

Evidências do papel terapêutico e deletério da cannabis sativa em quadros de ansiedade

Evidence of the therapeutic and deleterial role of cannabis sativa in anxiety pictures

DOI:10.34117/bjdv8n6-106

Recebimento dos originais: 21/04/2022

Aceitação para publicação: 31/05/2022

Raimara da Silva Assunção

Graduando do curso de Farmácia da Faculdade de Imperatriz – FACIMP WYDEN

Instituição: Faculdade de Imperatriz – FACIMP WYDEN

Endereço: Av. Prudente de Moraes, s/n, Parque Sanharol, Imperatriz – MA

CEP: 65900-000

E-mail: raimarahgr1502@gmail.com

Marcos Diego Pereira da Silva

Orientador, Esp. Em Farmacologia Clínica e Hospitalar, professor da Faculdade de

Medicina de Açailândia – FAMEAC

Instituição: FAMEAC

R. Bélgica, 413, Açailândia - MA, CEP: 65930-000

E-mail: mdsilva@fameac.com.br

RESUMO

A Cannabis sativa é uma planta com potencial terapêutico, com propriedades psicotrópicas, conhecida como maconha, com duas substâncias com efeitos terapêuticos: Delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), com efeitos alucinógenos, e Canabidiol (CBD) com propriedades terapêuticas. O uso da Cannabis sativa é associado a ansiedade. O objetivo geral é realizar levantamento bibliográfico das evidências do potencial terapêutico dos canabinóides em quadros de ansiedade. A metodologia utilizada foi qualitativa, descritiva e bibliográfica. Sobre as vias de condução da Cannabis sativa e canabinóides, a via inalatória é mais utilizada, depois a via oral. A via inalatória é rápida. Pela via oral, a absorção de Δ^9 -THC é a nível gastrointestinal, a droga é pouco biodisponível nessa via e tem pouca absorção até o intestino delgado. A metabolização é, principalmente, no fígado. A excreção do organismo perdura cerca de 30 dias, é eliminada devagar pela urina e fezes. Os canabinóides tem seus efeitos por interação com os receptores canabinóides endógenos CB1 e CB2, ou intercedidos por subtipos. O THC liga-se aos receptores canabinóides, em várias regiões do SNC, sendo responsável pelos efeitos produzidos. Os canabinóides possui baixa toxicidade quando usados como agentes terapêuticos. Para a ansiedade os canabinóides apresenta indícios da atuação nas regiões cerebrais que envolvem a ansiedade, com diminuição nos níveis fisiológicos e subjetivos. O CBD diminui a ansiedade, nos pacientes com ansiedade. Os riscos são: aumento da concentração de THC, intoxicação em crianças, redução da percepção de risco, dependência, sintomas de bronquite crônica, prejuízo cognitivo agudo, depressão, doença cardiovascular, progressão para outras drogas entre outros. A Cannabis sativa mostra-se como potente opção terapêutica para o tratamento da ansiedade, o que mostra a eficácia do CBD e tetra-hidrocanabidiol no tratamento da ansiedade social, os achados evidenciam que há segurança do CBD, sendo útil para o tratamento da ansiedade refratária e sintomas

psicóticos atenuados.

Palavras-chave: cannabis sativa, ansiedade, canabinóides.

ABSTRACT

Cannabis sativa is a plant with therapeutic potential, with psychotropic properties, known as marijuana, with two substances with therapeutic effects: Delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), with hallucinogenic effects, and Cannabidiol (CBD) with therapeutic properties. Cannabis sativa use is associated with anxiety. The general objective is to carry out a bibliographic survey of the evidence of the therapeutic potential of cannabinoids in anxiety disorders. The methodology used was qualitative, descriptive and bibliographical. Regarding the conduction pathways of Cannabis sativa and cannabinoids, the inhalation route is most used, then the oral route. The inhalation route is fast. By the oral route, the absorption of Δ^9 -THC is at the gastrointestinal level, the drug is poorly bioavailable in this route and has little absorption to the small intestine. Metabolism is mainly in the liver. Excretion from the body lasts for about 30 days, it is slowly eliminated through urine and feces. Cannabinoids have their effects by interacting with the endogenous cannabinoid receptors CB1 and CB2, or interceded by subtypes. THC binds to cannabinoid receptors in several regions of the CNS, being responsible for the effects produced. Cannabinoids have low toxicity when used as therapeutic agents. For anxiety, cannabinoids show evidence of action in brain regions that involve anxiety, with a decrease in physiological and subjective levels. CBD decreases anxiety in patients with anxiety. The risks are: increased THC concentration, intoxication in children, reduced risk perception, dependence, symptoms of chronic bronchitis, acute cognitive impairment, depression, cardiovascular disease, progression to other drugs, among others. Cannabis sativa is shown to be a potent therapeutic option for the treatment of anxiety, which shows the effectiveness of CBD and tetrahydrocannabinol in the treatment of social anxiety, the findings show that CBD is safe, being useful for the treatment of refractory anxiety and attenuated psychotic symptoms.

Keywords: cannabis sativa, anxiety, cannabinoids.

1 INTRODUÇÃO

A afinidade do homem com a *Cannabis Sativa* é algo existente na humanidade há milhares de anos, nas mais diferentes épocas e lugares. Ela também denominada por inúmeros nomes populares (Maconha, erva, marijuana, cânhamo, haxixe, entre outros) (PACIEVITCH, 2010).

Trata-se de uma planta utilizada e reconhecida pelos seus efeitos terapêuticos desde a antiguidade, também possuem registros de seu uso como alimento e em rituais religiosos. Existem 2 (duas) espécies da planta, a *Cannabis indica* e a sativa, esta última mais conhecida e em estudo sobre o uso para tratamento de inúmeras patologias (NASCIMENTO, DALCIN, 2019).

A *Cannabis sativa* é formada por diversas substâncias químicas resultado do seu metabolismo secundário, além de compostos fenólicos e terpenos, possui também os canabinóides. Conhecidos, a mais de 60 canabinóides que se resultam das reações, contudo são dois os mais conhecidos e responsáveis por terem ações nos receptores canabinóides, os chamados fitocanabinoides: o THC (Delta-9- tetrahydrocannabinol) que é responsável pelas implicações psicoativos da planta e o principal componente dela, e o Canabidiol, segundo maior componente e culpado pelos efeitos terapêuticos (CBD) (PISANTI et al., 2017).

