Dayanna Patrícia de Carvalho Barreto

Eficácia e segurança de medicamentos à base de Cannabis sativa para o tratamento de Transtornos de Ansiedade: Uma Revisão Sistemática

Dissertação apresentada a Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, para obtenção do título de Mestrado Profissional em Evidências Científicas para Saúde.

Sete Lagoas-MG
2025

Dayanna Patrícia de Carvalho Barreto

Eficácia e segurança de medicamentos à base de Cannabis sativa para o tratamento de Transtornos de Ansiedade: Uma Revisão Sistemática

Dissertação apresentada a Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, para obtenção do título de Mestrado Profissional em Evidências Científicas para Saúde.

Orientadora:
Prof. Dra. Edina Mariko Koga da Silva

Sete Lagoas-MG
2025

Barreto, Dayanna Patrícia de Carvalho

Eficácia e segurança de medicamentos à base de Cannabis sativa para o tratamento de Transtornos de Ansiedade: uma revisão sistemática/ Dayanna Patrícia de Carvalho Barreto - Sete Lagoas, 2025.

ix, 72f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Evidências Científicas para Saúde) - Faculdade Sete Lagoas – MG.

Título em inglês: **Efficacy and Safety of Cannabis sativa-based Medications for the Treatment of Anxiety Disorders: A Systematic Review**

1. Cannabis sativa; 2. transtornos de ansiedade; 3. canabidiol; 4. eficácia, segurança 5.revisão sistemática

FACULDADE SETE LAGOAS-FACSETE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇAO

MESTRADO PROFISSIONAL EM EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA SAÚDE

Coordenador do Mestrado Profissional: Prof. Dr. Alvaro Nagib Atallah

BANCA EXAMINADORA

Presidente da Banca

Professora Dra Edina Mariko Koga da Silva

Titulares

Profa Dra Aline Pereira da Rocha

Prof. Dr. Alan Pedrosa Viegas de Carvalho

Profa Dra Dóris Camargo Martins de Andrade

Suplente

Prof. Dr. Osmar Cleyton Person

27 /03 / 2025

DEDICATÓRIA

A meus pais que confiaram e permitiram todas as minhas conquistas e me incentivaram para tanto desde minha infância.

A Emerson, pela sua paciência e acolhimento.

Aos meus amigos por estarem sempre comigo nesta jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de força, sabedoria e inspiração, agradeço primeiramente por me guiar em todos os momentos desta jornada. Sem Sua presença e graça, este sonho não teria se concretizado.

Aos meus pais, Barreto e Ivanosca, minha gratidão eterna pelo amor incondicional, apoio constante e pela base sólida que sempre me proporcionaram. Vocês são minha maior motivação e exemplo de dedicação.

Ao meu noivo, Emerson, meu profundo agradecimento pela paciência, acolhimento e suporte, especialmente nos momentos mais difíceis, quando as crises de ansiedade surgiram. Sua presença foi essencial para que eu pudesse seguir em frente.

Agradeço à Faculdade Sete Lagoas (FACSETE), em especial à professora Dra. Dóris Camargo Martins de Andrade, pelo apoio acadêmico e pelo papel fundamental na realização deste trabalho. Também agradeço ao Centro Cochrane, representado pelo Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah, pelo suporte científico e pela contribuição inestimável ao desenvolvimento desta pesquisa.

À minha orientadora, Prof. Dra. Edina Mariko Koga da Silva, registro minha gratidão pela paciência, orientação cuidadosa e por acreditar no potencial deste trabalho. Sua expertise e dedicação foram fundamentais para a realização deste projeto.

Aos professores que contribuíram para minha formação acadêmica, agradeço de coração, com destaque à Dra. Maria Eduarda dos Santos Puga, Dr. Vinicius Tassoni Civile e Dra. Aline Pereira da Rocha. Suas aulas, orientações e incentivo foram cruciais para a construção do conhecimento e para o desenvolvimento deste trabalho.

Por fim, expresso minha gratidão a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para que esta etapa fosse concluída. Cada palavra de incentivo, cada gesto de apoio e cada momento de compartilhamento tiveram um papel importante nesta trajetória

RESUMO

Introdução: Este trabalho revisa sistematicamente a eficácia e segurança dos medicamentos à base de *Cannabis sativa* no tratamento de transtornos de ansiedade, com foco nos compostos canabinoides, como o canabidiol (CBD). O objetivo é investigar os efeitos terapêuticos desses medicamentos e suas implicações para a prática clínica, comparando-os a placebos ou tratamentos convencionais. **Métodos:** A revisão analisou ensaios clínicos randomizados (ECRs) que abordam o uso de canabinoides no tratamento de ansiedade. **Resultados:** Após a triagem inicial de 1.184 artigos, quatro estudos atenderam aos critérios de inclusão, os quais abrangeram diferentes populações e dosagens de canabinoides Os resultados indicam que o CBD pode ter um efeito ansiolítico moderado, com maior eficácia observada em doses intermediárias. Contudo, a relevância clínica deste efeito foi considerada modesta em alguns estudos, o que limita afirmações mais conclusivas. Quanto à segurança, houve poucos relatos de efeitos adversos graves nos estudos analisados, mas devido às limitações nos dados disponíveis, não é possível afirmar categoricamente que o risco de efeitos adversos seja baixo. **Conclusão:** Os medicamentos à base de canabinoides, especialmente o CBD, apresentam potencial terapêutico para o tratamento de transtornos de ansiedade, particularmente na fobia social, que foi a única condição específica abordada nos estudos disponíveis. mas estudos adicionais são imprescindíveis para confirmar sua eficácia em longo prazo. Apesar dos resultados promissores, é essencial aprofundar as investigações para melhor orientar a prática clínica.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*, transtornos de ansiedade, canabidiol, eficácia, segurança, revisão sistemática.

ABSTRACT

Introduction: This study systematically reviews the efficacy and safety of Cannabis sativa-based medications in the treatment of anxiety disorders, focusing on cannabinoid compounds, such as cannabidiol (CBD). The aim is to investigate the therapeutic effects of these medications and their implications for clinical practice by comparing them to placebo or conventional treatments.

Methods: The review analyzed randomized controlled trials (RCTs) addressing the use of cannabinoids in the treatment of anxiety.

Results: After initial screening of 1,184 articles, four studies met the inclusion criteria, involving different populations and cannabinoid dosages. The results indicate that CBD may have a moderate anxiolytic effect, with greater efficacy observed at intermediate doses. However, the clinical relevance of this effect was modest in some studies, limiting more definitive conclusions. Regarding safety, few serious adverse effects were reported in the analyzed studies, but due to limitations in the available data, it is not possible to categorically assert that the risk of adverse effects is low.

Conclusion: Cannabinoid-based medications, especially CBD, show therapeutic potential for treating anxiety disorders, particularly social anxiety disorder, which was the only specific condition addressed in the available studies. However, additional studies are essential to confirm their long-term efficacy. Despite promising results, further research is necessary to better inform clinical practice.

Keywords: *Cannabis sativa*, anxiety disorders, cannabidiol, efficacy, safety, systematic review

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – PICOS.....25
Quadro 2 – Estratégias de busca.....25
Quadro 3 – Estudos incluídos.....35
Quadro 4 – Características gerais entre os estudos incluídos.....38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do estudo.....34
Figura 2. Resumo do risco de viés: julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.....38
Figura 3. Gráfico do risco de viés: julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como percentuais entre todos os estudos incluídos.....38

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 1

2 REFERENCIAL TEÓRICO 6

2.1 Transtornos de Ansiedade: Definição, Prevalência e Impacto na Saúde Pública 7

2.2 Tratamentos Convencionais para Transtornos de Ansiedade: Eficácia e Limitações 11

2.3 O Sistema Endocanabinoide e o Papel dos Canabinoides no Tratamento de Distúrbios de Ansiedade 15

2.4 Evidências Clínicas sobre o Uso de Cannabis sativa e Canabinoides no Tratamento da Ansiedade 17

3 REVISÃO SISTEMÁTICA 232

3.1 Critérios para considerar a inclusão de estudos 23

3.1.1 Tipos de estudos 23

3.1.2 Tipos de participantes 23

3.1.3 Tipos de intervenções 24

3.1.4 Tipos de medidas de desfecho 24

3.2 Elaboração da Pergunta e os Métodos de busca para identificação dos estudos 25

3.2.1 Buscas eletrônicas 25

3.2.2 Buscas em outras fontes 30

3.3 Coleta de dados e análise 30

3.3.1 Seleção dos estudos 30

3.3.2 Extração e gerenciamento dos dados 30

3.3.3 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos 31

3.3.4 Medidas de efeito do tratamento 31

3.3.5 Unidade de análise 31

4 RESULTADOS 32

4.1. Resultados da busca 33

4.2 Estudos incluídos 34

4.2.1. Fabre e McLendon (1981) 36

4.2.2. Bergamaschi et al. (2011) 36

4.2.3. Crippa et al. (2011) 37
4.2.4. Masataka (2019) 37
4.3 Risco de viés nos estudos incluídos 38
4.3.1 Alocação (viés de seleção) 39
4.3.2 Mascaramento (viés de desempenho e viés de detecção) 39
4.3.2.1 Participantes..... 39
4.3.2.2 Mascaramento dos avaliadores de desfecho (autorrelatado ou relatado pelo avaliador)..... 39
4.3.3 Perdas de Participantes (Dropouts)..... 40
4.4 Efeitos das intervenções..... 400
4.3.1 Intervenção com CBD em Dose Única..... 41
4.3.2 Intervenção com Doses Repetidas de CBD 41
4.3.3 Intervenção com Nabilona 42
5 DISCUSSÃO..... 44
6 CONCLUSÃO..... 49
7 REFERÊNCIAS 51
Apêndice 1 – Estratégias de busca..... 60

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos de ansiedade representam um grave problema de saúde pública tanto no Brasil quanto no mundo, tendo um impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos afetados e na economia. Segundo dados epidemiológicos de 2017, estima-se que, no Brasil, aproximadamente 9,3% da população seja afetada por transtornos de ansiedade, o que corresponde a mais de 18 milhões de pessoas. Globalmente, calcula-se que cerca de 284 milhões de pessoas tenham sido diagnosticadas com transtornos de ansiedade naquele ano.[1] Em 2019, quase um bilhão de pessoas viviam com um transtorno mental, sendo que, entre estes, os transtornos de ansiedade eram os mais prevalentes, com 31% dos casos.[2] Os transtornos mentais são a principal causa de incapacidade, causando um em cada seis anos vividos com incapacidade. Os diagnósticos de depressão e ansiedade aumentaram mais de 25% apenas no primeiro ano da pandemia.[3]

Além do impacto na saúde mental, os transtornos de ansiedade também acarretam importantes repercussões econômicas. A ansiedade é uma das principais causas de afastamento do trabalho e incapacidade laboral, resultando em altos custos sociais e econômicos. Os gastos relacionados a transtornos de ansiedade incluem despesas com tratamentos médicos, medicamentos, terapias e perda de produtividade no trabalho. Estima-se que os custos relacionados à ansiedade representem uma parcela significativa dos gastos totais em saúde em muitos países.[4] Neste trabalho, entende-se como Transtornos de Ansiedade aqueles descritos no capítulo correspondente do mais recente Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSV-5-TR) ou equivalentes diagnósticos em edições anteriores.

Embora o tratamento farmacológico convencional, com o uso de antidepressivos, seja uma opção comum no manejo dos transtornos de ansiedade, muitos pacientes enfrentam dificuldades nesse tipo de abordagem. Estudos mostram que, aproximadamente, 30% a 40% dos pacientes não respondem adequadamente aos antidepressivos e podem necessitar de outras intervenções terapêuticas.[5] Além disso, o início do efeito terapêutico dos antidepressivos convencionais pode levar algumas semanas, o que pode ser frustrante para os pacientes que buscam alívio imediato dos sintomas ansiosos.[6]

Dentro desse contexto, nos últimos anos, tem havido um crescente interesse no uso de medicamentos e produtos à base de *Cannabis sativa* como uma alternativa potencial para o tratamento médico para condições de difícil manejo. A *Cannabis sativa* é uma planta que contém uma variedade de compostos químicos conhecidos como canabinoides, dos quais o delta-9-tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) têm seus potenciais terapêuticos mais amplamente estudados.[7]

Os medicamentos e produtos à base de *Cannabis sativa* são compostos que utilizam canabinoides encontrados na planta para o tratamento de diversas condições médicas. O interesse em seu uso medicinal cresceu nas últimas décadas e a regulamentação para seu uso terapêutico foi estabelecida pela ANVISA, no Brasil, através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 327, de 17 de dezembro de 2019. Esta RDC estabeleceu os critérios para o registro, comercialização e prescrição desses produtos, buscando garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos à base de *Cannabis sativa* disponíveis no mercado brasileiro.[8]

O sistema endocanabinoide (SEC) é um sistema fisiológico presente no corpo humano que desempenha um papel crucial na regulação de diversas funções, incluindo a modulação da dor, do humor, do apetite, do sono e da resposta imunológica.[9] O SEC é composto por receptores canabinoides, como os receptores CB1 e CB2, e pelos ligantes endógenos, como a anandamida e o 2-araquidonilglicerol.[10]

Os receptores canabinoides estão amplamente distribuídos no cérebro, mas também estão presentes em outros tecidos do corpo. O receptor CB1 é principalmente encontrado no sistema nervoso central, enquanto o receptor CB2 está localizado principalmente nas células do sistema imunológico e em outros tecidos periféricos. A interação entre os canabinoides e seus receptores desencadeia uma série de eventos bioquímicos que afetam a função celular e a comunicação entre as células.

O principal composto psicoativo da *Cannabis sativa*, o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC), atua principalmente nos receptores CB1, produzindo efeitos psicoativos e alterações na percepção, no humor e na cognição.[10] Por outro lado, o canabidiol (CBD), outro composto encontrado na planta, não é psicoativo e possui uma interação mais complexa com os receptores canabinoides. O CBD modula indiretamente a atividade dos receptores canabinoides, interagindo com outros sistemas de neurotransmissores no cérebro. Essa interação pode resultar em efeitos ansiolíticos, anti-inflamatórios, analgésicos e neuroprotetores.[9]

Além da interação com os seus respectivos receptores, os canabinoides também podem interagir com outros sistemas de sinalização no corpo, como o sistema serotoninérgico, dopaminérgico e opioide, ampliando ainda mais os seus efeitos terapêuticos potenciais. No entanto, é importante destacar que a complexidade dessas interações ainda está sendo estudada em detalhes para entender completamente os mecanismos de ação dos canabinoides e seus efeitos no organismo.

