (600 mg) ou placebo 130 minutos antes de entrar na realidade virtual. Escalas de classificação bem validadas foram usadas para avaliar o pensamento persecutório e a ansiedade. A concentração de cortisol salivar, frequência cardíaca e pressão arterial foram medidas ao longo da sessão experimental.

Como resultado, não houve evidência de qualquer benefício do canabidiol na ansiedade ou ideação persecutória com alto traço de paranoia.

Um estudo clínico com 280 alunos de psicologia de uma universidade nos Estados Unidos examinou as condições de ansiedade que geralmente é caracterizada por sensações de afeto negativo elevado (AN) e afeto positivo baixo (AP) na frequência de uso de *Cannabis* (nos últimos três meses). Assim, os participantes foram avaliados por meio da escala de uso de *Cannabis* para lidar com ansiedade social revisada (MCSAS-R). Como resultado, a ansiedade social pode estar associada ao uso de *Cannabis* para diminuir o afeto negativo e aumentar o afeto positivo especificamente em situações sociais, o que aumenta a frequência de uso de cannabis e, portanto, o risco de problemas (DIENST *et al.*, 2021).

No estado de São Paulo, 60 voluntários com idade de 18 a 35 anos aceitaram participar de uma pesquisa randomizada duplo-cego para investigar o efeito ansiolítico do canabidiol (CBD) em humanos. Assim, os participantes foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos com 12 pessoas em cada, que receberam placebo, clonazepam (1 mg) e CBD (100, 300 e 900 mg). Cada participante recebeu cinco cápsulas de um ml cada, nas seguintes combinações: cinco cápsulas contendo óleo de milho (grupo placebo); uma cápsula de CBD 100 mg/ml e quatro cápsulas de óleo de milho (grupo CBD-100); três cápsulas de CBD 100 mg/ml e duas cápsulas de óleo de milho (grupo CBD-300); quatro cápsulas de CBD 200 mg/ml e uma cápsula de CBD 100 mg/ml (grupo CBD-900); e uma cápsula com clonazepam e quatro cápsulas de óleo de milho (grupo clonazepam – CLON). Dois fatores da Escala Visual Analógica de Humor (VAMS) foram utilizados para avaliar os níveis de ansiedade e os efeitos sedativos durante o teste. Os resultados desta pesquisa estão de acordo com as evidências de estudos pré-clínicos e apoiam a visão de que o CBD induz efeitos ansiolíticos agudos com uma curva dose-resposta em forma de Sino invertido em humanos. Essas descobertas enfatizam a importância da escolha cuidadosa das faixas de dose ao investigar os possíveis efeitos terapêuticos do CBD (NASCIMENTO; MARIN, 2022).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Por meio dos achados da presente pesquisa, foi possível perceber que o transtorno de ansiedade se refere a um importante problema de saúde pública e mental em todo o mundo, uma vez que seu mecanismo de ação envolve pensamentos amedrontados e resposta emocional intensa, causando conflitos e impactos à saúde mental do indivíduo. Existe no mercado farmacêutico inúmeros medicamentos indicados para o tratamento da ansiedade, entretanto, nas

últimas décadas o enfoque em medicamentos à base de canabinoides passou a ganhar destaque, de modo que estudos pré clínicos e clínicos passaram a demonstrar importantes resultados para que seja desmistificado o uso de Cannabis em doses terapêuticas.

Assim, percebeu-se a importância do sistema endocanabinoide, no qual se trata de um importante sistema neuromodulador, funcionando assim para manter a homeostase cerebral. Dessa forma, ficou evidenciado que os endocanabinoides controlam a ativação de vários circuitos neuronais, incluindo aqueles envolvidos no processamento do estresse neuroendócrino, o que justifica os estudos que avaliam os efeitos de canabinoides no controle e na gênese da ansiedade.

A avaliação pré-clínica de canabinoides demonstraram resultados positivos e também sugeriram possíveis respostas ansiogênicas com dosagens baixas nos animais testados. Tais resultados se refletem também nos estudos clínicos, que também obtiveram resultados positivos e satisfatórios em relação ao uso de canabinoides no tratamento e controle de transtorno de ansiedade. Entretanto, a pesquisa bibliográfica também apresentou divergências quanto ao efeito positivo, uma vez que um estudo identificou que não houve evidência de qualquer benefício do canabidiol na ansiedade ou ideação persecutória com alto traço de paranoia.