O grande potencial medicinal da *Cannabis sativa* se deve ao enorme número de substâncias químicas, os denominados canabinóides encontrados na planta, que podem chegar a mais de 400 componentes. E, apesar de ter sido bastante usado na antiguidade para inúmeras finalidades, seus efeitos colaterais adversos proporcionaram a visão negativa do uso, levando à marginalização e proibição em diversos países, dentre eles o Brasil. Isso ocorreu por muitos motivos relacionados pelo fato de que, na época, os princípios ativos da cannabis ainda não haviam sido estudados e isolados, e seus extratos proporcionavam efeitos diversos e inconsistentes, sendo na grande parte das vezes indesejáveis (CRIPPA; ZUARDI; HALLAK, 2010).

Os recentes estudos sobre a *Cannabis sativa* indicam que suas aplicações clínicas são bastantes amplas, dando inclusão no alívio da dor, espasticidade, náuseas, glaucoma e distúrbios do movimento. Além de ser um importante estimulante do apetite, especialmente para pacientes que sofrem de HIV. Alguns estudos modernos também afirmam que os canabinóides podem ajudar a proteger o corpo contra alguns tipos de tumores malignos (LACET, 2017).

Oliveira e Lima (2016, p. 6) descrevem que há estudos pré-clínicos e clínicos que demonstram que substâncias presentes na *Cannabis sativa*, especialmente, o canabidiol, “apresentam efeitos terapêuticos para várias doenças, que incluem a epilepsia, artrite reumatóide, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esquizofrenia, ansiedade, depressão, câncer, Aids e retinopatia diabética”.

Segundo o Portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a *Cannabis sativa* consta na lista das Denominações Comuns Brasileiras (DCB), entretanto, mesmo com a inclusão da planta na lista, a ANVISA não a reconhece ainda como planta medicinal, pois a DCB, não a reconhece como medicinal, apenas como tendo potencial para ser (CELESTINO, MARCONARO, LOPES, 2021).

Uma grande variedade de compostos canabinóides presentes na *Cannabis sativa* tem potencial terapêutico, por ativarem ou bloquearem os receptores canabinóides, que são inibidores da recepção ou degradação que elevam os níveis endógenos dos mesmos, agindo, como moduladores alostéricos, fazendo uma regulação fina dos receptores (PAMPLONA, 2014).

Os citados autores enfatizam ainda que, mesmo a maconha sendo ilegal no Brasil, em específico, o canabidiol, foi retirado da lista de substâncias prescritas e o Conselho Federal de Medicina (CFM) autoriza sua utilização com receita médica para alguns pacientes que não respondem a tratamentos convencionais, o que mostra passos relevantes na utilização do canabidiol como medicamento.

O trabalho mostra-se relevante em virtude que no Brasil se discute as restrições e incertezas quanto a utilização medicinal da *Cannabis sativa*, podendo ser defendido os efeitos ansiolíticos da mesma, e os efeitos antigênicos.

Neste cenário têm-se como objetivo geral realizar levantamento bibliográfico acerca das evidências do potencial terapêutico dos canabinóides em quadros de ansiedade. E por objetivos específicos: descrever a farmacologia e toxicologia dos canabinóides; apresentar ação dos canabinóides para ansiedade; demonstrar os principais riscos da terapia com canabinóides.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FARMACOLOGIA DOS CANABINÓIDES

Canabinóides são componentes químicos orgânicos existentes na *Cannabis Sativa*, eles acionam e se interligam aos receptores localizados ao longo do corpo humano e do cérebro. (CRIPPA; ZUARDI; HALLAK, 2010).

Farmacologicamente, os 2 principais representantes da *Cannabis Sativa* é o *Canabidiol* (CBD) e *Tetrahidrocanabinol* (THC), apesar de sua genealogia natural, existem bem mais de 400 substâncias químicas identificadas na composição. O THC, e o canabinóide mais comum da *Cannabis* (DIAS, 2017). Os receptores de canabinóides acomodados no corpo estão prontos para se interligar aos canabinóides existentes na planta *Cannabis Sativa* com isso, proporcionar inúmeros benefícios terapêuticos sobre diversos tipos de doenças (LACET, 2017).

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) de nº 335, de 24 de janeiro de 2020, define todos os critérios e procedimentos para a importação de produto derivado de planta *Cannabis*, por pessoa física, de uso próprio, por meio de prescrição de um profissional

legalmente habilitado, para o tratamento de saúde, como cita em seu artigo 3º: “Art. 3º Fica permitida a importação, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado para tratamento de saúde, de Produto derivado de Cannabis”. As importações desses produtos, como o canabidiol, ficam autorizadas por esta RDC.

O uso medicinal da planta *Cannabis Sativa*, vem sendo recomendado para várias condições clínicas, isso já a séculos. Assim, é importante destacar que as duas classes de fármacos que é mais usado no tratamento da dor, são os opioides e os anti-inflamatórios, de origem vegetal (BONFA, VINAGRE, DE FIGUEIREDO, 2010).

De maneira semelhante, os estudos relacionados às propriedades farmacológicas da *Cannabis Sativa* e seu potencial uso terapêutico ganharam grande impulso nas últimas décadas, principalmente, a partir do isolamento, em 1964, do seu principal componente psicoativo, o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC). Esse avanço propiciou a descoberta do sistema "canabinérgico" endógeno posteriormente denominado de sistema endocanabinóide (SEC) ou canabinóide endógeno. Diversas evidências clínicas e experimentais vêm sugerindo a participação do SEC na modulação da dor, abrindo espaço para o desenvolvimento farmacêutico nessa área (BONFA, VINAGRE, DE FIGUEIREDO, 2010).

Os estudos farmacológicos e ensaios clínicos parcialmente sugerem o uso dos agentes canabinóides como analgésicos para as dores crônicas, o que gera perspectiva de que os fármacos que tem em sua formulação fitocanabinóides e canabinóides sintéticos possam ser usados como adjuvantes para o tratamento das dores, em especial aquela de origem neuropática. Em virtude do perfil farmacológico único, com seu efeito multimodal e baixo risco de efeitos adversos considerados graves, os agentes canabinóides apresenta potencial de ofertar aos médicos uma opção muito útil para o tratamento da dor neuropática. Entretanto, mais estudos são imprescindíveis para confirmar a segurança e eficácia desses compostos nos pacientes, em relação à incidência e à intensidade de efeitos adversos no tratamento de longo prazo (LESSA, CAVALCANTI, FIGUEIREDO, 2016).