É importante destacar que o uso recreativo de cannabis pode estar relacionado a efeitos colaterais indesejados, como ansiedade, convulsões, paranoia e prejuízo na função cognitiva, principalmente quando com elevado teor de THC. Além disso, o uso crônico de cannabis pode levar ao desenvolvimento de dependência, especialmente em indivíduos mais vulneráveis.[11,12,13] Entretanto, o THC pode ter sua atividade psicoativa reduzida pelo canabidiol, o qual aumenta a sua tolerância e reduz as chances de toxicidade.[14]

Em 2004, a *Food and Drug Administration* (FDA), órgão regulador de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos, aprovou o uso de medicamentos contendo fármacos sintéticos derivados do THC. Esses medicamentos, conhecidos como Marinol (dronabinol) e Cesamet (nabilona), são prescritos para tratar a anorexia associada à perda de peso em pacientes com HIV e para controlar náuseas e vômitos em pacientes submetidos à quimioterapia.[15]

Embora os estudos ainda sejam limitados, existem evidências que sugerem que o CBD pode ser útil no tratamento de transtornos de ansiedade. Por exemplo, um estudo realizado por Shannon e colaboradores, em 2016, mostrou que o uso de CBD em pacientes com Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) resultou em uma redução significativa na ansiedade, na cognição negativa e no desconforto físico.[16] Além disso, um estudo realizado por Bergamaschi e colaboradores, em 2011, descobriu que o CBD pode ser eficaz no tratamento do Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT).[17]

O CBD tem despertado interesse como uma opção promissora devido aos seus mecanismos de ação e perfil de efeitos adversos favoráveis. Nos Estados Unidos, terapias baseadas em *Cannabis sativa* foram aprovadas para diversas condições, como espasticidade, náuseas e dores.[18] Extratos enriquecidos com CBD e baixo teor de THC são fabricados e comercializados nos Estados Unidos, sendo também exportados para países onde seu uso é legalizado, inclusive para o Brasil, por meios

eletrônicos. Vários estudos pré-clínicos e observações em humanos têm fornecido suporte para o uso de canabinoides no tratamento da epilepsia.[19,14]

No Brasil, até maio de 2023, foram aprovados pela Anvisa vinte e seis produtos de cannabis, incluindo produtos com base de extratos de *Cannabis sativa* e com fitofármaco canabidiol, conforme dispõe a RDC 327/2019.[20]

Apenas dois desses produtos têm teor de tetraidrocanabinol (THC) acima de 0,2% (Extrato de Cannabis sativa GreenCare 160,32 mg/mL e Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 160,32 mg/mL). Esses dois produtos possuem 96 mg/mL de canabidiol (CBD) e 0,24% de THC, e são destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais. Todos os demais têm teor de THC não maior que 0,2%.[20]

Esta pesquisa tem como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança dos medicamentos e produtos à base de *Cannabis sativa* para o tratamento dos Transtornos de Ansiedade e relacionados. Para essa análise, serão consultadas fontes bibliográficas que abranjam ensaios clínicos controlados.

Ao final desta pesquisa, busca-se oferecer uma visão abrangente o uso seguro e eficaz de produtos e fármacos à base de Cannabis sativa utilizados no manejo dos Transtornos de Ansiedade e suas manifestações relacionadas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2 REFERENCIAL TEÓRICO

No presente referencial teórico, será explorada inicialmente a definição dos transtornos de ansiedade, abordando suas características principais, prevalência e impacto na saúde pública. Será discutido como esses transtornos afetam diferentes faixas etárias, com destaque para as particularidades em crianças e adolescentes, além das implicações para a saúde mental ao longo da vida. A relação entre fatores genéticos e ambientais, bem como a interação entre ambos também será analisada para compreender o desenvolvimento e a manifestação dos transtornos de ansiedade.

A seguir, o texto abordará os tratamentos convencionais para transtornos de ansiedade, focando na eficácia e nas limitações das abordagens terapêuticas atuais. Serão discutidas as terapias mais comuns, como a terapia cognitivo-comportamental e o uso de medicamentos, avaliando sua eficácia em diferentes grupos etários e os desafios envolvidos no manejo desses transtornos.

Posteriormente, o papel do sistema endocanabinoide será examinado, com foco em como os canabinoides podem influenciar o tratamento dos distúrbios de ansiedade. O referencial teórico explorará a biologia do sistema endocanabinoide, sua relação com a regulação emocional e a ansiedade, bem como as implicações do uso de canabinoides como possível alternativa terapêutica.

Por fim, serão apresentadas evidências clínicas sobre o uso de *Cannabis sativa* e canabinoides no tratamento da ansiedade. Estudos e ensaios clínicos que avaliam a eficácia, segurança e os potenciais efeitos adversos dessas substâncias serão discutidos, a fim de fornecer uma visão crítica sobre sua aplicabilidade na prática clínica e as limitações existentes na literatura atual.

2.1 Transtornos de Ansiedade: Definição, Prevalência e Impacto na Saúde Pública

Os transtornos de ansiedade são caracterizados por medo ou apreensão desproporcional ao estímulo, causando sofrimento significativo e interferindo na qualidade de vida. A ansiedade é considerada patológica quando ultrapassa os limites de uma resposta normal a uma situação de perigo, sendo exacerbada e persistente.[21] Diferentes fatores, como predisposição genética e eventos traumáticos, podem

influenciar o desenvolvimento desses transtornos. Crianças e adolescentes, devido à sua fase de desenvolvimento, podem apresentar sintomas de maneira distinta dos adultos, não reconhecendo seus medos como irracionais.[22]

A prevalência dos transtornos de ansiedade é alta, tanto em crianças quanto em adultos, variando de 9% a 15% ao longo da vida.[22] Esses transtornos incluem fobias, transtorno de pânico, ansiedade generalizada e transtorno de ansiedade de separação. Em crianças e adolescentes, o transtorno de ansiedade de separação é especialmente prevalente, afetando cerca de 4% da população jovem.[23] Outros transtornos, como fobias específicas e transtorno de ansiedade generalizada (TAG), também são comuns, com taxas variando de 2,7% a 4,6%.[24]

Embora os transtornos de ansiedade possam se manifestar de formas diferentes em cada faixa etária, há uma clara predominância de certas condições em determinados grupos. Por exemplo, fobias específicas e transtorno de pânico são mais frequentes em mulheres, enquanto outras condições, como o transtorno de ansiedade generalizada, têm distribuição mais equitativa entre os sexos.[25] Essa variação pode estar relacionada a fatores hormonais e sociais, além de predisposições genéticas.[26]

A identificação precoce dos transtornos de ansiedade é essencial para evitar consequências a longo prazo. Estudos demonstram que o início dos transtornos de ansiedade na infância e adolescência está associado a uma maior probabilidade de problemas psiquiátricos na vida adulta.[27] Além disso, a comorbidade com outros transtornos psiquiátricos, como depressão, pode complicar o quadro clínico e tornar o tratamento mais desafiador.[28] Aproximadamente metade das crianças com transtornos ansiosos apresenta outro diagnóstico coexistente.[22]

A etiologia dos transtornos de ansiedade é multifatorial. Fatores genéticos desempenham um papel importante, como evidenciado em estudos de neurobiologia.[26] No entanto, o ambiente também exerce influência significativa, especialmente no que diz respeito a eventos estressores na infância, como separação dos pais ou perda de um ente querido. A interação entre genes e ambiente é essencial para compreender o desenvolvimento desses transtornos.[29]

O curso dos transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes tende a ser crônico, com períodos de exacerbação e remissão.[30] Sem intervenção adequada, os sintomas podem persistir por anos, comprometendo o desempenho escolar e as

relações sociais. Portanto, é crucial que pais e profissionais da saúde fiquem atentos aos primeiros sinais de ansiedade e procurem tratamento especializado.[31]

O tratamento dos transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes é geralmente multimodal, incluindo terapia cognitivo-comportamental, psicoterapia dinâmica e, em alguns casos, o uso de medicamentos.[32] A terapia cognitivo-comportamental, em particular, tem mostrado resultados promissores, ajudando os pacientes a enfrentarem seus medos e modificar padrões de pensamento disfuncionais.[33] A participação ativa dos pais no processo terapêutico também é fundamental.

A utilização de medicamentos, embora controversa, pode ser indicada em casos mais graves. Estudos mostram que medicações, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), são eficazes no tratamento de transtornos de ansiedade em jovens.[32] No entanto, o uso de fármacos deve ser cuidadosamente monitorado devido aos possíveis efeitos colaterais e à natureza ainda em desenvolvimento do cérebro infantil.[25]

Historicamente, esses transtornos eram vistos como consequência exclusiva de conflitos intrapsíquicos, mas, com os avanços científicos, reconhece-se hoje uma etiologia multifatorial que inclui fatores biológicos, psicodinâmicos, sociais e de aprendizado.[34] Essa compreensão ampliada é fundamental para se considerar os fatores de risco, como traumas na infância, comorbidades psiquiátricas e histórico familiar, além de fatores de proteção que podem mitigar o desenvolvimento dos TAs.[27]

Os fatores genéticos também desempenham um papel importante na predisposição aos TAs, como evidenciado por estudos familiares que mostram maior incidência entre parentes de primeiro grau de pacientes com transtorno de pânico ou fobia social.[34] Embora nenhum gene específico tenha sido identificado, alguns alelos, como o Ser23 do receptor 5HT2C, têm sido associados a uma maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de ansiedade, especialmente em mulheres, embora os resultados sejam contraditórios.[36] Esses achados reforçam a importância da genética na vulnerabilidade aos transtornos, embora sem um determinismo rígido.

A neurobiologia dos transtornos de ansiedade explora os circuitos cerebrais e os neurotransmissores envolvidos na regulação das emoções. A amígdala, uma estrutura do sistema límbico, tem papel central na resposta exagerada a estímulos percebidos como ameaçadores, mesmo que insignificantes, enquanto o hipotálamo está envolvido nos ajustes fisiológicos associados à ansiedade, como aumento da

frequência cardíaca.[37] O hipocampo também é relevante, sendo responsável pela vigilância e processamento contextual em situações de perigo, como na resposta de luta ou fuga.[38]

Os neurotransmissores, como a serotonina, a norepinefrina e o ácido gama-aminobutírico (GABA), estão intimamente ligados à expressão dos sintomas ansiosos. A sobreatividade do sistema serotoninérgico e a deficiência no funcionamento dos receptores GABAérgicos estão associadas à patogênese dos TAs.[39] A eficácia das benzodiazepinas no tratamento da ansiedade, por exemplo, baseia-se na sua capacidade de aumentar a ação do GABA, um neurotransmissor inibitório, reduzindo a excitabilidade neuronal.[40]

A neuropsicologia dos transtornos de ansiedade tem revelado que a ansiedade, dentro de certos limites, pode ser adaptativa, melhorando o desempenho e a atenção em contextos de baixa demanda cognitiva. Contudo, níveis elevados de ansiedade interferem negativamente no desempenho cognitivo, especialmente nas funções executivas e na atenção, conforme demonstrado por tarefas como a de Stroop, onde a ansiedade prejudica a velocidade e a precisão da resposta.[41] Esses impactos cognitivos podem gerar dificuldades significativas na vida cotidiana dos indivíduos afetados.

Além disso, a ansiedade altera o controle atencional, aumentando a tendência ao foco em estímulos ameaçadores e diminuindo a eficiência em tarefas neutras ou que não envolvem perigo.[41] Esse padrão de funcionamento atencional leva a um consumo elevado de recursos cognitivos, como a memória de trabalho, prejudicando o desempenho em outras atividades. Os pacientes ansiosos tendem a se distrair mais facilmente por estímulos irrelevantes, internos ou externos, o que compromete ainda mais sua capacidade de manter o foco.[42]

Em termos neuroanatômicos, a hipofrontalidade observada em pacientes com transtornos de ansiedade, caracterizada por uma redução na ativação espontânea do córtex pré-frontal, reflete uma disfunção nas áreas responsáveis pela tomada de decisão e regulação emocional.[43] Essa alteração é um indicativo de que a hiperatividade das regiões límbicas, como a amígdala, sobrecarrega os sistemas cerebrais que deveriam modular a resposta ao estresse, agravando os sintomas ansiosos.

Os estudos mais recentes sobre os circuitos neuronais associados à ansiedade têm utilizado técnicas avançadas de neuroimagem, como a ressonância magnética

funcional (fMRI). Esses métodos revelaram padrões específicos de ativação cerebral em resposta a estímulos ameaçadores, destacando a importância da interação entre as áreas frontais e subcorticais no processamento emocional.[44] A ativação desbalanceada entre essas regiões reforça a teoria de que os transtornos de ansiedade decorrem, em parte, de um desequilíbrio entre as regiões emocionais e cognitivas do cérebro.

Por fim, as novas abordagens terapêuticas para os TAs têm se baseado na compreensão desses mecanismos neurobiológicos. A combinação de psicoterapia, como a terapia cognitivo-comportamental, e medicamentos que atuam nos sistemas monoaminérgicos tem demonstrado eficácia no manejo dos sintomas.[45] As investigações continuam a explorar novas opções terapêuticas, incluindo o uso de neuromodulação e intervenções que visam a plasticidade neuronal, com o objetivo de melhorar o prognóstico dos pacientes com transtornos de ansiedade.

2.2 Tratamentos Convencionais para Transtornos de Ansiedade: Eficácia e Limitações

O tratamento da ansiedade tem evoluído consideravelmente ao longo das décadas. Inicialmente, o foco estava em terapias comportamentais e intervenções psicoterapêuticas, como a psicanálise. No entanto, a descoberta de medicamentos ansiolíticos revolucionou o manejo dessa condição, proporcionando alívio rápido para os sintomas mais debilitantes. Os benzodiazepínicos (BZD), introduzidos nas décadas de 1960 e 1970, emergiram como uma classe de medicamentos altamente eficazes no tratamento de transtornos de ansiedade, agindo diretamente no sistema GABAérgico, responsável por inibir a excitação neuronal excessiva.[46] Essa descoberta impulsionou novas investigações sobre a neurobiologia da ansiedade, promovendo a ampliação das abordagens terapêuticas.