Vale enfatizar que cada estudo apresentou seus critérios e foram acompanhados por profissionais habilitados. Entretanto, pesquisas quanto ao uso dessas substâncias ainda precisam ocorrer, para que mais grupos e doses possam ser testados em um maior número de amostra possível, auxiliando assim no processo de liberação de medicamentos à base de canabinoides como opção terapêutica para o tratamento da ansiedade.

## REFERÊNCIAS

- AHMED, M. et al. The endocannabinoid system in social anxiety disorder: from pathophysiology to novel therapeutics. **Braz. J. Psychiatry**, v. 44, n. 1, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/pkfcMr3DMt7JxKvxnQYwNLv/>. Acesso em: 19 abri. 2023.
- ALMEIDA, D. K. V. **A enfermagem e o transtorno de ansiedade: uma revisão** narrativa. 2020. 25 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Enfermagem) - Centro Universitário de Brasília, Faculdade de Ciências da Educação e da Saúde, Brasília, 2020.
- APPIAH-KUSI, E. et al. Efeitos do tratamento de curto prazo com canabidiol na resposta ao estresse social em indivíduos com alto risco clínico de desenvolver psicose. **Psicofarmacologia (Berl)**, v. 237, n. 4, p. 1121-1130, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31915861/>. Acesso em: 20 maio. 2023.
- BARBOSA, L. A. S. **O beta-cariofileno, agonista canabinoide cb2, diminui a saliência motivacional e as propriedades reforçadoras do creme de avelã e chocolate em camundongos**. 2022. 103 f. Dissertação (Mestrado em Neurociências) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2022.
- BERGER, M.; LI, E.; AMMINGER, G. P. Treatment of social anxiety disorder and attenuated psychotic symptoms with cannabidiol. **BMJ Case Rep.**, v. 13, n. 10, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33028567/>. Acesso em: 10 abr. 2023.
- BORILLE, B. T. **Caracterização química da planta *Cannabis sativa* L. A partir de sementes apreendidas pela polícia federal no estado do Rio Grande do Sul**. 2016. 230 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.
- BRAGA, J. E. F. et al. Ansiedade Patológica: Bases Neurais e Avanços na Abordagem Psicofarmacológica. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 14, n. 2, p. 93-100, 2010. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-790710>. Acesso em: 17 mar. 2023.
- CAÍRES, M. C. SHINOHARA, H. Transtornos de ansiedade na criança: um olhar nas comunidades. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, p. 62-84, 2021. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1808-56872010000100005](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-56872010000100005). Acesso em: 08 mar. 2023.
- CARDOSO, S. R. **Canabidiol: estado da arte e os caminhos para a regulamentação no Brasil**. 2019. 144 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia Clínica) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.
- CARNEIRO, D. A. **Uso medicinal de *Cannabis sativa***. 2018. 45 f. Monografia (Bacharelado em Direito) - UniEvangélica, Anápolis, 2018.
- CELESTINO, L.K, MARCONATO, M. L, LOPES, B. E. R Maconha na saúde: Uma revisão bibliográfica sobre o uso terapêutico da *Cannabis sativa*. **Revista da Saúde da AJES**, v. 7, n.

13, 2021. Disponível em: <https://www.revista.ajes.edu.br/index.php/sajes/article/view/384>. Acesso em: 19 abr. 2023.

CHAVES, S. C. S.; NOBREGA, M. P. S. S.; SILVA, T. S. Intervenções não farmacológicas ofertadas ao usuário com transtorno mental comum na atenção primária à saúde. **J. nurs. Health**, v. 9, n. 3, p. 1-16, 219. Disponível em: <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/14472>. Acesso em: 07 mar. 2023.

COSTA, C. O. et al. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. **J. bras. psiquiatr.**, v. 68, n. 2, p. 92-100, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/PSrDy4ZFSGDCzNgJfJwVRxz/?lang=pt>. Acesso em: 7 maio. 2023.