2.1.1 Farmacocinética

Como visto na maconha possuem 400 substâncias analisadas, mas somente 60 compostos podem ser considerados canabinóides, estes são qualificados em dois grupos, sendo eles canabinóides psicoativos, em que se depara o delta nove- tetraidrocanabinol

(Δ^9 -THC); e não psicoativos, em que se dar destaque o canabidiol (CBD) e o canabinol (GONÇALVES; SCHLICHTING, 2014).

A maneira como os canabinóides são conduzidos é responsável pela transformação farmacocinética desses compostos, como o tempo de absorção, duração de efeitos e o tempo da eliminação dos compostos. As vias de condução da *Cannabis sativa* e canabinóides são variáveis, sendo a via inalatória a mais usualmente utilizada, seguida da via oral (RÊGO, 2013). O Quadro 1 apresenta as principais substâncias encontrados na maconha.

Quadro 1: Principais substâncias encontradas na Maconha

Substâncias	Particularidades
Delta nove-tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC)	É o principal componente psicoativo da <i>Cannabis sativa</i>
Canabidiol (CBD)	Não apresenta efeito psicoativo, e sim efeito terapêutico.
Canabinol (CBN)	Possui efeito anti-inflamatório, e o efeito psicoativo é verificado somente por via intravenosa.
Canabigerol (CBG)*	Possui efeito bacteriológico.
Canabicromeno (CBC), Canabiciclol (CBL), e seus ácidos*	Não há estudos conclusivos.

Fonte: LANARO, 2008

*Substâncias com poucos estudos conclusivos.

No que se refere a via inalatória a droga é habitualmente consumida via inalação sob a forma de cigarro, bhong ou cachimbo para fins de diversão. Um cigarro de maconha, normalmente, possui entre 0,3 g a 1,0 g de *Cannabis* com concentração perto de 1 a 10% (20 mg) de Δ^9 - THC (BONFÁ et al., 2008). Essa via de condução permitem a inalação das substâncias, de maneira que os usuários conseguem manter a fuligem nos pulmões por alguns segundos, no intuito de garantir a maior absorção dos canabinóides no organismo (RÊGO, 2013).

A absorção dos elementos canabinóides consumidos por esta via e a nível alveolar ocorre velozmente pôr causa da ampla área de superfície alveolar e rede de capilares, bem como o elevado fluxo sanguíneo. Por causa do seu caráter lipossolúvel os elementos atravessam com velocidade a membrana alveolar, adentrando no sangue por meio dos capilares pulmonares, sendo, então, levado ligeiramente ao coração e bombeado diretamente ao encéfalo (BONFÁ et al., 2008).

A via inalatória, por meio do fumo, ocasiona efeitos rápidos, sendo a fumaça a culpada pela passagem mais veloz dos compostos canabinóides para dentro dos sangues, pulmões e cérebro (MAZUR et al., 2009).

Quando conduzidos por via oral, a absorção de Δ^9 -THC é a nível gastrointestinal, podendo ser mutável, dependendo do metabolismo de inicial passagem. No geral, a droga é pouco biodisponível pela administração oral e ocorre pouca absorção até que ela alcance o intestino delgado. Apenas 5 a 20% de Δ^9 -THC que é disponível atinge a circulação sistêmica após sua ingestão, isso por causa da instabilidade dos canabinóides no ácido gástrico e a metabolização hepática de primeira passagem (McGUIGAN, 2010).

As implicações psicotrópicas iniciam-se cerca de 1 hora, com variação de 30 a 90 minutos, pois sua absorção é lenta. As concentrações plasmáticas de Δ^9 -THC alcançam seu pico máximo de 2 a 4 horas após seu consumo, possuindo relatos de atrasos de até 6 horas, enquanto a permanência dos efeitos pode perdurar de 4 a 12 horas, dependendo da dose e efeito específico. Os compostos canabinóides são ligeiramente distribuídos no organismo, ligados, especialmente, a lipoproteínas plasmáticas em uma proporção de 98% (McGUIGAN, 2010).

A *Cannabis* e seus canabinóides passam por inúmeros processos de biotransformação após o consumo. A metabolização dos canabinóides acontece, principalmente, no fígado, por hidroxilação hepática e por meio da oxidação pelo sistema citocromo P450 (CYP) (McGUIGAN, 2010). Estudos mostram que o CYP3A4 e o CYP2C9 são as principais enzimas culpadas pela biotransformação dos canabinóides no organismo (MAZUR et al., 2009).

O mesclado psicoativo Δ^9 -THC é inicialmente metabolizado em 11-hidroxi- Δ^9 -THC (ou 11-OH-THC), que é um metabólito ativo. O Δ^9 -THC é primeiramente hidroxilado nas posições C11 (pela CYP2C9), C8 (pela CYP3A4) ou em outra cadeia lateral alquil. O metabólico é ainda mais ativo que o próprio Δ^9 -THC (RANG et al., 2007). Desta forma como o canabinóide psicoativo, o CBN também sofre biotransformação pela enzima CYP2C9 dando formatação ao o metabólito 11-hidroxi-CBN (11-OH-CBN) (MAZUR et al., 2009).

O metabólito ativo é oxidado formando o metabólito inativo 11-nor- Δ^9 -THC (THC-COOH), dentre outros, como o basilar metabólito excretado na urina, o ácido 11-nor- Δ^9 -THC carboxílico combinado com ácido glicurônico (MAZUR et al., 2009; McGUIGAN, 2010). A grande parte do composto é convertido principalmente em metabólitos inativos. Ela é conjugada parcialmente e padece da recirculação entero-hepática (RANG et al., 2007).

A excreção completa dos canabinóides do organismo pode perdurar por cerca de 30 dias, sendo vagarosamente eliminados pela urina e pelas fezes, após a sua metabolização no fígado (SIMÕES et al., 2007).