A eficácia dos benzodiazepínicos está amplamente documentada em diversos estudos, com destaque para sua capacidade de reduzir rapidamente os sintomas somáticos e psíquicos da ansiedade.[47] Pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) frequentemente apresentam melhora significativa nas primeiras semanas de uso, o que torna essa classe de medicamentos uma opção valiosa para tratamentos de curto prazo. No entanto, uma preocupação comum é o potencial de

abuso e dependência, especialmente em tratamentos prolongados.[48] Apesar disso, as pesquisas sugerem que a tolerância ao efeito ansiolítico não é um fenômeno predominante.[49]

Estudos sobre a farmacocinética dos benzodiazepínicos indicam que a escolha do tipo de BZD deve levar em consideração características individuais dos pacientes, como a função hepática.[50] Fármacos como o lorazepam, que possuem metabolismo hepático mais simples, são indicados para pacientes com comprometimento hepático. Por outro lado, benzodiazepínicos de meia-vida longa, como o diazepam, são preferíveis para evitar sintomas de abstinência durante o intervalo entre doses, além de promoverem maior estabilidade nos níveis séricos da medicação.[51]

Embora amplamente utilizados, os benzodiazepínicos não estão isentos de controvérsias. O risco de dependência, apesar de não ser tão prevalente quanto se supunha inicialmente, ainda é motivo de resistência entre médicos e pacientes.[52] Em Nova York, por exemplo, a regulação estrita na prescrição de benzodiazepínicos resultou em um aumento preocupante no uso de substâncias mais perigosas, como os barbitúricos e o meprobamato.[52] Esse dado reforça a importância de um uso controlado e consciente dessas medicações, minimizando os riscos associados ao seu uso inadequado.

Apesar dos benefícios dos BZD, uma parcela significativa dos pacientes recai após a suspensão da medicação, indicando a necessidade de abordagens de longo prazo.[49] Assim, uma estratégia comum é reduzir gradualmente a dose, reavaliando constantemente a necessidade do fármaco. A retirada gradual, em que 25% da dose é reduzida a cada uma ou duas semanas, é recomendada para evitar sintomas de abstinência, especialmente em benzodiazepínicos de curta duração e alta potência.[50]

O desenvolvimento de novas classes de medicamentos para o tratamento da ansiedade tem buscado alternativas aos benzodiazepínicos, visando menor risco de dependência. Entre essas alternativas, destaca-se a buspirona, que age no sistema serotoninérgico e tem demonstrado eficácia em diversos estudos.[53] A buspirona é particularmente eficaz em pacientes que não respondem adequadamente aos benzodiazepínicos, oferecendo um perfil de segurança mais favorável em termos de dependência e abstinência.[54]

Outra classe emergente no tratamento da ansiedade são os antidepressivos, que se mostraram eficazes tanto em transtornos de ansiedade quanto em quadros de depressão comórbida.[55] Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e

os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) são amplamente utilizados para o tratamento a longo prazo de transtornos de ansiedade, com resultados promissores.[56] Esses fármacos têm a vantagem de não apresentarem risco significativo de dependência, o que os torna uma opção preferível para uso prolongado.

Recentemente, também houve interesse no uso de antipsicóticos atípicos e anticonvulsivantes no manejo da ansiedade, especialmente em casos resistentes ao tratamento convencional.[57] A gabapentina, originalmente desenvolvida como anticonvulsivante, demonstrou efeito ansiolítico em estudos pré-clínicos e clínicos[53], ampliando as opções terapêuticas disponíveis. Essa classe de medicamentos representa uma abordagem inovadora, especialmente em casos em que os tratamentos convencionais não são eficazes.

Estudos como o de Schweizer et al.[49] evidenciam a efetividade dos BZD em tratamentos de curto prazo. Contudo, a preocupação com efeitos colaterais, como dependência e tolerância, levou à busca por alternativas. Como resultado, outras classes de medicamentos, como os antidepressivos tricíclicos (ADT), ganharam espaço no manejo da ansiedade, principalmente devido à sua ação sobre sintomas psíquicos.

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento da depressão, mas logo demonstraram eficácia no tratamento da ansiedade, especialmente em pacientes com transtornos mistos de ansiedade e depressão.[55] A imipramina, por exemplo, mostrou-se eficaz em reduzir sintomas de tensão e preocupação, frequentemente associados à ansiedade.[55] Embora os ADT apresentem início de ação mais lento, seus efeitos ansiolíticos podem ser observados após algumas semanas de uso, tornando-os uma opção válida para casos de ansiedade crônica.

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) surgiram como uma alternativa promissora no tratamento da ansiedade, particularmente em função de seu perfil de segurança mais favorável em comparação com os BZD e ADT. Fármacos como a paroxetina e a sertralina mostraram eficácia no tratamento de sintomas ansiosos, especialmente em casos de ansiedade generalizada.[56] Estudos também indicam que os ISRS podem ser eficazes em comorbidades com depressão, ampliando seu uso em diferentes populações de pacientes.

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSNA) também demonstraram eficácia significativa no manejo da ansiedade. A venlafaxina, um exemplo dessa classe, mostrou resultados promissores, com estudos evidenciando melhora dos sintomas já nas primeiras semanas de tratamento.[58] A dose de 150 mg/dia tem sido recomendada como eficaz, embora doses mais elevadas possam trazer benefícios adicionais, dependendo da gravidade do quadro.[59]

A buspirona, um ansiolítico da classe das azapironas, foi introduzida como uma alternativa aos BZD. Embora seu início de ação seja mais lento, com efeitos aparecendo após cerca de duas semanas, estudos demonstram que sua eficácia é comparável a outros ansiolíticos, como o alprazolam.[58] A buspirona se destaca por não causar sedação ou prejuízo psicomotor e por seu perfil de baixa propensão ao abuso ou dependência, o que a torna uma opção viável para tratamentos de longo prazo.

Os β-bloqueadores, como o propranolol, têm sido utilizados principalmente em casos de ansiedade situacional, como a ansiedade de desempenho. Esses fármacos agem reduzindo os sintomas somáticos da ansiedade, como taquicardia e tremores.[60] Embora sua eficácia geral seja menor em comparação com os BZD e antidepressivos, eles são úteis em situações específicas, particularmente quando os sintomas físicos são predominantes.

Antipsicóticos de baixa dose também têm sido explorados como uma opção terapêutica para a ansiedade, especialmente em pacientes que não respondem bem aos tratamentos convencionais.[59] Contudo, devido aos efeitos adversos graves, como a discinesia tardia, seu uso é restrito a casos específicos e geralmente associados à comorbidade com outros transtornos psiquiátricos.

O uso de fitoterápicos no tratamento da ansiedade é limitado, mas o kava-kava é uma das substâncias mais estudadas. Estudos indicam que o kava-kava pode ter um efeito ansiolítico moderado, provavelmente devido à sua ação no sistema GABAérgico.[59] Entretanto, os problemas metodológicos nos estudos e os potenciais efeitos adversos, como sintomas extrapiramidais, limitam seu uso na prática clínica.

Anti-histamínicos, como a hidroxizina, também têm sido usados como ansiolíticos. Embora sejam menos eficazes que os BZD, apresentam um perfil de efeitos colaterais mais benigno, sendo úteis em casos leves a moderados de ansiedade.[59] Sua principal desvantagem é a sedação, que pode interferir nas atividades diárias dos pacientes.

O desenvolvimento de novas drogas ansiolíticas continua sendo uma área de intenso interesse na psiquiatria. Agentes que atuam em receptores serotoninérgicos, GABAérgicos e glutamatérgicos estão sendo investigados como alternativas aos tratamentos tradicionais. No entanto, como observa Davidson e Meltzer-Brody[58], as pesquisas até agora ainda não produziram substitutos que ofereçam uma eficácia superior aos BZD e ISRS disponíveis no mercado.

2.3 O Sistema Endocanabinoide e o Papel dos Canabinoides no Tratamento de Distúrbios de Ansiedade

O sistema endocanabinoide desempenha um papel central na regulação de várias funções fisiológicas, como humor, memória e resposta ao estresse. Ele é composto principalmente por dois tipos de receptores canabinoides: CB1 e CB2. Esses receptores estão localizados no sistema nervoso central e em tecidos periféricos, sendo ativados por endocanabinoides produzidos pelo próprio corpo.[61] Essa rede de sinalização está envolvida na homeostase do organismo, contribuindo para o equilíbrio das funções corporais. Estudos recentes indicam que sua disfunção pode estar associada a vários distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo transtornos de ansiedade, abrindo uma janela promissora para intervenções terapêuticas com canabinoides.

Os transtornos de ansiedade são caracterizados por um estado persistente de medo ou apreensão, muitas vezes desproporcional à realidade. Estes transtornos podem comprometer significativamente a qualidade de vida do indivíduo, levando à incapacidade funcional.[62] Embora existam tratamentos farmacológicos, como antidepressivos e benzodiazepínicos, estes apresentam eficácia limitada e efeitos colaterais indesejáveis. Nesse cenário, o interesse no sistema endocanabinoide como alvo terapêutico tem crescido, especialmente devido ao seu potencial de modulação da plasticidade sináptica e da resposta neural à ansiedade.[63]

A *Cannabis sativa* é uma planta amplamente conhecida por seus compostos bioativos, os canabinoides, entre os quais se destacam o tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD)[64]. Enquanto o THC possui propriedades psicoativas, o CBD não causa esses efeitos, sendo, portanto, considerado mais seguro para aplicações terapêuticas. O CBD tem sido estudado por seu potencial ansiolítico, com um perfil

farmacológico que não causa dependência ou efeitos adversos significativos, o que o diferencia dos tratamentos convencionais para a ansiedade.

O papel do CBD no tratamento da ansiedade está relacionado à sua interação com os receptores CB1 e CB2. Embora o CBD tenha baixa afinidade por esses receptores, ele interfere de maneira indireta em sua ativação.[65] Um dos mecanismos mais investigados é a inibição da enzima FAAH, responsável pela degradação da anandamida, um endocanabinoide que, quando acumulado, aumenta a sinalização no sistema nervoso central e reduz a excitabilidade neural, favorecendo um efeito ansiolítico.[66]

Além de sua ação sobre o sistema endocanabinoide, o CBD também atua em outros sistemas de neurotransmissão. Ele modula receptores serotoninérgicos, especialmente os receptores 5HT1A, que estão diretamente envolvidos na regulação do humor e da ansiedade.[67] A serotonina é um neurotransmissor fundamental para o controle do humor, e o aumento da sua biodisponibilidade por meio da ativação desses receptores contribui para o efeito ansiolítico do CBD, fazendo dele um candidato promissor no tratamento de transtornos de ansiedade.

Outro aspecto relevante da ação do CBD é sua capacidade de influenciar os receptores vaniloides do tipo 1 (TRPV1), que estão associados à percepção da dor e à regulação de estímulos nociceptivos.[67] Ao interagir com esses receptores, o CBD pode reduzir a percepção da dor e regular a liberação de glutamato, um neurotransmissor excitante. Essa modulação contribui para o alívio dos sintomas de ansiedade, visto que a excitabilidade neural excessiva está associada a respostas exacerbadas ao estresse.

Estudos clínicos têm demonstrado o potencial do CBD no tratamento de transtornos de ansiedade, como o transtorno de ansiedade generalizada, fobia social e transtorno de pânico.[68] A vantagem do CBD reside na sua capacidade de oferecer alívio dos sintomas sem os efeitos adversos comumente associados a outros ansiolíticos, como sonolência e dependência. Isso faz com que o CBD seja uma alternativa promissora para pacientes que não respondem bem aos tratamentos convencionais.

Entretanto, ainda existem lacunas na compreensão dos mecanismos exatos pelos quais o CBD atua no cérebro, especialmente no contexto da ansiedade.[69] As pesquisas continuam a explorar essas vias de sinalização, buscando esclarecer o papel do CBD e otimizar sua aplicação clínica. As evidências atuais são

encorajadoras, mas novos estudos são necessários para estabelecer doses eficazes, segurança a longo prazo e interações com outros medicamentos.

Além de seus benefícios ansiolíticos, o CBD também apresenta um perfil farmacológico amplo, com atividades anti-inflamatórias, neuroprotetoras e anticonvulsivantes.[68] Essas propriedades adicionais tornam o CBD um composto atraente para o tratamento de múltiplos transtornos psiquiátricos e neurológicos, ampliando seu campo de aplicação terapêutica. Contudo, a individualização do tratamento e o monitoramento de possíveis efeitos adversos são fundamentais para a eficácia e segurança de seu uso.

O crescente interesse no uso do CBD para tratar distúrbios de ansiedade reflete um avanço significativo na pesquisa farmacológica. Embora ainda exista um caminho a ser percorrido para a plena incorporação do CBD na prática clínica, sua ação no sistema endocanabinoide, aliada a suas interações com outros sistemas de neurotransmissão, abre novas possibilidades para o manejo eficaz da ansiedade, especialmente em casos refratários aos tratamentos convencionais.

2.4 Evidências Clínicas sobre o Uso de *Cannabis sativa* e Canabinoides no Tratamento da Ansiedade

As evidências clínicas sobre o uso de *Cannabis sativa* e canabinoides no tratamento da ansiedade vêm sendo estudadas nas últimas décadas, com foco no canabidiol (CBD) e no tetrahidrocanabinol (THC), os dois principais compostos ativos da planta. O THC é responsável pelos efeitos psicoativos, enquanto o CBD é considerado ansiolítico sem induzir efeitos psicotrópicos.[70] Estudos clínicos mostram que o CBD possui um perfil terapêutico amplo, incluindo efeitos ansiolíticos, comumente atribuídos à sua ação em receptores como o CB1 e 5-HT1A.[71] Pesquisas iniciais sugerem que o uso desses compostos pode auxiliar no tratamento de transtornos de ansiedade, embora ainda haja debate sobre sua segurança e eficácia.

O sistema endocanabinoide (SEC) desempenha um papel central na regulação de respostas emocionais, particularmente no processamento de medos e estresse. O SEC inclui receptores como CB1 e CB2, além de ligantes endógenos, como a anandamida e o 2-AG, que modulam a atividade neural em resposta a estímulos externos.[72] A ativação do receptor CB1 tem sido associada à redução da ansiedade

em estudos com animais, mostrando que a inibição da liberação de neurotransmissores pode ter efeitos ansiolíticos.[73] Essas descobertas têm levado ao desenvolvimento de estudos clínicos focados em explorar o potencial terapêutico do SEC para condições psiquiátricas.

Pesquisas pré-clínicas e estudos em humanos indicam que o CBD pode ser um tratamento promissor para a ansiedade. O CBD age como agonista indireto do CB1 e como modulador alostérico do receptor serotoninérgico 5-HT1A, ambos conhecidos por sua ação ansiolítica.[74] Experimentos com animais demonstraram que o CBD reduz comportamentos relacionados ao medo condicionado e ao estresse crônico.[75] Essas ações são semelhantes às dos medicamentos ansiolíticos convencionais, como buspirona e diazepam, mas com um perfil de segurança mais favorável.

Os efeitos ansiolíticos do CBD foram explorados em um estudo clínico envolvendo pacientes com transtorno de ansiedade social. Neste estudo, foi observado que a administração de 600 mg de CBD reduziu significativamente a ansiedade induzida por falar em público, uma situação que comumente provoca sintomas ansiosos.[70] Esse resultado foi corroborado por exames de neuroimagem, que mostraram a redução da atividade em áreas límbicas e paralímbicas, associadas à regulação emocional.[76] Estes achados sugerem que o CBD pode atuar eficazmente em contextos clínicos onde a ansiedade está exacerbada.