CRIPPA, J. A.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E. C. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Braz. J. Psychiatry**, v. 32, n. 1, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/SLJjHfPvnpYKPQX79wbznztp/>. Acesso em: 13 abr. 2023.

D'ÁVILA, L. et al. Processo patológico do transtorno de ansiedade segundo a literatura digital disponível em português - revisão integrativa. **Rev. Psicol. Saúde**, v. 12, n. 12, 2020.

DIENST, K. W. et al. Cannabis-Related Commitment and Social Anxiety: The Role of Use in Managing Negative and Positive Affect in Social Situations. **HHS Public Access**, v. 55, n. 2, p. 271-280, 2020. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2177-093X2020000200011](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2177-093X2020000200011). Acesso em: 29 mar. 2023.

ELAZAR, E. G.; AKIRAV, I. Cannabinoids prevent the development of behavioral and endocrine alterations in a rat model of intense stress. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, p. 456-466, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31535902/>. Acesso em: 19 maio. 2023.

FARACH, F. J. et al. Tratamento farmacológico dos transtornos de ansiedade: tratamentos atuais e direções futuras. **J Transtorno de Ansiedade**, v. 26, n. 8, p. 833-843, 2012.

FARIA, S. M.A et al. Efeitos da administração aguda de canabidiol na ansiedade e tremores induzidos por um teste simulado de falar em público em pacientes com doença de Parkinson. **J Psicofármaco**, v. 34, n. 2, p. 189-196, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31909680/>. Acesso em: 02 jun. 2023.

FREITAS, L. C.; PORFÍRIO, J. C. C.; BUARQUE, C. N. L. Indicadores de ansiedade social infantil e suas relações com habilidades sociais e problemas de comportamento. **Psicol. Pesqui.**, v. 12, n. 2, p. 1-10, 2018. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1982-12472018000200012](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1982-12472018000200012). Acesso em: 12 maio. 2023.

GARCIA-GUTIÉRREZ, M. S. et al. Canabidiol: uma nova alternativa potencial para o tratamento da ansiedade, depressão e transtornos psicóticos. **Biomolecules**, v. 10, n. 11, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228239/>. Acesso em: 19 abr. 2023.

GURGEL, H. L. C. et al. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. **Saúde soc.**, v. 28, n. 7, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/9tJ7FDcg56PLDkKhDWsvT8D/?lang=pt>. Acesso em: 19 abr. 2023

HASBI, A.; MADRAS, B. K.; JORGE, S. R. Sistema endocanabinoide e canabinoides exógenos na depressão e ansiedade: uma revisão. **Brain sciences**, v. 13, n. 325, p. 2-24, 2023.

HUNDAL, H. et al. Os efeitos do canabidiol na ideação persecutória e ansiedade em um grupo paranóide de alto traço. **J Psicofármaco**, v. 32, n. 3, p. 276-282, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/CmqhFzYTRG9SJr8PZnFhTjK/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 12 maio. 2023.

LACERDA, C. F. **Avaliação da dispensação de benzodiazepínicos na farmácia municipal de Luz/MG de 2010 a 2015**. 2016. 53 f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras do Alto São Francisco, Luz, 2016.

LENHARDTK, G.; CALVETTI, P. U. Quando a ansiedade vira doença? Como tratar transtornos ansiosos sob a perspectiva cognitivo-comportamental. **Aletheia**, v. 50, n. 1-2, p. 111-122, 2017. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-03942017000100010](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-03942017000100010). Acesso em: 16 mar. 2023.

LIRA, L. F. B. L. C. et al. **Fisiopatologia do transtorno de ansiedade**. SEMPESq – Semana de Pesquisa da UNIT – Alagoas, n. 9, 2021.

LUTZ, V. et al. O sistema endocanabinoide na proteção contra o medo, ansiedade e estresse. **Nat Rev Neurosci.**, v. 16, n. 12, p. 705-718, 2015.

MARTIN, E. I. et al. A neurobiologia do transtorno de ansiedade: cérebro imagiologia, genética e psiconeuroendocrinologia. **Clin Lab Med**, v. 30, p. 865-891, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20832657/>. Acesso em: 10 abr. 2023.