No prazo de 72 horas após a sua ingestão, aproximadamente 15% de uma dose de THC é eliminada na urina, e cerca de 50% é eliminado nas fezes. Em 5 dias, 80 a 90% é eliminado do organismo. A eliminação completa pode durar semanas, sendo ainda possível a detecção de compostos canabinóides na urina dos usuários crônicos. O THC é responsável pelas decorrências de sedação, leve euforia e ainda apresenta a sua propriedade ansiolítica (McGUIGAN, 2010).

2.1.2 Farmacodinâmica

Os canabinóides desempenham os seus efeitos pela interação com os receptores canabinóides endógenos CB1 e CB2, ou ainda intercedidos por subtipos ainda não identificados. Os receptores CB1 se encontram espalhados pelo córtex cerebral, área límbica, cerebelo, gânglio basal, tálamo, tronco cerebral e nos terminais nervosos pré-sinápticos. Estas áreas são responsáveis pela memória, cognição, dor, ansiedade, percepção sensorial, coordenação motora e está relacionado com as causas psicotrópicas dos canabinóides e neurocomportamentais. Enquanto o receptor CB2 está presente no baço, nos macrófagos, estando também contido em outras células do sistema imunológico. Os receptores CB1 e CB2 estão alocados a proteína G inibitória que quando acionada, promove o bloqueio da enzima adenilatociclase, provocando a diminuição dos níveis de AMP cíclico e a inibição de canais de cálcio (SILVA, 2017).

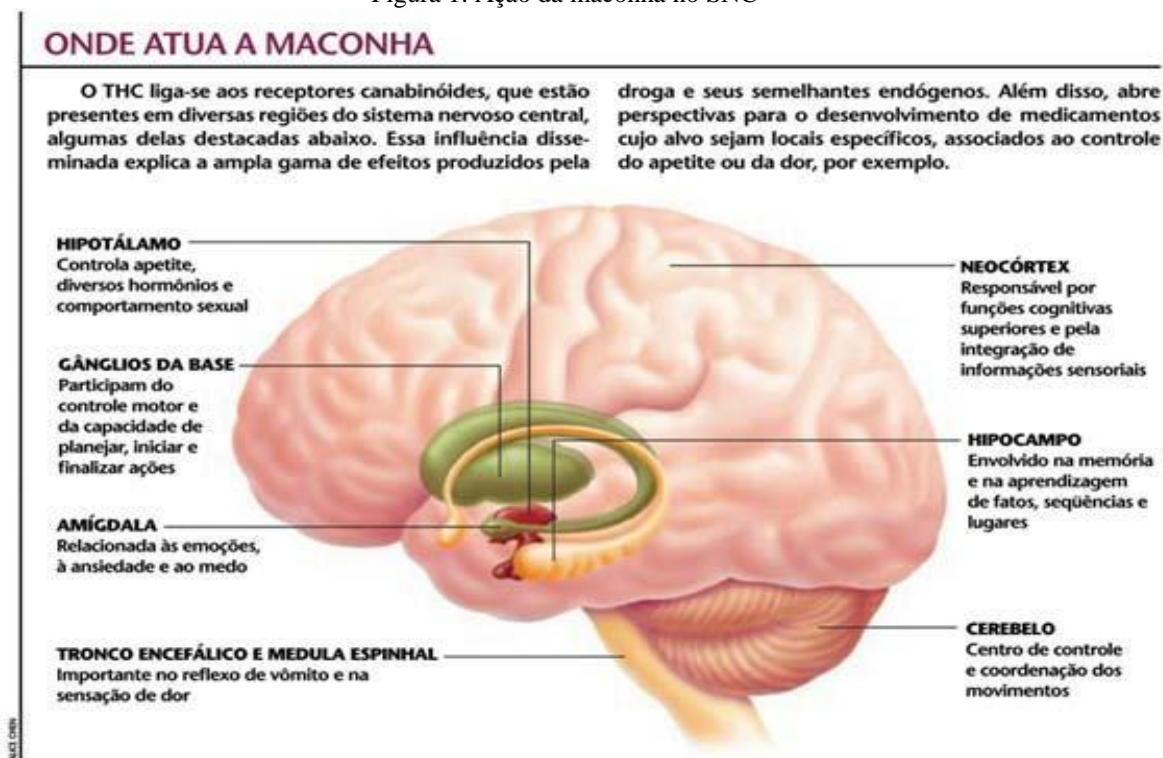
Quando os receptores CB1 e CB2 estão unidos a proteína G inibitória (Gi), que quando acionada por seu ligante, endógeno ou não, ocasiona a inibição da adenilatociclase e, em consequência, da adenosina monofosfato cíclica também (AMPc), consequentemente diminuindo o processo de fosforilação que depende da ativação da proteína quinase A (PKA), ocasionando fechamento dos canais de cálcio, e a abertura dos canais de potássio, o que reduz a liberação de neurotransmissores. Desta forma, há uma influência na comunicação celular (SAITO et al., 2010; COSTA et al., 2011).

Os endocanabinoides são liberados e sintetizados na membrana dos neurônios pós-sinápticos, após o influxo de cálcio, acionam os receptores pré-sinápticos CB1, e reduzem a atividade neural. A anandamida e 2-AG são extraídas da fenda sináptica. O mecanismo de internalização não é em sua totalidade elucidado, sendo ainda discutido se ocorre de forma passiva por meio da difusão ou por condutores específicos. Em seguida,

no interior dos neurônios se conecta ao TRPV1, e ocorre o catabolismo, em que os endocanabinoides sofrem hidrólise enzimática, ocasionados pelas enzimas amida hidrolase de ácidos graxos (para anandamida) e a lipase monoacilglicerol (para 2-AG) (SAITO et al., 2010).

O THC se interliga aos receptores CB1 e CB2 atuando como um agonista parcial exercendo uma atividade neural mista, excitatória e inibitória, em divergentes áreas do cérebro, e não exclusivamente em receptores canabinóides exclusivos. E ainda o THC pode reduzir a conjugação da dopamina ao núcleo acumbens e ao córtex pré-frontal. Sua natureza hidrofóbica da facilidade em sua absorção no organismo com uma consequente velocidade no aparecimento dos seus efeitos psicoativos (PERTWEE, 2008). A Figura 1 apresenta a forma como a maconha atua no Sistema Nervoso Central (SNC).