Enquanto o CBD apresenta um perfil ansiolítico consistente, o THC, por outro lado, apresenta uma resposta bifásica: em baixas doses, pode ter efeitos ansiolíticos, mas em doses altas, é conhecido por causar ansiedade.[77] Esse efeito dual é amplamente estudado, sugerindo que o uso terapêutico do THC no tratamento da ansiedade deve ser feito com cautela, devido ao risco de exacerbação dos sintomas ansiosos. Além disso, a combinação de THC e CBD tem sido estudada para mitigar os efeitos ansiolíticos do primeiro, com alguns resultados promissores.

Uma revisão sistemática e meta-análise avaliou a eficácia dos canabinoides no tratamento de transtornos de ansiedade, analisando 17 estudos clínicos randomizados entre 1980 e 2018.[90] Os resultados indicaram uma melhora significativa nos sintomas de ansiedade em comparação ao placebo. No entanto, os autores ressaltaram que o nível de evidência ainda é considerado baixo, devido à inclusão de pacientes com condições crônicas diversas, o que limita a generalização dos resultados para aqueles com diagnóstico primário de transtornos de ansiedade.

Estudos experimentais têm explorado o impacto dos canabinoides na extinção do medo condicionado, um processo relevante no tratamento de transtornos de ansiedade, como o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).[78] O uso de CBD, em particular, mostrou potencial na facilitação desse processo, ajudando na redução da memória aversiva.[79] Este achado é de grande relevância para terapias que buscam reduzir os efeitos do estresse e da ansiedade em pacientes com memórias traumáticas.

A segurança do CBD também tem sido extensivamente investigada. Estudos demonstram que o CBD é bem tolerado, mesmo em doses elevadas de até 1500 mg/dia, sem apresentar efeitos adversos significativos sobre sinais vitais ou humor.[70] Isso o diferencia de outros ansiolíticos tradicionais, que frequentemente apresentam efeitos colaterais, como sedação e dependência. Além disso, o CBD não parece ter efeitos psicoativos, o que aumenta seu apelo como tratamento seguro para transtornos de ansiedade.

A princípio, o THC é reconhecido por seus efeitos ansiolíticos e ansiogênicos, dependendo da dosagem, enquanto o CBD apresenta propriedades ansiolíticas sem efeitos colaterais psicoativos significativos.[80] Esse interesse em canabinoides levou a uma expansão das pesquisas clínicas, buscando compreender melhor como essas substâncias podem ser aplicadas no manejo de transtornos de ansiedade, como o transtorno de ansiedade social (TAS) e o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).

O interesse no uso de *Cannabis sativa* no tratamento de transtornos de ansiedade foi motivado por estudos que demonstraram os efeitos ansiolíticos do CBD em comparação com o THC. Estudos iniciais sugeriram que o CBD poderia atenuar os efeitos ansiogênicos do THC, o que foi corroborado por pesquisas subsequentes.[79] Pesquisadores observaram que a administração de CBD reduzia significativamente a ansiedade induzida por THC em voluntários saudáveis, enquanto outro estudo mostrou que o CBD, quando administrado isoladamente, não apresentava efeito ansiolítico em situações de base, mas era eficaz em contextos de ansiedade induzida.[80,81]

No contexto experimental, o CBD se destaca por seus efeitos em testes de ansiedade simulada, como o teste de fala pública simulada (SPST), em que indivíduos com transtorno de ansiedade social (TAS) mostraram uma redução significativa nos níveis de ansiedade após a administração de 600 mg de CBD.[70] Esse efeito foi

comparável ao de medicamentos ansiolíticos tradicionais, como a ipsapirona, sugerindo que o CBD pode ser uma alternativa viável para o tratamento de pacientes com TAS, especialmente aqueles que não respondem bem aos tratamentos convencionais.

Além disso, o impacto do CBD na extinção do medo é outro ponto relevante. Estudos demonstraram que o CBD pode facilitar a extinção de memórias aversivas em modelos experimentais de condicionamento de medo.[79] Este efeito é particularmente promissor para o tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), onde a dificuldade em extinguir memórias traumáticas é um dos principais sintomas. Outro estudo posterior também sugere que o CBD pode reduzir a ansiedade em situações relacionadas ao TEPT, abrindo novas possibilidades terapêuticas.[76]

No campo das neurociências, estudos de neuroimagem têm mostrado que o CBD influencia áreas cerebrais envolvidas na regulação da ansiedade, como a amígdala e o córtex cingulado anterior. Um estudo realizado em 2004 revelou que o CBD é capaz de reduzir o fluxo sanguíneo regional em áreas como o hipocampo e a amígdala, regiões associadas ao processamento emocional.[94] Essas mudanças neurobiológicas indicam uma possível explicação para os efeitos ansiolíticos do CBD, sugerindo que sua ação está intimamente relacionada à modulação do sistema límbico, estrutura-chave no controle das emoções.

Estudos comparativos entre o THC e o CBD também mostraram que o CBD tem um efeito mais positivo no tratamento de transtornos de ansiedade, sem os efeitos colaterais adversos associados ao THC. Em um estudo conduzido em 2010, observou-se que o CBD, ao contrário do THC, não ativava de forma significativa a amígdala durante a exposição a estímulos emocionais intensos, indicando que o CBD pode reduzir a resposta de medo e ansiedade em pacientes com transtornos de ansiedade.[82]

Outro ponto relevante a ser considerado é a segurança e a tolerabilidade do CBD. Diferente do THC, que pode induzir efeitos psicoativos adversos, o CBD apresenta um perfil de segurança bem estabelecido, com poucos efeitos colaterais relatados. Estudos indicam que o uso de CBD em doses terapêuticas, variando de 300 a 600 mg, é seguro e bem tolerado em pacientes com TAS, sem relatos significativos de efeitos indesejados.[70] Isso torna o CBD uma opção viável para pacientes que buscam alternativas naturais e com menos efeitos adversos para o tratamento da ansiedade.

Os estudos epidemiológicos também sustentam a utilização de canabinoides no tratamento de transtornos de ansiedade. Embora haja limitações nos dados sobre o uso crônico de CBD, algumas pesquisas sugerem que indivíduos que consomem cannabis com maior proporção de CBD em relação ao THC apresentam menos sintomas relacionados à ansiedade e a outros transtornos psiquiátricos.[83] No entanto, é necessário cautela, pois a proporção entre esses compostos pode influenciar significativamente os resultados terapêuticos.

Embora as evidências apontem para os benefícios do CBD no tratamento de transtornos de ansiedade, ainda há limitações a serem superadas. A maioria dos estudos realizados até o momento envolveu doses agudas de CBD, com pouca investigação sobre os efeitos do uso crônico dessa substância. Além disso, as amostras de pacientes ainda são relativamente pequenas, e há uma necessidade urgente de replicações independentes para confirmar esses achados iniciais.[84] Dessa forma, mais pesquisas são necessárias para elucidar a eficácia do uso prolongado de CBD e sua aplicação em outros transtornos de ansiedade além do TAS e TEPT.

O canabidiol emergiu como uma promissora alternativa terapêutica para o tratamento de transtornos de ansiedade. As evidências atuais, baseadas em estudos clínicos e neurobiológicos, indicam que o CBD pode reduzir eficazmente a ansiedade em contextos experimentais e clínicos, sem os efeitos colaterais psicoativos associados ao THC. No entanto, o campo ainda carece de pesquisas robustas que explorem o uso crônico do CBD e sua eficácia em uma variedade mais ampla de transtornos de ansiedade, como o transtorno de pânico e o transtorno de ansiedade generalizada.

3 MÉTODOS

3 REVISÃO SISTEMÁTICA

3.1 Critérios para considerar a inclusão de estudos

3.1.1 Tipos de estudos

Foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs), considerados o padrão-ouro para avaliar a eficácia e segurança de intervenções terapêuticas. Esses estudos são aqueles em que os participantes são alocados aleatoriamente a um grupo que recebe o tratamento (medicamentos à base de *Cannabis sativa*) ou a um grupo controle (que pode receber placebo ou outro tratamento convencional). Estudos não randomizados ou não controlados, como estudos observacionais, séries de casos ou revisões narrativas, foram excluídos. Além disso, foram considerados apenas ECRs que reportem desfechos clínicos relevantes, como a redução dos sintomas de ansiedade e eventos adversos associados ao tratamento.

3.1.2 Tipos de participantes

Foram incluídos estudos que envolveram participantes diagnosticados com transtornos de ansiedade, conforme os critérios estabelecidos no Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5-TR). Foram aceitos participantes de todas as faixas etárias, desde adolescentes até adultos e idosos, de ambos os sexos. Estudos que incluíram participantes com outras condições psiquiátricas além de transtornos de ansiedade foram excluídos, exceto nos casos em que os dados sobre ansiedade fossem claramente apresentados de forma separada. A comorbidade com outros transtornos de saúde mental foi aceita desde que os transtornos de ansiedade fossem o foco principal da intervenção com medicamentos à base de Cannabis sativa. Foi considerado criticamente o impacto potencial dessas comorbidades nos resultados, e estudos nos quais as comorbidades poderiam gerar viés significativo foram cuidadosamente analisados na etapa de avaliação do risco de viés.

3.1.3 Tipos de intervenções

A intervenção de interesse foi o uso de medicamentos e produtos derivados de *Cannabis sativa*, que podem incluir canabinoides como o canabidiol (CBD), tetraidrocanabinol (THC), nabiximols, nabilona, dexanabinol, entre outros. A dosagem, a via de administração (oral, sublingual, inalatória, etc.) e a duração do tratamento foram levadas em consideração na análise. Intervenções que envolviam o uso de cannabis fumada foram excluídas, pois o objetivo é focar em produtos padronizados e regulamentados para uso médico. Estudos que não forneceram informações suficientes sobre o tipo de produto derivado de *Cannabis sativa* ou que apenas avaliem farmacocinética ou farmacodinâmica, sem medir desfechos clínicos, foram excluídos. Os grupos comparadores considerados foram placebo ou tratamentos convencionais claramente descritos pelos autores dos estudos originais.

3.1.4 Tipos de medidas de desfecho

Os desfechos de interesse foram divididos em duas categorias:

- Eficácia: Foi medida pela redução dos sintomas de ansiedade utilizando escalas validadas, como a *Visual Analogue Mood Scale* (VAMS), ou outras ferramentas clínicas, como a *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) e a *Beck Anxiety Inventory* (BAI). Resultados quantitativos que refletiram uma mudança significativa nos sintomas de ansiedade em comparação com o placebo ou outros tratamentos serão priorizados.
- Segurança: Foram considerados eventos adversos relacionados ao uso de produtos à base de *Cannabis sativa*, incluindo, mas não se limitando, a efeitos colaterais leves (como fadiga, boca seca, tontura) e graves (como episódios psicóticos, piora dos sintomas psiquiátricos, sedação excessiva). Estudos que não incluam dados claros sobre segurança foram excluídos.

3.2 Elaboração da Pergunta e os Métodos de busca para identificação dos estudos

Para a elaboração do questionamento que norteou a busca de dados, estabeleceu-se a pergunta: medicamentos à base de *Cannabis sativa* são eficazes e seguros para o tratamento de Transtornos de Ansiedade? A estruturação da pergunta foi orientada pelo acrônimo PICOS, cuja descrição se encontra no Quadro 1:

Quadro 1: PICOS

P	**População**	Indivíduos com transtornos de ansiedade
I	**Intervenção**	Medicamentos e produtos à base de *Cannabis sativa*
C	**Comparadores**	Placebo, outros tratamentos convencionais ou medicamentos
O	***Outcomes* (desfechos)**	**Desfechos de eficácia:** redução dos sintomas de ansiedade **Desfechos de segurança**: reações adversas
S	***Study* (tipos de estudos)**	Ensaios Clínicos Controlados Randomizados

Fonte: Autor

3.2.1 Buscas eletrônicas

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Embase, Cochrane Library e Portal Regional BVS. Foram utilizados descritores e palavras-chave relacionadas a transtornos de ansiedade e *Cannabis sativa*, conforme detalhado nas estratégias de busca do Quadro 2. A busca foi limitada a ensaios clínicos controlados randomizados publicados em qualquer idioma. Não houve restrições geográficas ou temporais na busca inicial. Apenas os estudos de maior relevância foram incluídos, com preferência para aqueles que reportam resultados com descrições metodológicas suficientes para serem avaliados.

Quadro 2 - Estratégias de Busca

Base	Estratégia
Embase	#1 'anxiety'/exp OR 'anxiety' #2 'medical cannabis'/exp OR 'medical cannabis' OR 'medical marihuana' OR 'medical marijuana' OR 'medicinal cannabis' OR 'medicinal marihuana' OR 'medicinal marijuana' #3 (randomized controlled trial) OR (controlled clinical trial) OR (randomized) OR (placebo) OR (drug therapy) OR (randomly) OR (trial) OR random* OR factorial* OR crossover* OR cross AND over* OR placebo* OR 'placebo'/exp OR doubl* AND blind* OR singl* AND blind* OR assign* AND allocate* OR volunteer* OR 'volunteer'/exp OR crossover AND procedure OR double AND 'blind'/exp AND procedure OR randomized AND controlled AND trial OR single AND 'blind'/exp AND procedure OR (controlled AND clinical AND trial) OR (clinical AND trial) #4 #1 AND #2 AND #3
Pubmed	#1 "Anxiety"[Mesh] OR (Angst) OR (Social Anxiety) OR (Anxieties, Social) OR (Anxiety, Social) OR (Social Anxieties) OR (Hypervigilance) OR (Nervousness) OR (Anxiousness) #2"Medical Marijuana"[Mesh] OR (Marijuana, Medical) OR (Medicinal Cannabis) OR (Cannabis, Medicinal) OR (Marijuana Treatment) OR (Treatment, Marijuana) OR (Medicinal Marijuana) OR (Marijuana, Medicinal) OR (Medical Cannabis) OR (Cannabis, Medical) OR (Marijuana Dispensaries) OR (Dispensaries, Marijuana) OR (Medical cannabis) #3 ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv*

	[tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])) #4 #1 AND #2 AND #3
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Anxiety] explode all trees 12386 #2 MeSH descriptor: [Medical Marijuana] explode all trees 54 #3 #1 AND #2 0 #4 (Medical Marijuana) OR (Marijuana, Medical) OR (Medicinal Cannabis) OR (Cannabis, Medicinal) OR (Marijuana Treatment) OR (Treatment, Marijuana) OR (Medicinal Marijuana) OR (Marijuana, Medicinal) OR (Medical Cannabis) OR (Cannabis, Medical) OR (Marijuana Dispensaries) OR (Dispensaries, Marijuana) OR (Medical cannabis) 1937 #5 (Angst) OR (Social Anxiety) OR (Anxieties, Social) OR (Anxiety, Social) OR (Social Anxieties) OR (Hypervigilance) OR (Nervousness) OR (Anxiousness) OR ANXIETY 78540 #6 #4 AND #5
Portal Regional BVS	#1 MH:Ansiedade OR Ansiedade OR Anxiety OR Ansiedad OR Angústia OR (Ansiedade Social) OR Hipervigilância OR Nervosismo OR MH:F01.470.132$#2 MH:Maconha Medicinal OR (Maconha Medicinal) OR (Medical Marijuana) OR (Cannabis, Medical) OR (Cannabis, Medicinal) OR (Dispensaries, Marijuana) OR (Marijuana Dispensaries) OR (Marijuana Treatment) OR (Marijuana, Medical) OR (Marijuana, Medicinal) OR (Medical Cannabis) OR (Medicinal Cannabis) OR (Medicinal Marijuana) OR (Treatment, Marijuana) OR MH:D26.528$ #3 #1 AND #2

Fonte: Autor

Descritor em português:	**Ansiedade**
Descritor em inglês:	**Anxiety**

Descritor em espanhol:	**Ansiedad** Espanhol da Espanha
Descritor em francês:	**Anxiété**
Termo(s) alternativo(s):	Angústia Ansiedade Social Hipervigilância Nervosismo
Código(s) hierárquico(s):	F01.470.132
Identificador Único RDF:	https://id.nlm.nih.gov/mesh/D001007
Nota de escopo:	Sensação ou emoção de pavor, apreensão e desastre iminente, porém, não incapacitante, como nos TRANSTORNOS DE ANSIEDADE.
Nota de indexação:	humana e animal; diferencie de TRANSTORNOS DE ANSIEDADE, um diagnóstico psiquiátrico.