MENOLLI, P. V. S. et al. Uso de antidepressivos e percepção de saúde entre adultos de 40 anos ou mais: estudo longitudinal. **Revista Colombiana de Ciências Químico – Farmacéuticas**, v. 49, n. 1, 2020. Disponível em: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74182020000100183](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182020000100183). Acesso em: 16 mar. 2023.

MOCHCOVITCH, M. D. Atualizações do tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada. **Debates em Psiquiatria**, v. 5, n. 2, p. 14-28, 2015. Disponível em: <https://revistardp.org.br/revista/article/view/206>. Acesso em: 13 maio. 2023.

MOREIRA, F. A.; AGUIAR, D. C.; GUIMARÃES, F. S. Efeito do tipo ansiolítico de canabinóides injetados na substância cinzenta periaquedutal dorsolateral de ratos. **Neurofarmacologia**, v. 52, 2007.

NARAYAN, A. J. et al. Tratamentos com canabinoides para ansiedade: uma revisão sistemática e consideração do impacto dos distúrbios do sono. **Neurociência e avaliações biocomportamentais**, v. 143, 2022.

NASCIMENTO, V. P.; MARIN, R. *Cannabis* e canabinoides frente à ansiedade: uma revisão. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 41, n. 1, p. 80-90, 2022.

OLIVEIRA, M. S. **O papel dos endocanabinoides no controle da dor.** 2017. 38 f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.

PEREIRA, F. A. et al. Efeitos do canabidiol na frequência das crises epiléticas: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 22, n. 1, 2018. Disponível em: <https://www.revneuropsi.com.br/rbnp/article/view/349/135>. Acesso em: 10 mar. 2023.

PESSOA, D. O. C.; LIRA, I. V.; SIQUEIRA, L. P. Cannabis Sativa: uma revisão integrativa dos aspectos farmacológicos, toxicológicos e terapêuticos. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, n. 15, 2021.

RAMOS, M. M.; SANTOS, E. C. Ansiedade social: adaptação e evidências de validade da forma curta da *Social Interaction Anxiety Scale* e da *Social Phobia Scale* para o Brasil. **J. bras. psiquiatr.**, v. 70, n. 2, p. 149-156, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/BmgXsC8xw9jBnH3F5G8YR3y/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 02 jun. 2023.

REIS, E. M. **A trajetória legal da Cannabis na Espanha, no Uruguai e nos Estados Unidos: uma análise da regulamentação da maconha à luz da corrente ecossocialista.** 2017. Dissertação (Mestrado em Economia) - Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2017.

ROCHA, F. L.; HARA, C.; PAPROCKI, J. Doença mental e estigma. **Rev Med Minas Gerais**, v. 25, n. 4, p. 590-596, 2015. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/1876>. Acesso em: 11 jun. 2023.

SOUZA, A. E. C. et al. Os efeitos dos antidepressivos no organismo. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 12, n. 28, 2015. Disponível em: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/343>. Acesso em: 17 abr. 2023.

SOUZA, J. P. A. et al. Sintomas de ansiedade generalizada entre estudantes de graduação: prevalência, fatores associados e possíveis consequências. **J. bras. Psiquiatr.**, v. 71, n. 3, p. 193-203, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/phdLZspxdbSmbRtqGs5WtGh/>. Acesso em: 09 jun. 2023.

SOUZA, T. H. A. **Envolvimento dos sistemas serotoninérgico, gabaérgico e glutamatérgico no córtex cingulado anterior na ansiedade-traço e -estado de ratos wistar adultos.** 2021. 136 f. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2021.

VASCONCELLOS, S. J. L. et al. Personalidade, ansiedade social e adaptação às medidas de distanciamento durante a pandemia. **Psico-USF**, v. 27, n. 4, p. 779-790, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pusf/a/bj4My5sT9WZgdTbHXrrrYLg/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

WAGNER, B. A. **Envolvimento do sistema endocanabinoide no desenvolvimento da retina.** 2021, 52 f. Monografia (Bacharelado em Biomedicina) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2021.