Figura 1: Ação da maconha no SNC



Fonte: (ROGER, ALGER, 2006)

O CBD proporciona pouca afinidade pelo CB1, e age como agonista contrário no receptor CB2 (ZUARDI, 2008). Apesar do seu mecanismo não esteja inteiramente esclarecido, provavelmente atue na mediação da sinalização dos endocanabinóides, por meio da inibição da amida hidrolase de ácidos graxos, que são responsáveis pela hidrólise enzimática da anandamida, ou dificultando sua recaptação. O CBD também trabalha

como agonista dos receptores de serotonina tipo 1A promovendo a consequência ansiolítico (FOGAÇA et al., 2014).

O CBD ainda possui a capacidade de ativar o TRPV1, que fazem parte de inúmeros estímulos nociceptivas, que são responsáveis pela dor, o que nos explica os seus efeitos anti-inflamatório e de analgesia (MATOS et al. 2017).

2.2 DISCORRER SOBRE A TOXICOLOGIA DOS CANABINÓIDES

A toxicidade aguda do THC é menor, os valores da dose de letalidade média (LD50) para a administração via oral de THC em ratos é de 800-1900 mg/kg, valores estes que vão depender do sexo e da espécie (OLIVEIRA, 2007). Diante da baixa toxicidade dos canabinóides não há apontamentos de óbito em casos em que foram usados como agentes terapêuticos, este fato está conexo com a carência de receptores para canabinóides no tronco encefálico vez que é este que da regularidade a respiração e outras funções vitais do corpo.

A utilização a longo prazo da *Cannabis Sativa* não está relacionada com o aumento da mortalidade de animais muito menos de humanos. Embora haja efeitos crônicos que afetam o sistema endócrino, imunológico, trato respiratório (quando inalado) e psicológico (GROTENHERMEN, 2007)

A probabilidade da *Cannabis Sativa* ocasionar dependência é baixa quando associada com opióides, álcool, tabaco e benzodiazepinas. A dependência ou tolerância química é um atributo individual, e é conceituada como a resistência originada pelo organismo aos efeitos de uma determinada droga, onde o organismo contrai sua tolerância e necessita de doses muito mais maiores para chegar aos mesmos efeitos antes conquistados com doses muito menores (SILVA, 2017).

A tolerância levada pelo consumo da *Cannabis Sativa* deve-se graças a alterações farmacodinâmicas, que podem ocasionar pela dessensibilização ou redução da regulação dos mesmos receptores canabinóides. Ou ainda se existir a interrupção abrupta após as doses elevadas. Além disto, podem induzir a alterações no sistema cardiovascular e autônomo, podendo reduzir a pressão intraocular, suores, náuseas, febre, tremores, salivação, perda de peso, e causar alterações do apetite e sono, sendo alguns destes sintomas verificados horas após a descontinuação do consumo e o sumindo em poucos dias (GROTENHERMEN, 2007).

2.3 USO DE CANABINÓIDES NA ANSIEDADE

2.3.1 Definição ansiedade e eficácia dos canabinóides na ansiedade

A ansiedade pode ser considerada como uma emoção semelhante ao medo. Contudo, o medo nada mais é que uma consequência de uma ocasião definida, na ansiedade a fonte do risco eminente é incerta e desconhecida (LARINI, 2008).

O CBD é um dos fitocanabinoides mais analisados em decorrências aos efeitos terapêuticos. Apesar de ser isômero do THC, que é responsável por seus atos psicoativas. Os efeitos farmacológicos do canabidiol são distintos e por muitas vezes são opostos ao THC, pois possui uma minimização dos efeitos da taquicardia, ansiedade, fome e sedação ocasionada pelo THC (RUSSO, 2011; DE MELLO et. al., 2012).

Há relatos, em análises confirmadas em animais que identificam que o canabidiol é um composto seguro para sua administração em seres humanos. Estudos realizados com camundongos e ratos mostram a sua eficácia do efeito ansiolítico do canabidiol onde foi utilizado uma dose de 20mg/kg. Estes efeitos não possuem uma mediação feita pelos receptores benzodiazepínicos, por outro lado, este canabinóide possui interação com os receptores 5-HT1A e esta interação parece estar relacionada com sua ação ansiolítica (CRIPPA; ZUARDI; HALLAK, 2010).

Ainda destacando sobre o possível efeito terapêutico, foi realizado um estudo em seres humanos saudáveis com o CBD (via oral, inalatória ou endovenosa), em um procedimento feito por simulação do falar em público (SFP), onde fizeram comparativo com o canabidiol (300mg), o placebo e dois ansiolíticos, o ipsapirona (5mg) e a diazepam (10mg) num procedimento duplo as cegas. O estudo relatou que tanto o canabidiol (CBD) como os dois ansiolíticos reduziram a ansiedade induzida pela simulação da ocasião do falar em público (SFP), e não ocorreu nenhum efeito colateral significativo (CRIPPA; ZUARDI; HALLAK, 2010).

Ao realizar uma pesquisa, sobre o tema abordado, foi encontrado algumas publicações com as repercussões sobre a utilização da *Cannabis Sativa* em pacientes com sintomas de ansiedade, com a identificação da percepção dos autores sobre a sua eficácia e como opção terapêutica, no Quadro 1 apresenta esses dados.

Quadro: Uso dos canabinóides para ansiedade

Autor	Resultados encontrados
Blessing et al., 2015.	Evidências pré-clínicas apontam que o CBD sendo importante para o tratamento do transtorno de ansiedade.
Masataka, 2019.	Os dados indicam que o CBD pode ser considerado uma opção útil para tratar quadros de ansiedade social

Gutiérrez et al., 2020.	O CBD tem ação sobre a ansiedade, que alivia a mesma induzida pelo THC em voluntários saudáveis.
Larsen e Shahinas, 2020.	Administração oral aguda de 600 mg (indivíduos com Transtorno de ansiedade social e 300 mg (indivíduos saudáveis) de CBD diminuiu a ansiedade avaliada pela escala visual analógica de humor em comparação com o placebo
Berger et al., 2020.	Os achados acrescentam às evidências que existem em apoio à segurança do CBD e sugerem que o mesmo pode ser útil para jovens/adolescentes com ansiedade refratária ao tratamento e também para sintomas psicóticos atenuados.

Fonte: Pesquisa da autora (2022)

Conforme DIEMEN (2018) de uma forma mais ampla sobre os efeitos do THC, citam os seguintes: ansiolítico /sedativo (CB1); analgésico (CB1); estimulante do Apetite (CB1); antiemético (CB1); anti-inflamatório/ supressor Imune (CB2), O THC tem efeitos anti-convulsivos em muitos animais e também tem efeitos pró-convulsivos em alguns modelos.