LILACS (19)

IBECS (9)

WPRIM (Pacífico Ocidental) (6)

Index Psicologia - Periódicos (5)

PAHO (1)

PAHO-IRIS (1)

Sec. Est. Saúde SP (1)

CVSP - Brasil (1)

DESCRITORES

Descritor em português: **Maconha Medicinal**

Descritor em inglês: **Medical Marijuana**

Termo(s) alternativo(s):

Cannabis, Medical

Cannabis, Medicinal

Dispensaries, Marijuana

Marijuana Dispensaries

Marijuana Treatment

Marijuana, Medical

Marijuana, Medicinal

Medical Cannabis

Medicinal Cannabis

Medicinal Marijuana

Treatment, Marijuana

Descritor em espanhol: **Marihuana Medicinal**

Descritor em francês: **Marijuana médicale**

Termo(s) alternativo(s):

Cannabis médical

Cannabis médicinal

Cannabis thérapeutique

Marijuana médicinale

Marijuana thérapeutique

Traitement à la marijuana

Usage de la marijuana à des fins médicales

Usage de la marijuana à des fins thérapeutiques

Usage médical de la marijuana

Usage thérapeutique de la marijuana

Descritor em português:	**Maconha Medicinal**
Descritor em inglês:	**Medical Marijuana**
Descritor em espanhol:	**Marihuana Medicinal** Espanhol da Espanha
Descritor em francês:	**Marijuana médicale**
Código(s) hierárquico(s):	D26.528
Identificador Único RDF:	https://id.nlm.nih.gov/mesh/D064086
Nota de escopo:	Produto da planta CANNABIS, CANNABINOIDES, ou seus derivados sintéticos, usados no tratamento de uma ampla variedade de sintomas clínicos.

3.2.2 Busca em outras fontes

Além das bases de dados eletrônicas, foram feitas buscas manuais em listas de referências dos estudos incluídos e de revisões sistemáticas anteriores. Também foram revisados registros de ensaios clínicos em andamento, como os disponíveis no *ClinicalTrials.gov* e no *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), para identificar estudos relevantes que pudessem estar ainda em fase de publicação. Estudos de conferências, resumos publicados ou documentos de difícil acesso também foram revisados.

3.3 Coleta de dados e análise

3.3.1 Seleção dos estudos

Dois revisores independentes selecionaram os estudos com base nos critérios definidos anteriormente. Discordâncias seriam resolvidas por consenso com a participação de um terceiro autor, porém esta etapa não foi necessária. Após a busca inicial, os títulos e resumos dos estudos identificados foram analisados para remover duplicatas e estudos que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Estudos potencialmente relevantes foram selecionados para uma leitura completa do texto. Discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso.

3.3.2 Extração e gerenciamento dos dados

Para garantir a padronização na extração dos dados, foi utilizado um formulário de coleta de dados previamente testado. As informações extraídas incluíram: detalhes sobre o desenho do estudo (randomização, alocação); características dos participantes (idade, sexo, diagnóstico de ansiedade); detalhes das intervenções (tipo de canabinoide, dose, via de administração, duração do tratamento); medidas de desfecho (escalas de ansiedade e eventos adversos) e as principais conclusões dos autores. Os dados foram armazenados em planilhas eletrônicas e verificados por um segundo revisor para garantir a precisão.

3.3.3 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

A ferramenta ROB2 (Risk of Bias 2) foi utilizada para avaliar o risco de viés em cinco domínios: viés no processo de randomização, desvios da intervenção planejada, viés na mensuração dos desfechos, viés devido a dados incompletos e viés no relato seletivo dos resultados. Cada domínio será classificado como “baixo risco”, “alto risco” ou “alguma preocupação”, e a classificação geral será feita para cada estudo incluído. Cada domínio foi avaliado para o desfecho “redução de sintomas de ansiedade˜

3.3.4 Medidas de efeito do tratamento

O efeito do tratamento foi medido pela diferença média (DM) entre os grupos de tratamento e controle para desfechos. Para desfechos binários (eventos adversos), foram calculados riscos relativos (RR) ou *odds ratios* (OR), conforme apropriado. Cada medida de efeito foi acompanhada de seus respectivos intervalos de confiança de 95% para expressar a precisão dos resultados.

3.3.5 Unidade de análise

A unidade de análise foi o participante individual, conforme a alocação em cada ensaio clínico.

4 RESULTADOS

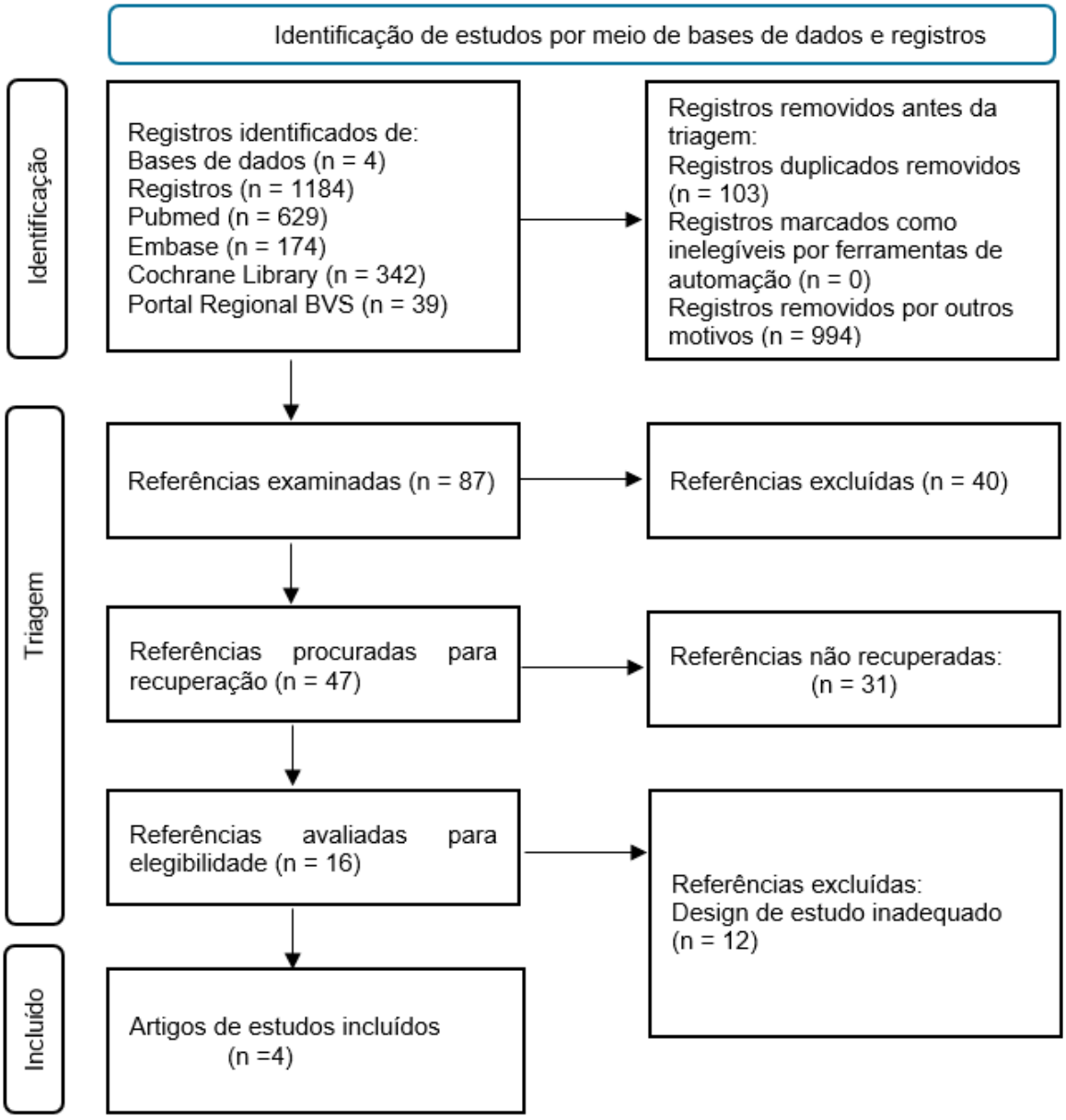
4. RESULTADOS

4.1. Resultados da busca

O processo de seleção dos estudos seguiu uma metodologia detalhada para garantir a inclusão de artigos relevantes e metodologicamente adequados. Inicialmente, a busca resultou em 1.184 documentos provenientes das bases de dados utilizadas. Após a exclusão de 103 duplicatas, restaram 1.081 artigos para triagem inicial. Nesta fase, 994 registros foram descartados por não atenderem aos critérios preestabelecidos, deixando 87 documentos para avaliação dos títulos e resumos.

Após análise mais detalhada dos títulos e resumos, 40 artigos adicionais foram eliminados por não atenderem aos critérios de inclusão, restando 47 documentos para leitura completa. Contudo, 31 desses artigos não puderam ser acessados integralmente apesar das múltiplas tentativas realizadas, incluindo busca direta nas plataformas disponíveis e contatos por e-mail com autores dos estudos. Essa indisponibilidade constitui uma limitação importante para os resultados desta revisão. Dos 16 estudos restantes que puderam ser avaliados integralmente, 12 foram excluídos devido a problemas metodológicos, incluindo ausência de randomização adequada, falta de grupo controle ou ausência de dados claros sobre os desfechos clínicos relevantes. Assim, quatro artigos foram incluídos nesta revisão. O fluxograma PRISMA detalhando o processo está na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma do estudo



Fonte: Autor

4.2 Estudos incluídos

Quatro estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade desta revisão foram incluídos. Uma descrição dos estudos incluídos foi fornecida no Quadro 3, bem

como um breve resumo narrativo, nesta seção, com uma tabela resumida das principais características gerais entre os estudos.

Quadro 3 – Características dos estudos incluídos

Autor e Ano	Local	Número de Participantes	Intervenção	Controle	Instrumento/Escala Utilizada
Fabre e McLendon (1981)	EUA (Houston, TX)	25	Nabilona (1-10 mg/dia) por 28 dias	Placebo	Escala de Ansiedade de Hamilton
Bergamaschi et al. (2011)	Brasil (Universidade de São Paulo)	36 (12 com Fobia Social + 12 placebo + 12 controles saudáveis)	600 mg de CBD, dose única	Placebo	Escala Visual Analógica de Humor (VAMS) e Escala de Autoavaliação de Desempenho em Fala Pública (SSPS-N)
Crippa et al. (2011)	Brasil (Ribeirão Preto)	10	400 mg de CBD, dose única	Placebo	Escala Visual Analógica de Humor (VAMS) e Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT)
Masataka (2019)	Japão (Universidade de Kyoto)	37 (adolescentes de 18-19 anos)	300 mg de CBD diariamente por 4 semanas	Placebo	Questionário de Medo de Avaliação Negativa (FNE) e Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS)

Fonte: Autor

Quadro 4 – Características gerais entre os estudos incluídos

Características gerais
4 ECRs de desenho paralelo
4 ECRs multicêntricos
Follow-up entre 16 e 52 semanas (mediana de 24 semanas)
Países: Brasil (2), Estados Unidos, Japão
110 randomizados (mediana de 24,5 participantes)
Idade entre 18 e 60 anos
F/M = 0,42
Ansiedade moderada a grave
Doses = Nabilona, 1 até 10 mg, Canabidiol (CBD) 300 até 600 mg

Legenda: ECR – Ensaio clínico randomizado; F/M – Razão entre o sexo feminino e masculino; OA – Osteoartrite.

Nesta revisão sistemática foram incluídos quatro estudos que investigaram a eficácia e segurança do uso de derivados canabinoides no tratamento de transtornos de ansiedade, com foco em fobia social, único transtorno encontrado nos resultados. Os estudos analisados utilizaram diferentes tipos de derivados canabinoides e variaram em termos de metodologia, populações envolvidas e instrumentos utilizados para avaliar os desfechos clínicos. Por esse motivo, não foi possível realizar uma metanálise. A seguir, apresentamos as características detalhadas de cada estudo incluído na revisão.

4.2.1. Fabre e McLendon (1981)

O estudo pioneiro realizado foi um ensaio clínico duplo-cego realizado nos Estados Unidos, com o objetivo de avaliar a eficácia da nabilona, um derivado sintético do tetrahidrocanabinol (THC), principal elemento psicoativo da cannabis, no tratamento da ansiedade psiconeurótica. Participaram do estudo 25 pacientes, que foram tratados com doses variáveis de nabilona (entre 1 e 10 mg por dia) por um período de 28 dias. O grupo controle recebeu placebo.[85]

A avaliação dos sintomas de ansiedade foi realizada utilizando a Escala de Ansiedade de Hamilton, um instrumento amplamente utilizado em estudos clínicos para mensurar a severidade de sintomas ansiosos.