Uniad (2018, p 1) descreve que “na análise, pesquisadores observaram uma redução de 58% no estresse e na ansiedade logo após o uso” da *Cannabis Sativa* (UNIAD, 2018, p.1). O estudo também mostra que as mulheres descreveram uma significativa redução na ansiedade após o uso de cannabis.

Existe indícios da atuação do canabinóides nas regiões cerebrais específicas que estão envolvidos com a ansiedade, ocorrendo diminuição da ansiedade nos níveis fisiológicos e subjetivos, foi evidenciada uma boa tolerância e segurança referente ao uso dos canabinóides (BERGER et al. 2020).

Segundo Schir (2012, p. 1) “estudos com modelos animais de ansiedade e envolvendo voluntários saudáveis sugerem claramente que o CBD possui efeitos ansiolíticos. Além disso, o CBD mostrou-se capaz de reduzir a ansiedade em pacientes com transtorno de ansiedade”. Silva (2017) destaca que a *Cannabis Sativa* em uma dose menor pode proporcionar alívio da ansiedade, leve sonolência e efeito analgésico. Ao evoluir na dosagem pode ocasionar ansiedade, e talvez agravar ou desencadear uma situação psicótica, em uma personalidade tendenciosa a este quadro

2.3.2 Principais riscos com o uso dos canabinóides

Os canabinóides demonstram que podem ter amplo interesse terapêutico, mas há necessidade de mais estudos sobre seus efeitos no tratamento de algumas doenças, para determinar a segurança destes compostos (CIRPPA, 2010). Alguns efeitos são relatados na literatura, um estudo testou os efeitos do Δ^9 -THC em pessoas com esquizofrenia, e ficou reconhecido que que agonistas canabinóides podem piorar os sintomas psicóticos

(SEWELL et al, 2010).

Aran et al (2018) descrevem que o consumo da *Cannabis Sativa* durante a adolescência encontra-se associado a diversos riscos neuropsiquiátricos e à dependência. Pamplona (2014) sobre os riscos da *Cannabis Sativa*, descreve que pode haver prejuízo de memórias declarativas e diminuição e susceptibilidade à psicose.

Diemen (2018) descreve alguns riscos potenciais do uso terapêutico de canabinóides, como: aumento da concentração de THC, intoxicação em crianças, emergência, motoristas sob efeito de THC, diminuição da percepção de risco, dependência, sintomas de bronquite crônica, prejuízo cognitivo agudo, depressão, Baixo peso, doença cardiovascular, progressão para outras drogas e Desenvolvimento cerebral anormal entre outros.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE PESQUISA

A pesquisa se mostra qualitativa, descritiva e bibliográfica. A pesquisa qualitativa, é um conteúdo descritivo, por meio de um exame da natureza e das interpretações para o fenômeno estudado e (re) interpretado dado as hipóteses estabelecidas pelo pesquisador, já a pesquisa descritiva não propõe soluções, só descreve os fenômenos tal como são observados, a contribuição que se dar é a promoção da análise rigorosa de seu objeto (MEZZAROBBA; MONTEIRO, 2007). Em relação à pesquisa bibliográfica é elaborada tendo como base material já elaborado, onde é utilizado livros, artigos científicos, periódicos entre outros materiais (GIL, 2010).

3.2 COLETA DOS DADOS

Para a coleta de dados serão feitas pesquisas em materiais já publicados como: artigos científicos, livros, como obras literárias de publicações, revistas e publicações periódicas. A pesquisa foi feita na base de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, legislações, livros e revistas online, no Portal de bulas da ANVISA, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD) e Portal de Periódicos da CAPES, no mês de abril e maio. Os descritores foram: *Cannabis sativa*, poder terapêutico da *Cannabis sativa*, transtornos de ansiedade e *Cannabis sativa* para o tratamento da ansiedade e canabinóides em quadros de ansiedade.

3.3 ANÁLISE DOS DADOS

A observação, análise, interpretação e a descrição dos dados foram através dos resultados do conteúdo pesquisado, detalhado sobre o potencial terapêutico da *Cannabis sativa* em quadros de ansiedade. Foi feita uma análise descritiva dos mesmos, para uma melhor compreensão do assunto abordado e para ampliar o conhecimento sobre o tema para a realização do marco teórico e considerações finais.

4 CONCLUSÃO

A *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, é composta por mais de 400 substâncias entre as quais se destacam o tetrahydrocannabinol e principalmente o canabidiol em virtude de seus benefícios na ansiedade. Os derivados da *Cannabis sativa* vêm sendo usados para tratar algumas comorbidades que ainda não proporcionam terapêutica eficiente sobre os sintomas e danos. Entretanto, ainda necessita de estudos para comprovação de sua ação.

As vias de condução da *Cannabis sativa* e canabinóides são variáveis, a via inalatória é a mais usada, seguida da via oral. A absorção dos elementos canabinóides que são consumidos por esta via e a nível alveolar acontece muito rápido devido a ampla área de superfície alveolar e da rede de capilares e o elevado fluxo sanguíneo. Devido seu caráter lipossolúvel os elementos atravessam rapidamente a membrana alveolar, tendo contato com o sangue através dos capilares pulmonares, e são levados de forma rápida ao coração e de forma direta bombeado ao encéfalo.

Por via oral, a absorção de Δ^9 -THC ocorre a nível gastrointestinal, e pode ser mutável, que depende do metabolismo de inicial passagem. De forma geral, a droga é pouco biodisponível por esta via e acontece baixa absorção até que chegar no intestino delgado. A *Cannabis sativa* e seus canabinóides passam por vários processos de biotransformação depois do consumo. A metabolização dos canabinóides ocorre, em especial, no fígado, por hidroxilação hepática e por oxidação pelo sistema citocromo P450. Já a excreção dos canabinóides completa do organismo pode perdurar por aproximadamente 30 dias, e são eliminados vagarosamente pelas fezes e urina, após sua metabolização no fígado.

Os canabinóides exercem os seus efeitos por meio da interação com os receptores canabinoides endógenos CB1 e CB2, ou intercedidos por subtipos que ainda não estão totalmente identificados. O THC se liga aos receptores canabinóides, que estão presentes em diversas regiões do SNC, e é essa influência difundida responsável por uma gama de

efeitos produzidos pela substância. Essa ligação do THC atua como agonista parcial desempenhando atividade neural mista, inibitória e excitatória, em diferentes áreas do cérebro, e não somente em receptores canabinóides

A toxicidade aguda do THC é menor, os valores de dose com letalidade média (LD50) para o uso por via oral de THC em ratos é de 800-1900 mg/kg, tais valores são dependentes de algumas variáveis: sexo e espécie. Frente a baixa toxicidade dos canabinóides não há apontamentos de óbito nos casos em que foram usados como agentes terapêuticos, relacionando-se com a carência de receptores para os canabinóides no tronco encefálico, pois é este que realiza a regularização da respiração e de outras funções vitais do corpo.

Referente aos efeitos do uso dos canabinóides para ansiedade, existe indícios da ação dos canabinóides nas regiões cerebrais específicas que envolvem a ansiedade, tendo a diminuição da ansiedade nos níveis fisiológicos e subjetivos, estudos com modelos animais de ansiedade e com voluntários saudáveis claramente sugerem que o CBD apresenta efeitos ansiolíticos. Ademais, o CBD mostra-se apropriado para diminuir a ansiedade em pacientes com transtorno de ansiedade. De forma mais ampla os efeitos do THC, são: ansiolítico / sedativo (CB1); analgésico (CB1); estimulante do Apetite (CB1); antiemético (CB1); anti-inflamatório/ supressor Imune (CB2), O THC tem efeitos anti-convulsivos em muitos animais e também tem efeitos pró-convulsivos em alguns modelos

Sobre os riscos potenciais do uso terapêutico de canabinóides, apresentam: aumento da concentração de THC, intoxicação em crianças, dependência, motoristas sob efeito de THC, diminuição da percepção de risco, emergência, sintomas de bronquite crônica, prejuízo cognitivo agudo, depressão, Baixo peso, doença cardiovascular, progressão para outras drogas e desenvolvimento cerebral anormal entre outros

Apesar de ser considerado que as pesquisas sobre o potencial terapêutico da *Cannabis sativa* são promissoras, novos estudos são imprescindíveis, no sentido de preencher possíveis lacunas ainda prevalentes acerca dos efeitos benéficos e dos efeitos adversos associados ao seu uso e de seus derivados

Nota-se que há evidências do potencial terapêutico dos canabinóides em quadros de ansiedade, pois estudos revelam que o canabidiol é uma potente opção terapêutica para o tratamento da ansiedade, e ainda descreve que existem segurança do CBD e que o mesmo pode ser útil para o tratamento da ansiedade refratária e sintomas psicóticos atenuados. Em uma pesquisa foi observado redução de 58% no estresse e na ansiedade logo após o uso” da *Cannabis Sativa*.

Importante destacar que existe a necessidade de mais testes em população específica como: crianças, sexo, raça, idosos, idades diferentes, portadores de doenças crônicas, com morbidade ou não, grávidas, seus efeitos toxicológicos, pacientes com função renal e hepática comprometidas, entre outras especificidades.

Os efeitos terapêuticos exercidos pelos canabinóides em várias enfermidades, como a ansiedade, Parkinson, doença de Alzheimer, esquizofrenia, depressão, ansiedade, câncer, Aids e retinopatia mostram resultados promissores. Frente a isso é relevante a busca por mais estudos a fim de esclarecer o real efeito da planta no que se refere a ansiedade, promovendo mais conhecimento sobre os possíveis efeitos terapêuticos da *Cannabis sativa* frente a ansiedade.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 335, de 24 de janeiro de 2020**. Disponível em: <https://www.qoqoq.com/search?q=RESOLU%C3%87%C3%83O++RDC+N%C2%BA+335%2C+DE+24+DE+JANEIRO+DE+2020&qoqid=5e6c295dbebce68190870a5165e99db0>. Acesso em: 07/04/2022.

ARAN, A et al. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems—A Retrospective Feasibility Study. **Journal Of Autism And Developmental Disorders**, [s.l.], v. 49, n. 3, p.1284- 1288, 31 out. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-018-3808-2>.

BERGER, M., LI, E., AMMINGER, G P. Treatment of social anxiety disorder and attenuated psychotic symptoms with cannabidiol. **BMJ Case Rep**. 7,13(10): 2020, e235307 <https://doi:10.1136/bcr-2020-235307>

BONFA L, VINAGRE RC, DE FIGUEIREDO NV. Cannabinoids in chronic pain and palliative care]. **Revista Bras Anesthesiol**, 2010;58(3):267-79. English, Portuguese.

CELESTINO, LK.; MARCONATO, ML.; LOPES, BER. MACONHA NA SAÚDE: Uma revisão bibliográfica sobre uso terapêutico da Cannabis sativa. **SAJES – Revista da Saúde da AJES, Juína/MT**, v. 7, n. 13, p. 47 – 64, Jan/Jun. 2021

COSTA, JLGP et al. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, 2011

CRIPPA, JA; ZUARDI, AW; HALLAK, J. Uso terapêutico dos canabinóides em psiquiatria. **Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, Vol. 32, Supl 1, maio de 2010**.

DE MELLO et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, p. S104-S117, 2012.

DIAS, DL. **Compostos orgânicos**, Online Editora, 2017. Disponível em: <<http://mundoeducacao.bol.uol.com.br/quimica/fenol-thc.htm>>. Acesso em: 23/04/2022.

DIEMEN, LV. **Efeitos e potenciais riscos do uso terapêutico de canabinoides**. 2018. Disponível em: <<https://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-temporarias/especiais/56a-legislatura/pl-0399-15-medicamentos-formulados-com-cannabis/apresentacoes-em-eventos/Dra.lisiavondiemen29.10.19.pdf>>. Acesso em: 02/05/2022.

FOGACA, MV et al. Effects of intra-prelimbic prefrontal cortex injection of cannabidiol on anxiety-like behavior: involvement of 5HT 1A receptors and previous stressful experience. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 3, p. 410-419, 2014.

GIL, AC. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 6ª ed. São Paulo: Atlas, 2010.

GONÇALVES, GAM.; SCHLICHTING, CLR. Efeitos benéficos e maléficos da Cannabis sativa. **Revista Uningá Review**, [S.l.], v. 20, n. 1, out. 2014. ISSN 2178-2571.