4.2.2. Bergamaschi et al. (2011)

Em 2011, os pesquisadores conduziram um estudo no Brasil, com foco na eficácia do canabidiol (CBD) em pacientes com fobia social. O estudo foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, no qual participaram 36 indivíduos, divididos em três grupos: 12 pacientes com fobia social que receberam 600 mg de CBD, 12 pacientes com fobia social que receberam placebo e 12 indivíduos saudáveis que não receberam qualquer tratamento. O objetivo foi avaliar os efeitos do CBD na redução da ansiedade induzida por um teste de simulação de fala em público, um modelo validado para a indução de ansiedade social.[17]

Os desfechos de ansiedade foram avaliados através de dois instrumentos: a Escala Visual Analógica de Humor (VAMS), que mensura estados subjetivos como ansiedade, desconforto e comprometimento cognitivo, e a Escala de Autoavaliação

de Desempenho em Fala Pública (SSPS-N), que mede as percepções negativas dos indivíduos sobre seu desempenho em situações de fala pública.

4.2.3. Crippa et al. (2011)

Em 2011, o estudo foi realizado no Brasil com pacientes com fobia social generalizada, utilizando uma metodologia de neuroimagem para avaliar os efeitos do canabidiol (CBD) sobre a atividade cerebral em regiões associadas à ansiedade. Este estudo incluiu 10 pacientes, todos do sexo masculino e com diagnóstico confirmado de fobia social generalizada, que receberam uma dose única de 400 mg de CBD em um desenho de estudo cruzado, duplo-cego e placebo-controlado.[76]

Os sintomas de ansiedade foram mensurados através da Escala Visual Analógica de Humor (VAMS), e a atividade cerebral foi avaliada utilizando a Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT) para medir o fluxo sanguíneo cerebral regional.

4.2.4. Masataka (2019)

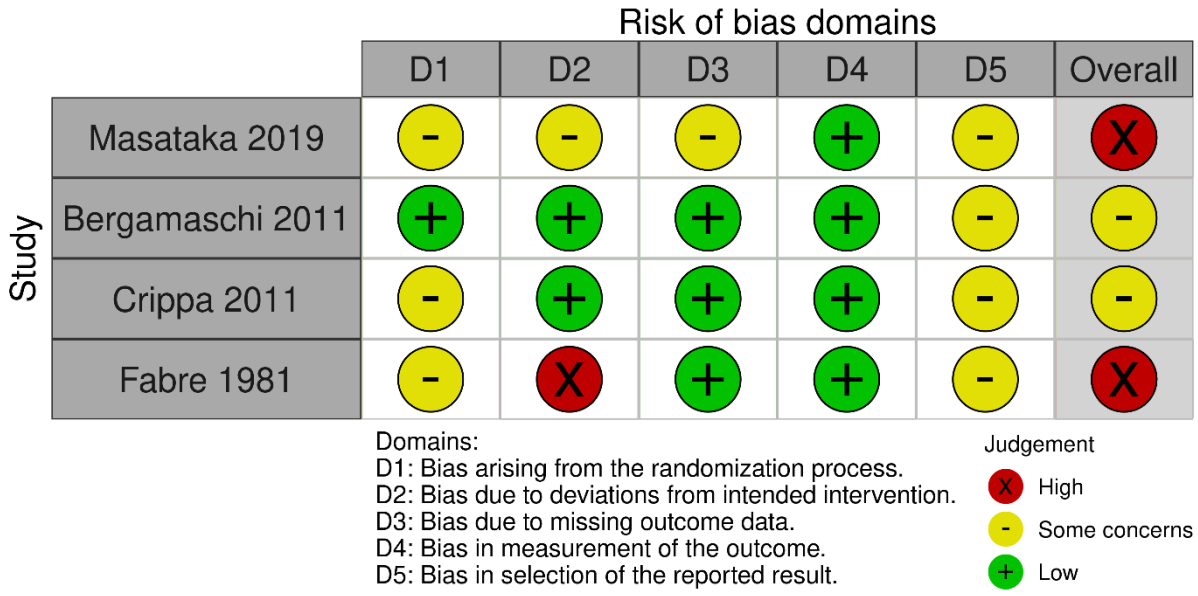
O estudo em questão, realizado no Japão, avaliou a eficácia do CBD em adolescentes com fobia social e transtorno de personalidade evitativa. Este foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, com a participação de 37 adolescentes japoneses (18-19 anos), divididos em dois grupos: 17 receberam 300 mg de CBD diariamente durante quatro semanas, e 20 receberam placebo.[86]

Os sintomas de ansiedade social foram medidos usando o Questionário de Medo de Avaliação Negativa (FNE) e a Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS), instrumentos bem estabelecidos para avaliar a ansiedade social. Ao final do estudo, o grupo que recebeu CBD apresentou uma redução significativa nos escores de ambos os instrumentos em comparação ao grupo placebo. Os escores do FNE diminuíram significativamente, indicando uma redução do medo de avaliação negativa, enquanto os escores da LSAS também mostraram uma melhora nas interações sociais e no desempenho em situações sociais.

4.3 Risco de viés nos estudos incluídos

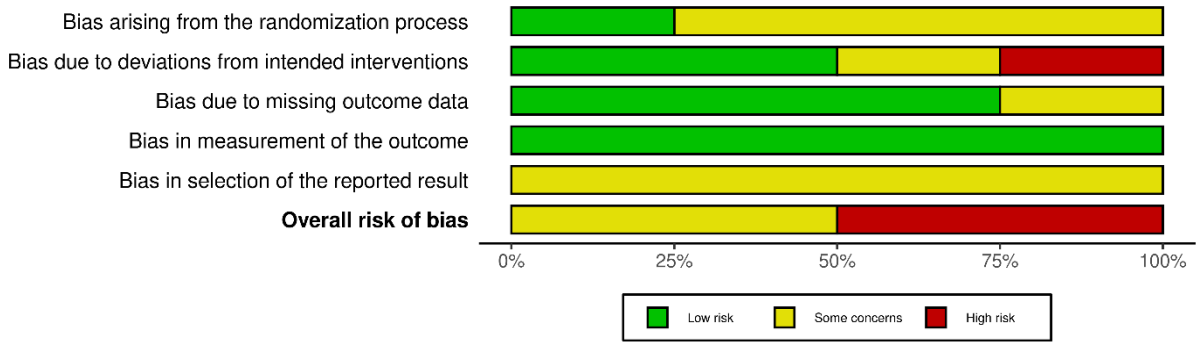
As avaliações do risco de viés para cada estudo incluído para o desfecho de redução de sintomas ansiosos foram expressas na Figura 2, e as decisões entre os diferentes tipos de viés foram expostas na Figura 3.

Figura 2. Resumo do risco de viés: julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído



Fonte: Autor

Figura 3. Risco de viés: julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como percentuais entre todos os estudos incluídos



Fonte: Autor

4.3.1 Alocação (viés de seleção)

Nos quatro estudos analisados é mencionado o uso de randomização, mas nenhum descreve detalhadamente o processo de geração da sequência randômica.

4.3.2 Mascaramento (viés de desempenho e viés de detecção)

4.3.2.1 Participantes

Nos quatro estudos analisados, o mascaramento duplo-cego foi implementado para garantir que tanto os participantes quanto os investigadores estivessem cegos em relação às condições de tratamento. Esse tipo de mascaramento é fundamental para evitar que as expectativas dos envolvidos influenciem os resultados do estudo, o que pode ocorrer quando se sabe qual grupo está recebendo o tratamento ativo e qual está recebendo o placebo. No estudo pioneiro, tanto pacientes quanto médicos desconheciam se o tratamento administrado era nabilona ou placebo, um método que foi replicado nos outros três estudos com canabidiol (CBD) [85].

No estudo mais recente, o duplo-cego assegurou que os adolescentes com transtorno de ansiedade social e os investigadores que conduziam as avaliações não soubessem qual substância (CBD ou placebo) estava sendo administrada, garantindo imparcialidade.[86] Da mesma forma, os estudos posteriores seguiram o mesmo protocolo de mascaramento, com os participantes desconhecendo se estavam recebendo 600 mg de CBD ou placebo antes do teste de simulação de fala pública, e os investigadores cegos quanto à alocação dos participantes.[70,76] Esse método foi essencial para reduzir o viés e aumentar a confiabilidade dos resultados, assegurando que as respostas fisiológicas e psicológicas à ansiedade fossem registradas de maneira objetiva.

4.3.2.2 Mascaramento dos avaliadores de desfecho (autorrelatado ou relatado pelo avaliador)

No estudo pioneiro de Fabre e McLendon, os desfechos foram medidos por escalas clínicas, como a Escala de Ansiedade de Hamilton, aplicada por médicos.[85]

Como o estudo foi duplo-cego, os avaliadores de desfecho (médicos) não sabiam se o paciente estava recebendo nabilona ou placebo, minimizando o viés na avaliação clínica. Da mesma forma, no estudo de Masataka, as escalas de autorrelato utilizadas, como o FNE e o LSAS, foram preenchidas pelos participantes sem que eles soubessem se estavam recebendo CBD ou placebo, garantindo que o desfecho autorrelatado fosse o mais imparcial possível. [86]

Nos estudos de Bergamaschi e Crippa, os desfechos incluíram tanto as medidas autorrelatadas pelos participantes (como a Escala de Avaliação Visual do Humor - VAMS) quanto as relatadas pelos avaliadores, que monitoraram parâmetros fisiológicos, como pressão arterial e frequência cardíaca, durante o teste de simulação de fala pública.[70,76] Os avaliadores estavam cegos em relação à alocação dos participantes nos grupos de CBD ou placebo, garantindo que a coleta de dados fisiológicos e psicológicos fosse realizada sem viés. Assim, tanto os desfechos autorrelatados quanto os avaliados por profissionais foram mascarados para reduzir interferências nos resultados.

4.3.3 Perdas de Participantes (Dropouts)

Nos estudos analisados, as perdas foram um fator relevante. No estudo de Masataka, 3 participantes do grupo CBD desistiram devido ao gosto do óleo, enquanto no de Fabre e McLendon, 5 pacientes do grupo placebo abandonaram por falta de eficácia. Essas desistências podem impactar os resultados e precisam ser levadas em conta na interpretação final, especialmente em estudos com amostras pequenas.[85,86] A utilização da análise por intenção de tratar (ITT) garante que todos os pacientes sejam incluídos, minimizando o viés.

4.4 Efeitos das intervenções

Nesta seção, são apresentados os resultados obtidos para as intervenções com canabidiol (CBD) no tratamento de transtornos de ansiedade, com base nos estudos incluídos nesta revisão. Devido à heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos (variabilidade de participantes, intervenções e instrumentos de avaliação),

não foi possível realizar uma metanálise quantitativa. Por isso, os resultados são apresentados de forma descritiva.

4.4.1 Intervenção com CBD em Dose Única

O estudo de Bergamaschi avaliou o efeito de uma única dose de 600 mg de CBD em pacientes com transtorno de ansiedade social (TAS) durante o Teste de Falar em Público Simulado (SPST). Os resultados demonstraram uma significativa redução dos níveis de ansiedade nos pacientes que receberam CBD em comparação com aqueles que receberam placebo. Os participantes tratados com CBD apresentaram menores níveis de desconforto cognitivo e ansiedade, medidos por escalas como a *Visual Analogue Mood Scale* (VAMS) (p=0,012) e a *Negative Self-Statement Scale* (SSPS-N) (p=0,001). Este estudo reforça o potencial ansiolítico do CBD em situações de estresse agudo, como falar em público.[17]

O estudo de Crippa também utilizou uma dose única de 400 mg de CBD em pacientes com transtorno de ansiedade social generalizada, avaliando os efeitos através de neuroimagem com SPECT. A intervenção mostrou redução significativa da ansiedade subjetiva (p<0,001) e modulação da atividade cerebral em áreas relacionadas à ansiedade, como o hipocampo e a amígdala (p<0,001). A eficácia foi confirmada pela redução da captação de ECD no hipocampo e no giro parahipocampal, reforçando o efeito do CBD em áreas cerebrais envolvidas no processamento do medo e da ansiedade.[76]

4.4.2 Intervenção com Doses Repetidas de CBD

O estudo de Masataka investigou os efeitos do tratamento repetido com CBD em adolescentes japoneses com transtorno de ansiedade social (TAS) e transtorno de personalidade evitativa. Os participantes receberam 300 mg de CBD diariamente durante quatro semanas. Os resultados demonstraram uma redução significativa nos níveis de ansiedade no grupo intervenção comparado ao grupo placebo (p=0,003), medida pela *Fear of Negative Evaluation Questionnaire* (FNE) e pela *Liebowitz Social Anxiety Scale* (LSAS) (p=0,003). O tratamento com CBD foi associado a uma melhora substancial nos sintomas de ansiedade social ao longo do tempo, sugerindo que o

uso repetido de CBD pode ser uma estratégia eficaz para o tratamento contínuo de transtornos de ansiedade.[86]

4.4.3 Intervenção com Nabilona

O estudo de Fabre avaliou os efeitos da nabilona, um canabinoide sintético, em 25 pacientes com ansiedade psiconeurótica. A nabilona foi administrada em doses de 1 mg a 5 mg por dia, durante 28 dias, comparada a placebo. Os resultados mostraram uma melhora significativa nos níveis de ansiedade, conforme avaliado pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) e pelas impressões globais dos médicos e pacientes. A nabilona foi eficaz na redução da ansiedade comparado ao placebo ($p<0,001$), com efeitos adversos leves e toleráveis, como boca seca e sonolência. Embora a nabilona seja estruturalmente diferente do CBD, os resultados sugerem que os canabinoides podem ter efeitos ansiolíticos consistentes.[85]

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Os quatro estudos revisados demonstram que os derivados canabinoides, em especial o canabidiol, têm potencial como tratamentos eficazes para reduzir os sintomas dos transtornos de ansiedade, especificamente na fobia social, único transtorno claramente investigado nos ensaios disponíveis. Os resultados indicam melhoras significativas nos escores de ansiedade em diferentes instrumentos de avaliação. A segurança desses medicamentos foi avaliada, demonstrando poucos relatos de efeitos adversos graves; contudo, a robustez limitada dos dados disponíveis não permite afirmar categoricamente baixo risco de efeitos adversos, especialmente em longo prazo. No entanto, variações nas metodologias e nos diagnósticos dos participantes sugerem a necessidade de mais estudos para consolidar as evidências sobre sua eficácia em outros subtipos de transtornos de ansiedade.