GROTENHERMEN, F. The toxicology of cannabis and cannabis prohibition. **Chemistry & biodiversity**, v. 4, n. 8, p. 1744-1769, 2007.

GUTIÉRREZ-GARCIA, MS., et al. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. **Biomolecules** 10(11):1575, 2020 [https://doi:10.3390/biom10111575](https://doi.org/10.3390/biom10111575)

LACET, E. **Cannabis Medicinal**. 2017. Disponível em: <<https://abraceesperanca.com.br/2017/05/Cannabis-medicinal-beneficios-e-aplicacoes/>>. Acesso em: 11/10/2021.

LARSEN, C., SHAHINAS, J. Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic. **Review of Human Trials. Journal of clinical medicine research**, 12(3), 129–141. 2020. <https://doi.org/10.14740/jocmr4090>

LARINI, L. **Fármacos e medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2008.

LANARO, R. **Determinação de paraquat e glifosato em amostras de Cannabis sativa encaminhadas para exame pericial**. 2008. 191 fls. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9141/tde27112008-154831/publico/dissertacao.pdf>. Acesso em: 25/09/2021.

LESSA, MA, CAVALCANTI, IL, FIGUEIREDO, NV. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. Artigos de Revisão. **Revista dor** 17 (1), Jan-Mar 2016, <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160012>

MASATAKA, N. Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders. **Journal: Frontiers in Psychology** 10 P.2466, 2019, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2019.02466/full>

MATOS, RLA et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MAZUR, A.; LICHTI, C. F.; PRATHER, P. L. et al. Characterization of Human Hepatic and Extrahepatic UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes Involved in the Metabolism of Classic Cannabinoids. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 37, n. 7, p. 1496-1504, 2009.

McGUIGAN, M. Cannabinoids. In: GOLDFRANK, L. R.; HOFFMAN, R. S. et al. **Goldfrank's Toxicologic Emergencies**. 9 ed. New York: McGraw-Hill, 2010.

MEZZAROBA, O.; MONTEIRO, C.S. **Manual de metodologia da pesquisa de Direito**. 5ª Ed. Curitiba. Ed. Saraiva, 2010.

NASCIMENTO, AGTP; DALCIN, MF. Uso terapêutico da Cannabis sativa: uma breve revisão (vol). **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, 27, n. 2, p.164-169 (Jun – Ago 2019)

OLIVEIRA, CDR. **Determinação de canabinoides em cabelo por microextração em fase sólida por headspace e análise por espectrometria de massa associada à cromatografia em fase gasosa. 2007.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9141/tde-21082007-160740/pt-br.php>. Acesso em: 14/10/2021.

OLIVEIRA, KLB.; LIMA, TPS. **Cannabis sativa: potencial terapêutico**, 2016, 30f. Monografia (Graduação em Biomedicina). Faculdade São Lucas. 2016. Disponível em: <http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1710/Kauanna%20Lamartine%20Brasil%20Oliveira%20-%20Cannabis%20sativa%20-%20potencial%20terap%20C3%AAutico.pdf?sequence=1>. Acesso em: 09/10/2021.

PACIEVITCH, T. Reino **Plantae (Plantas), Cannabis Sativa**, 2010. Disponível em: <https://www.infoescola.com/plantas/Cannabis-Sativa/>. Acesso em: 02/10/2021.

PAMPLONA, Fabricio A. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis?. **Revista da Biologia**, v. 13, n. 1, p. 28-35, 2014.

PERTWEE, RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabivarin. **British journal of pharmacology**, v. 153, n. 2, p. 199-215, 2008.

PISANTI, S, et al. **Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications**, Pharmacology & Therapeutics, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/314080489_Cannabidiol_State_of_the_art_and_new_challenges_for_therapeutic_applications. Acesso em: 09/10/2021.

RANG, HP, et al. **Farmacologia**. 6ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RÊGO, TO. **O uso terapêutico da cannabis sativa. e os aspectos farmacológicos dos compostos canabinóides**. 2013, 83f. Monografia (Graduação em Farmácia). Centro Universitário Estadual da Zona Oeste. Disponível em: <http://www.uezo.rj.gov.br/tcc/farmacia/Ta%20C3%ADssa-de-Oliveira-R%20C3%AAgo.pdf>. Acesso em: 15/04/2022.

RUSSO, EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British journal of pharmacology**, v. 163, n.7, p. 1344-1364, 2011.

ROGER, NA; ALGER, BE. **Produzidos pelo cérebro, os endocanabinóides são semelhantes ao princípio ativo da maconha e estão associados à extinção de memórias e ao controle da dor e da ansiedade**. 2006. Disponível em: http://www.adur-rj.org.br/5com/pop%20up/barato_natural.htm. Acesso em: 05/04/2022.

SAITO, VM et al. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. suppl 1, p. 57-514, 2010.

SCHIER, ARM et al. Canabidiol, um componente da Cannabis sativa, como um ansiolítico. 2012. **Revista Bras Psiquiatr.** 2012;**34(Supl1):S104-S117.**

SEWELL RA, et al. Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia. **Revista Bras Psiquiatr.** 2010;**32(Suppl I):S15-30.**

SILVA., EFQ. **Revisão de métodos para determinação de canabinoides em matrizes biológicas por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detector de espectrometria de massas.** Rio de Janeiro, 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www.farmacia.ufrj.br/latox/PDFs/TCC-Allen.pdf>. Acesso em: 15/04/2022.

UNIDADE DE PESQUISAS EM ÁLCOOL E DROGAS (UNIAD). **Maconha pode aliviar estresse e ansiedade, mas piorar depressão com o tempo.** 2018. Disponível em: < <https://www.uniad.org.br/noticias/maconha/maconha-pode-aliviar-estresse-e-ansiedade-mas-piorar-depressao-com-o-tempo/>>. Acesso em: 24/05/2022.

ZANELLATI, D.; SALAZAR, VC. O uso de canabinoides no tratamento da ansiedade. **Revista Brasileira militar de ciencias**, v. 7, n. 18, 2021.

ZUARDI, AW. Canabidiol: from an inactive canabidiol to a drug with wide spectrum of action, 2008. **Raz. J. Psychiatry** 30 (3) • Sept. 2008.