Nesta revisão sistemática, a qualidade das evidências foi avaliada utilizando-se a ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), que classificou a confiança nas evidências apresentadas pelos estudos analisados. De acordo com o método GRADE, os estudos revisados indicaram consistentemente uma redução significativa dos sintomas de ansiedade com o uso de medicamentos à base de Cannabis sativa. No entanto, a confiança nessas evidências foi considerada baixa, principalmente devido ao alto risco de viés metodológico presente em alguns estudos (-2 níveis) e à imprecisão causada pelos pequenos tamanhos amostrais (-1 nível). Portanto, apesar dos resultados promissores, são necessárias novas pesquisas com metodologia mais rigorosa e robusta para aumentar a confiabilidade e generalização para uso clínico desses achados.

A nabilona, um canabinoide sintético com propriedades semelhantes ao THC, foi utilizada no estudo de Fabre e McLendon em pacientes com ansiedade psiconeurótica, um diagnóstico descrito no DSM-II, mas que não existe mais nas classificações atuais, sendo substituído por transtornos como o transtorno de ansiedade generalizada.[85] O estudo demonstrou que a nabilona reduziu significativamente os sintomas de ansiedade, medidos pela Escala de Ansiedade de Hamilton, mas efeitos colaterais como boca seca e sonolência foram frequentes. Esses efeitos colaterais limitam o uso da nabilona, especialmente em longo prazo, dado seu efeito psicoativo semelhante ao do THC.

Além disso, o estudo foi conduzido com uma amostra pequena de 25 participantes, todos selecionados de uma única clínica psiquiátrica, o que limita a generalização dos resultados. Outro ponto de limitação foi a falta de controle rigoroso sobre as doses de nabilona, que variaram amplamente, complicando a avaliação da dose ideal para o tratamento de ansiedade. Por fim, o estudo também relatou efeitos colaterais significativos, porém não graves, como boca seca e sonolência, o que levanta dúvidas sobre a viabilidade do uso da nabilona em tratamentos de longo prazo.

Por outro lado, os três estudos que avaliaram o canabidiol (CBD) evidenciaram que ele oferece uma alternativa mais segura ao tratamento de transtornos de ansiedade, sem os efeitos colaterais psicoativos do THC ou seus análogos sintéticos, como a nabilona. O CBD foi investigado em diferentes contextos, especialmente na fobia social.

Um aspecto importante a ser considerado é a relação dose-resposta do CBD. Estudos demonstram que o CBD apresenta uma curva de dose-resposta em formato de U invertido, ou seja, doses mais altas podem não melhorar os resultados terapêuticos, e sim reduzi-los.[89] Isso foi observado em situações como o teste de simulação de fala pública, onde doses intermediárias de CBD tiveram efeitos mais pronunciados em comparação com doses elevadas, sugerindo que a dosagem é um fator crucial no tratamento com CBD.

Apesar dos resultados promissores, os estudos avaliados são limitados em termos de tamanho amostral e duração. A revisão destaca que a maioria dos estudos envolveu um total de 101 participantes, com duração entre 140 minutos e 4 semanas.[76] Esses fatores limitam a generalização dos resultados e reforçam a necessidade de mais pesquisas a longo prazo, principalmente para subpopulações, como pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e ansiedade social, condições em que o CBD pode ter impacto variado.

Além disso, o mecanismo pelo qual o CBD exerce seus efeitos ansiolíticos envolve a modulação dos receptores 5-HT1A, que estão associados à regulação da resposta ao estresse e ao medo.[71] Esses receptores estão presentes em regiões cerebrais envolvidas na resposta ao pânico, e sua ativação pode explicar a redução dos sintomas de ansiedade observada em estudos com CBD. No entanto, mais pesquisas são necessárias para esclarecer os detalhes desse mecanismo em humanos.

Outro ponto relevante é a segurança do CBD, que se mostrou robusta em condições clínicas além da ansiedade, como no tratamento de epilepsia resistente a medicamentos.[91] Isso reforça o perfil de segurança do composto, permitindo que seja utilizado em diferentes contextos terapêuticos com poucas preocupações sobre efeitos colaterais graves. No entanto, ainda é importante continuar monitorando a segurança do uso prolongado do CBD em tratamentos de ansiedade.

Estudos adicionais sobre o uso de CBD em adolescentes com transtorno de ansiedade social indicam que doses repetidas podem reduzir significativamente os sintomas, conforme observado por Masataka.[86] Embora promissores, esses estudos reforçam a necessidade de pesquisas com amostras maiores e mais diversificadas para confirmar a aplicabilidade dos achados a outras faixas etárias e condições ansiosas específicas, como o TEPT.

Em contrapartida, o tetrahidrocanabinol (THC), outro componente da cannabis, possui efeitos ansiolíticos e ansiogênicos, dependendo da dosagem. Estudos indicam que doses baixas de THC podem reduzir a ansiedade, enquanto doses mais altas aumentam os sintomas ansiosos.[92] Portanto, o uso de compostos da cannabis no tratamento da ansiedade deve ser cuidadosamente balanceado, levando em consideração as proporções de CBD e THC.

Estudos pré-clínicos e clínicos indicam que o CBD pode reduzir a ansiedade em uma variedade de situações, especialmente em transtornos de ansiedade social e pós-traumático. Estudos mostraram que o CBD reduz a ansiedade induzida por experiências sociais desafiadoras, como falar em público, uma das situações mais comuns que causam ansiedade.[80] Esses achados sugerem que o CBD pode atuar diretamente nas áreas do cérebro associadas ao medo e à ansiedade, diminuindo a reatividade a estímulos estressores, como proposto por Crippa.[76] Entretanto, a dose apropriada de CBD para alcançar esses efeitos ainda está em debate.

O estudo de Schier demonstrou que o efeito ansiolítico do CBD pode ser dose-dependente, sugerindo que doses muito altas podem não proporcionar benefícios adicionais e até reduzir a eficácia terapêutica. Essa observação é particularmente importante, visto que muitos pacientes têm aumentado suas doses com a expectativa de obter melhores resultados.[89] Portanto, a padronização das doses e a identificação de faixas terapêuticas adequadas para o uso de CBD são questões críticas a serem abordadas em estudos futuros, a fim de otimizar seu uso clínico para ansiedade.

Além da dosagem, a duração do tratamento com CBD também permanece incerta. Zuardi e colaboradores observaram efeitos benéficos do CBD no curto prazo, mas a falta de estudos de longo prazo impede uma avaliação robusta de sua eficácia sustentada. Isso é relevante para pacientes com transtornos de ansiedade crônica, que podem requerer intervenções terapêuticas prolongadas.[80] Para que o CBD seja aceito como uma opção viável de tratamento contínuo, é essencial que estudos longitudinais sejam realizados para avaliar seus efeitos a longo prazo e potenciais riscos associados ao uso prolongado.

Outro ponto importante é a heterogeneidade dos métodos utilizados para avaliar a eficácia do CBD. Revisões sistemáticas, como a feita por Black e colaboradores, sugerem que a falta de padronização nas medidas de desfecho dificulta a comparação direta entre estudos.[90] Isso limita a capacidade de realizar metanálises robustas e impede a formulação de conclusões definitivas sobre a eficácia do CBD para ansiedade. A padronização dos instrumentos de avaliação é, portanto, uma prioridade para a pesquisa futura, permitindo uma análise mais clara dos benefícios terapêuticos do CBD.

O CBD também tem sido estudado em subpopulações específicas, como crianças com transtorno de estresse pós-traumático. Masataka relatou que o CBD foi eficaz na redução da ansiedade e na melhora da qualidade do sono em adolescentes com ansiedade social.[86] Esses achados são encorajadores, mas a análise de viés do estudo indicou que são necessários mais rigor e controle nos ensaios clínicos para garantir a confiabilidade dos resultados. Portanto, mais estudos controlados e com rigor metodológico são necessários para validar essas observações.

A segurança do CBD em comparação a outros tratamentos ansiolíticos também tem sido destacada. Ao contrário de medicamentos tradicionais, como os benzodiazepínicos, que podem causar dependência, o CBD tem mostrado um baixo potencial de abuso.[70] Isso o torna uma opção atrativa para pacientes que procuram alternativas menos invasivas. No entanto, estudos como o de Volkow e colaboradores alertam para os potenciais efeitos adversos da Cannabis em geral, especialmente quando contém altos níveis de tetraidrocanabinol (THC), reforçando a necessidade de cuidado na formulação dos tratamentos à base de canabidiol.[93]

Embora a Cannabis seja amplamente utilizada para fins recreativos, é importante diferenciar os efeitos do THC e do CBD no tratamento de transtornos de ansiedade. Enquanto o THC pode exacerbar sintomas de ansiedade e psicose, o CBD

parece ter o efeito oposto, agindo como um modulador ansiolítico.[92] Essa distinção é fundamental no desenvolvimento de terapias baseadas em canabinoides, garantindo que os pacientes se beneficiem dos efeitos ansiolíticos do CBD sem os riscos associados ao uso recreativo de THC.

Por fim, embora o uso de CBD para o tratamento da ansiedade tenha se mostrado promissor, ainda há diversas lacunas na literatura que precisam ser preenchidas. Para que o CBD seja amplamente aceito como uma opção de tratamento eficaz e segura, mais estudos clínicos rigorosos são necessários para avaliar sua eficácia, segurança a longo prazo e identificar subgrupos de pacientes que podem se beneficiar mais. Além disso, a padronização de dosagens e metodologias de pesquisa é essencial para consolidar a prática clínica do uso de CBD em transtornos de ansiedade.

.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão sistemática indicam que os medicamentos à base de Cannabis sativa, especialmente o canabidiol (CBD), apresentam potencial no tratamento dos transtornos de ansiedade, em particular da fobia social. Contudo, a qualidade das evidências atualmente disponíveis é limitada, marcada por estudos de pequeno porte, curta duração e com importantes limitações metodológicas, o que compromete a confiança e a generalização dos resultados obtidos. Nesse contexto, as implicações para a prática clínica e para futuras pesquisas são destacadas a seguir.

Implicações para a prática clínica:

Embora os achados apontem para um efeito ansiolítico moderado do CBD, com uma redução modesta dos sintomas em comparação ao placebo, a baixa robustez das evidências limita recomendações clínicas amplas. Profissionais da saúde devem considerar o uso cauteloso dos medicamentos à base de canabinoides, preferencialmente como tratamentos complementares e monitorados, especialmente em casos resistentes aos tratamentos convencionais. Uma opção atualmente disponível para casos refratários ou graves é o uso compassivo, que permite a prescrição excepcional de medicamentos ainda não plenamente registrados ou amplamente disponíveis no país, em pacientes específicos e sob autorização regulatória especial. Nesse contexto, os derivados canabinoides poderiam ser considerados em situações clínicas onde as opções terapêuticas tradicionais já se mostraram insuficientes.

Contudo, um fator limitante importante para o uso clínico rotineiro desses medicamentos é o seu alto custo atual no mercado. A maioria dos derivados canabinoides disponíveis comercialmente possui preços elevados, dificultando o acesso por parte dos pacientes, especialmente no contexto de tratamentos prolongados. Essa barreira econômica pode restringir significativamente a viabilidade de tratamentos à base de CBD para muitos pacientes, reforçando a necessidade de políticas públicas que possam tornar tais medicamentos mais acessíveis e economicamente sustentáveis para uso clínico amplo, caso evidências científicas mais robustas justifiquem esse cenário

.

Implicações para pesquisas futuras:

É fundamental que novos estudos sejam realizados com maior rigor metodológico, incluindo amostras maiores e mais diversificadas, períodos prolongados de acompanhamento e padronização dos instrumentos de avaliação de eficácia e segurança. Pesquisas futuras também devem explorar claramente os efeitos terapêuticos do CBD a longo prazo, identificar a faixa terapêutica ideal e investigar sua eficácia em outros transtornos de ansiedade além da fobia social, como o transtorno de ansiedade generalizada e o transtorno de pânico. Esses estudos são essenciais para consolidar os resultados atuais e permitir recomendações clínicas mais robustas e seguras para o uso de derivados canabinoides.

.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

[1] World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

[2] World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

[3] World Health Organization. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide [Internet]. World Health Organization. 2022. Available from: https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide

[4] Pelletier L, O'Donnell S, McRae L, Grenier J. The burden of generalized anxiety disorder in canada. Health Promot Chronic Dis Prev Can. 2017 Feb;37(2):54-62. doi: 10.24095/hpcdp.37.2. 04.

[5] Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. Dialogues Clin Neurosci. 2017 Jun;19(2):93-107. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow.

[6] Nutt DJ. The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. J Clin Psychiatry. 2006;67 Suppl 6:3-8. PMID: 16848670.

[7] Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. Braz J Psychiatry. 2008 Sep;30(3):271-80. doi: 10.1590/s1516-44462008000300015. PMID: 18833429.

[8] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou//resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>.

[9] Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. Annu Rev Psychol. 2013; 64:21-47. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143739.

[10] Elsohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. Life Sci. 2005 Dec 22;78(5):539-48. doi: 10.1016/j.lfs.2005.09.011.

[11] Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C, O' Carroll CM, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. Neuropsychopharmacology. 2010 Feb;35(3):764-74. doi: 10.1038/npp.2009.184.

[12] Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. Pharmacotherapy. 2013 Feb;33(2):195-209. doi: 10.1002/phar.1187.

[13] Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. N Engl J Med. 2014 Jun 5;370(23):2219-27. doi: 10.1056/NEJMra1402309.

[14] Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. Epilepsy Behav. 2013 Dec;29(3):574-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.08.037.

[15] Ingram G, Pearson OR. Cannabis and multiple sclerosis. Pract Neurol. 2019 Aug;19(4):310-315. doi: 10.1136/practneurol-2018-002137.

[16] Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. Perm J. 2019; 23:18-041. doi: 10.7812/TPP/18-041.

[17] Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. Curr Drug Saf. 2011 Sep 1;6(4):237-49. doi: 10.2174/157488611798280924.

[18] Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med. 2017 May 25;376(21):2011-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618.

[19] Cilio MR, Thiele EA, Devinsky O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. Epilepsia. 2014 Jun;55(6):787-90. doi: 10.1111/epi.12635.

[20] Imprensa Nacional. Resolução - RE nº 1.513, de 11 de maio de 2022 - DOU - Imprensa Nacional [Internet]. In.gov.br. 2022 [cited 2023 Jun 28]. Available from: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-1.513-de-11-de-maio-de-2022-399345594.

[21] Swedo SE, Leonard HL, Allen AJ. New developments in childhood affective and anxiety disorders. Curr Probl Pediatr. 1994 Jan;24(1):12-38. doi: 10.1016/0045-9380(94)90023-x.

[22] Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR. Anxiety disorders in children and adolescents: a review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996 Sep;35(9):1110-9. doi: 10.1097/00004583-199609000-00008..

[23] Sylvester C. Separation anxiety disorder and other anxiety disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan and Sadock´s comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 2770-81.

[24] Whitaker A, Johnson J, Shaffer D, Rapoport JL, Kalikow K, Walsh BT, Davies M, Braiman S, Dolinsky A. Uncommon troubles in young people: prevalence estimates of selected psychiatric disorders in a nonreferred adolescent population. Arch Gen Psychiatry. 1990 May;47(5):487-96. doi: 10.1001/archpsyc.1990.01810170087013.

[25] Silverman WK, Ginsburg GS. Specific phobia and generalized anxiety disorder. In: March JS, editor. Anxiety disorders in children and adolescents. New York: Guilford Press; 1995. p. 151-80.

[26] Hirshfeld DR, Rosenbaum JF, Fredman SJ, Kagan J. The neurobiology of childhood anxiety disorders. In: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, editors. Neurobiology of mental illness. New York: Oxford University Press; 1999. p. 823-38.

[27] Pollack MH, Otto MW, Sabatino S, Majcher D, Worthington JJ, McArdle ET, Rosenbaum JF. Relationship of childhood anxiety to adult panic disorder: correlates and influence on course. Am J Psychiatry. 1996 Mar;153(3):376-81. doi: 10.1176/ajp.153.3.376.

[28] Sylvester C. Separation anxiety disorder and other anxiety disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan and Sadock´s comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 2770-81.

[29] Rosen JB, Schulkin J. From normal fear to pathological anxiety. Psychol Rev. 1998 Apr;105(2):325-50. doi: 10.1037/0033-295x.105.2.325.

[30] Last CG, Perrin S, Hersen M, Kazdin AE. A prospective study of childhood anxiety disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996 Nov;35(11):1502-10. doi: 10.1097/00004583-199611000-00019.

[31] Albano AM, Chorpita BF. Treatment of anxiety disorders of childhood. Psychiatr Clin North Am. 1995 Dec;18(4):767-84.

[32] Allen, J. G. Coping with trauma: A guide to self-understanding. 1995.

[33] Gelernter CS, Uhde TW, Cimbolic P, Arnkoff DB, Vittone BJ, Tancer ME, et al. Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia: a controlled study. Arch Gen Psychiatry. 1991 Oct;48(10):938-45.

[34] Reyes-Ticas JA. Trastornos de ansiedad: guía práctica para diagnóstico y tratamiento. Biblioteca Virtual en Salud. 2010;1-34.

[35] González R, Parra-Bolaños N. Neuropsicologia de los trastornos de ansiedad. Ciencia Latina [Internet]. 21 de febrero de 2023 [citado 17 de enero de 2025];7(1):5206-21.

[36] Arenas M. Carmen, Puigcerver Araceli. Diferencias entre hombres y mujeres en los trastornos de ansiedad: una aproximación psicobiológica. Escritos de Psicología [Internet]. 2009 Dic [citado 2025 Ene 17] ; 3(1): 20-29.

[37] Kim J, Gorman J. The psychobiology of anxiety. Clin Neurosci Res. 2005;4(5-6):335-47. doi:10.1016/j.cnr.2005.03.008.

[38] Canteras NS, Graeff FG. Executive and modulatory neural circuits of defensive reactions: implications for panic disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2014 Oct;46 Pt 3:352-64. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.020.

[39] Cedillo Ildefonso B. Generalidades de la neurobiología de la ansiedad. Psicología Iztacala [Internet]. 21 de marzo de 2017 [citado 17 de enero de 2025];20(1).

[40] Nutt DJ, Malizia AL. New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. Br J Psychiatry. 2001 Nov; 179:390-6. doi: 10.1192/bjp.179.5. 390.

[41] Craig, Grace J. et al. Desarrollo psicológico. 2009.

[42] Langarita-Llorente R, Gracia-Garcia P. Neuropsicologia del trastorno de ansiedad generalizada: revision sistematica [Neuropsychology of generalized anxiety disorders: a systematic review]. Rev Neurol. 2019 Jul 16;69(2):59-67. Spanish. doi: 10.33588/rn.6902.2018371.

[43] Daviu N, Bruchas MR, Moghaddam B, Sandi C, Beyeler A. Neurobiological links between stress and anxiety. Neurobiol Stress. 2019 Aug 13; 11:100191. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100191.

[44] Brooks SJ, Stein DJ. A systematic review of the neural bases of psychotherapy for anxiety and related disorders. Dialogues Clin Neurosci. 2015 Sep;17(3):261-79. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.3/sbrooks.

[45] Strawn JR, Lu L, Peris TS, Levine A, Walkup JT. Research Review: Pediatric anxiety disorders - what have we learnt in the last 10 years? J Child Psychol Psychiatry. 2021 Feb;62(2):114-139. doi: 10.1111/jcpp.13262.

[46] Graeff FG. Neuroanatomy and neurotransmitter regulation of defensive behaviors and related emotions in mammals. Braz J Med Biol Res. 1994 Apr;27(4):811-29.

[47] Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Goldberg D, Magruder KM, Schulberg HC, Tylee A, Wittchen HU. Consensus statement on the primary care management of depression from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 7:54-61.

[48] Lader M, Scotto JC. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. Psychopharmacology (Berl). 1998 Oct;139(4):402-6. doi: 10.1007/s002130050731.

[49] Schweizer E. Generalized anxiety disorder. Longitudinal course and pharmacologic treatment. Psychiatr Clin North Am. 1995 Dec;18(4):843-57.

[50] Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, et al., editors. Treatment with antidepressants. In: Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, editors. Principles and practice of psychopharmacotherapy. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 306-15. doi.org/10.1007/978-3-642-18500-7_3

[51] Ballenger JC. Current treatments of the anxiety disorders in adults. Biol Psychiatry. 1999 Dec 1;46(11):1579-94. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00220-6.

[52] Weintraub M, Singh S, Byrne L, Maharaj K, Guttmacher L. Consequences of the 1989 New York State triplicate benzodiazepine prescription regulations. JAMA. 1991 Nov 6;266(17):2392-7.

[53] Petracca A, Nisita C, McNair D, Melis G, Guerani G, Cassano GB. Treatment of generalized anxiety disorder: preliminary clinical experience with buspirone. J Clin Psychiatry. 1990 Sep;51 Suppl:31-9.

[54] Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. DICP. 1990 Nov;24(11):1093-7. doi: 10.1177/106002809002401114.

[55] Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. Arch Gen Psychiatry. 1993 Nov;50(11):884-95. doi: 10.1001/archpsyc.1993.01820230054005.

[56] Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. Acta Psychiatr Scand. 1997 May;95(5):444-50. doi: 10.1111/j.1600-0447.1997.tb09660.x.

[57] El-Khayat R, Baldwin DS. Antipsychotic drugs for non-psychotic patients: assessment of the benefit/risk ratio in generalized anxiety disorder. J Psychopharmacol. 1998;12(4):323-9. doi: 10.1177/026988119801200401.

[58] Davidson JR, Meltzer-Brody SE. The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem? J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 7:4-9; discussion 10-1.

[59] Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry. 2000 Jun;157(6):968-74. doi: 10.1176/appi.ajp.157.6.968.

[60] Tyrer P, Shawcross C. Monoamine oxidase inhibitors in anxiety disorders. J Psychiatr Res. 1988;22 Suppl 1:87-98. doi: 10.1016/0022-3956(88)90070-2.

[61] Skelley JW. Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. J Am Pharm Assoc (2003). 2019 Dec 19;60(1):253-61.

[62] Dean E. Anxiety. Nurs Stand. 2016 Jul 13;30(46):15.

[63] Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. Neurotherapeutics. 2015 Oct;12(4):825-36. doi: 10.1007/s13311-015-0387-1.

[64] Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. Perm J. 2019; 23:18-041. doi: 10.7812/TPP/18-041.

[65] Fonseca BM, Costa MA, Almada M, Silva AM, Teixeira NA. O sistema endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. Acta Farm Port. 2013 Nov 11;2(2):97-104.

[66] Frias, E. F.; Gomes, M. R.; Silva, L. R. O uso terapêutico do Canabidiol (CBD) em quadros de ansiedade e depressão: uma revisão bibliográfica. Trabalho de Conclusão de Curso -Universidade São Judas Tadeu. São Paulo, 2022.

[67] Rocha, G. G. Mecanismos de ação do canabidiol: revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso –Centro Universitário UMA. Itabira, 2023.

[68] García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. Biomolecules. 2020 Nov 19;10(11):1575. doi: 10.3390/biom10111575.

[69] Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, Iosifescu DV. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. Front Psychiatry. 2020 Dec 23; 11:595584. doi: 10.3389/fpsyt.2020.595584.

[70] Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Martín-Santos R, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. Neuropsychopharmacology. 2011 May;36(6):1219-26. doi: 10.1038/npp.2011.6.

[71] Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2012 Dec 5;367(1607):3364-78. doi: 10.1098/rstb.2011.0389.

[72] Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid signaling in the brain. Science. 2002 Apr 26;296(5568):678-82. doi: 10.1126/science.1063545.

[73] Moreira FA, Aguiar DC, Guimarães FS. Anxiolytic-like effect of cannabidiol in the rat Vogel conflict test. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006 Dec 30;30(8):1466-71. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.06.004.

[74] Campos AC, Guimarães FS. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. Psychopharmacology (Berl). 2008 Aug;199(2):223-30. doi: 10.1007/s00213-008-1168-x.

[75] Resstel LB, Joca SR, Moreira FA, Corrêa FM, Guimarães FS. Effects of cannabidiol and diazepam on behavioral and cardiovascular responses induced by contextual conditioned fear in rats. Behav Brain Res. 2006 Sep 25;172(2):294-8. doi: 10.1016/j.bbr.2006.05.016.

[76] Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin-Santos R, Simões MV, Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Atakan Z, Santos Filho A, Freitas-Ferrari MC, McGuire PK, Zuardi AW, Busatto GF, Hallak JE. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. J Psychopharmacol. 2011 Jan;25(1):121-30. doi: 10.1177/0269881110379283.

[77] Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, Seal M, Surguladze SA, O'Carrol C, Atakan Z, Zuardi AW, McGuire PK. Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. Arch Gen Psychiatry. 2009 Jan;66(1):95-105. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.519.

[78] Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Zieglgänsberger W, Di Marzo V, Lutz B. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. Nature. 2002 Aug 1;418(6897):530-4. doi: 10.1038/nature00839.

[79] Das RK, Kamboj SK, Ramadas M, Yogan K, Gupta V, Redman E, Curran HV, Morgan CJ. Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. Psychopharmacology (Berl). 2013 Apr;226(4):781-92. doi: 10.1007/s00213-012-2955-y.

[80] Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. Psychopharmacology (Berl). 1982;76(3):245-50. doi: 10.1007/BF00432554.

[81] Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. J Psychopharmacol. 1993 Jan;7(1 Suppl):82-8. doi: 10.1177/026988119300700112.

[82] Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C, O' Carroll CM, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. Neuropsychopharmacology. 2010 Feb;35(3):764-74. doi: 10.1038/npp.2009.184.

[83] Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. Neuropsychopharmacology. 2010 Aug;35(9):1879-85. doi: 10.1038/npp.2010.58.

[84] Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. Neurotherapeutics. 2015 Oct;12(4):825-36. doi: 10.1007/s13311-015-0387-1.

[85] Fabre LF, McLendon D. The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety. J Clin Pharmacol. 1981 Aug-Sep;21(S1):377S-382S. doi: 10.1002/j.1552-4604. 1981.tb02617.x.

[86] Masataka N. Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders. Front Psychol. 2019 Nov 8; 10:2466. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02466.

[87] Pelletier L, O'Donnell S, McRae L, Grenier J. The burden of generalized anxiety disorder in canada. Health Promot Chronic Dis Prev Can. 2017 Feb;37(2):54-62. doi: 10.24095/hpcdp.37.2.04.

[88] Campos AC, Guimarães FS. Evidence for a potential role for TRPV1 receptors in the dorsolateral periaqueductal gray in the attenuation of the anxiolytic effects of cannabinoids. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009 Nov 13;33(8):1517-21. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.08.017.

[89] Schier AR, Ribeiro NP, Silva AC, Hallak JE, Crippa JA, Nardi AE, Zuardi AW. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. Braz J Psychiatry. 2012 Jun;34 Suppl 1:S104-10. English, Portuguese. doi: 10.1590/s1516-44462012000500008.

[90] Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, et al. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. Neurotherapeutics. 2019;16(2):500-520. doi: 10.1007/s13311-019-00703-0.

[91] Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. The New England journal of medicine [Internet]. 2017;376(21):2011–20.

[92] Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, et al. Opposite Effects of Δ-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology. Neuropsychopharmacology. 2009 ;35(3):764–74.

[93] Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use. New England Journal of Medicine [Internet]. 2014 Jun 5;370(23):2219–27.

[94] Crippa JA, Zuardi AW, Garrido GE, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, Azevedo-Marques PM, Hallak JE, McGuire PK, Filho Busatto G. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. Neuropsychopharmacology. 2004 Feb;29(2):417-26. doi: 10.1038/sj.npp.1300340.

Apêndice 1 – Estratégias de busca

Base de Dados	Estratégia
Embase	('anxiety disorder'/exp OR 'anxiety disorder' OR 'anxiety disorders') AND ('cannabinoid'/exp OR 'cannabinoid' OR 'cannabinoids' OR 'cannabis sativa'/exp)
Pubmed	(("cannabis sativa"[Title/Abstract] OR "cannabidiol*"[Title/Abstract] OR "cannabinoids"[Supplementary Concept] OR "cannabinoids"[All Fields] OR "cannabinoid"[All Fields] OR "cannabinoids"[MeSH Terms] OR ("hu 211"[Supplementary Concept] OR "hu 211"[All Fields] OR "dexanabinol"[All Fields]) OR ("nabilone"[Supplementary Concept] OR "nabilone"[All Fields]) OR ("nabilone"[Supplementary Concept] OR "nabilone"[All Fields] OR "cesamet"[All Fields]) OR ("nabiximols"[Supplementary Concept] OR "nabiximols"[All Fields]) OR ("nabiximols"[Supplementary Concept] OR "nabiximols"[All Fields] OR "sativex"[All Fields])) AND ("general anxiety disorder"[Supplementary Concept] OR "general anxiety disorder"[All Fields] OR "anxiety disorders"[All Fields] OR "anxiety disorders"[MeSH Terms] OR ("anxiety"[All Fields] AND "disorders"[All Fields])))
Scopus	anxiety disorders AND (cannabinoid OR cannabis sativa OR dexanabinol OR Nabilone OR Cesamet OR Nabiximols OR Sativex)
Cochrane	("Cannabinoids" OR "Dronabinol" OR "Nabilone" OR "Tetrahydrocannabinol" OR "Cannabidiol") AND ("Anxiety Disorders" OR "Stress Disorders, Traumatic")
PsycINFO	anxiety disorders AND (cannabinoid OR cannabis sativa OR dexanabinol OR Nabilone OR Cesamet OR Nabiximols OR Sativex)