

**UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

BIANCA MATTOS DA GAMA - 4508718
CAMILA DE MELO CESARINO MATIAS - 4507715
JULIA PAURA TELLES - 4508707
MICHELLE PINHEIRO LIGER CURY - 4509392

**A UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL (CBD) NO TRATAMENTO DE
TRANSTORNOS DE ANSIEDADE: REVISÃO DE LITERATURA**

Rio de Janeiro
2024

BIANCA MATTOS DA GAMA - 4508718
CAMILA DE MELO CESARINO MATIAS - 4507715
JULIA PAURA TELLES - 4508707
MICHELLE PINHEIRO LIGER CURY - 4509392

A UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL (CBD) NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DE ANSIEDADE: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO) como
requisito obrigatório para a obtenção de grau
médico.

Orientador(a): Dr^a Luiza Alves Oliveira

Rio de Janeiro
2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO – NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

G184u Gama, Bianca Mattos da.

A utilização do Canabidiol (CBD) no tratamento de transtornos de ansiedade: revisão de literatura / Bianca Mattos da Gama; Camila de Melo Cesarino Matias; Julia Paura Telles; Michelle Pinheiro Liger Cury. – Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2024.

26 f.

Orientadora: Dra. Luiza Alves Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso (monografia) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, Curso de Medicina, Rio de Janeiro, 2024.

1. Ansiedade. 2. Canabidiol. 3. Ética médica. I. Matias, Camila de Melo Cesarino. II. Telles, Julia Paura. III. Cury, Michelle Pinheiro Liger. IV. Oliveira, Luiza Alves. V. Título. VI. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”.

CDD: 610

Rodrigo de Oliveira Brainer CRB-7: 6814

TERMO DE APROVAÇÃO

A UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL (CBD) NO TRATAMENTO DE
TRANSTORNOS DE ANSIEDADE: REVISÃO DE LITERATURA

BIANCA MATTOS DA GAMA - 4508718
CAMILA DE MELO CESARINO MATIAS - 4507715
JULIA PAURA TELLES - 4508707
MICHELLE PINHEIRO LIGER CURY - 4509392

Aprovado por:

Profº. _____

Profº. _____

Em _____ de _____ de _____.

Rio de Janeiro
2024

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de expressar a nossa profunda gratidão a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho de conclusão de curso. Primeiramente, agradeço à minha orientadora, Dr^a Luiza Alves Oliveira, por sua orientação, paciência e incentivo ao longo deste projeto. Suas sugestões e críticas construtivas foram fundamentais para o aprimoramento deste trabalho.

Não poderia deixar de agradecer à nossa família, pelo apoio incondicional, amor e compreensão durante todo o período de minha formação acadêmica. Agradeço aos colegas de curso, pelos momentos de colaboração e amizade, que tornaram esta jornada mais leve e significativa. E, finalmente, agradeço a todos os participantes e colaboradores desta pesquisa, cuja contribuição foi essencial para a realização deste trabalho. A todos, o nosso sincero agradecimento.

RESUMO

Introdução: O canabidiol (CBD) teve sua descoberta pela primeira vez no ano de 1942, Inicialmente o CBD era visto como apenas um componente não psicoativo da Cannabis, sem grandes utilizações, porém nas últimas décadas, começaram a identificar propriedades terapêuticas e partir da interação com os sistemas endocanabinóide do organismo A utilização do CBD ainda é um tema que levanta questões éticas importantes no Brasil, no entanto o uso medicinal da Cannabis ainda é muito estigmatizado e enfrenta diversos obstáculos legais. **Objetivos:** Compreender e analisar através das produções científicas relacionadas à aplicabilidade do canabidiol no tratamento dos transtornos de ansiedade generalizada e seus aspectos éticos legais. **Metodologia:** Estudo descritivo, com abordagem qualitativa e revisão de literatura. **Resultados e Discussão:** Foram selecionadas 12 obras com relevância ao tema proposto com objetivo de responder os questionamentos levantados inicialmente. A pesquisa sobre o uso do CBD no tratamento de transtornos de ansiedade nos últimos anos tem gerado resultados promissores, embora ainda haja questões a serem exploradas em profundidade. Vários estudos têm investigado os potenciais benefícios do CBD para indivíduos que sofrem esse tipo de transtorno, com resultados encorajadores. **Considerações Finais:** As propriedades ansiolíticas do CBD, juntamente com seu perfil de segurança favorável e a falta de efeitos psicoativos significativos, o tornam uma opção atrativa para indivíduos que buscam alternativas aos tratamentos convencionais. Estudos clínicos e pré-clínicos demonstraram que o CBD pode reduzir a ansiedade em uma variedade de condições, incluindo transtorno de ansiedade social, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e ansiedade generalizada.

Palavras-chave: ansiedade; ética médica; canabidiol.

ABSTRACT

Introduction: Cannabidiol (CBD) was first discovered in 1942. Initially, CBD was seen as just a non-psychoactive component of Cannabis, without major uses, but in recent decades, it has discovered the identification of therapeutic properties and from interaction with the body's endocannabinoid systems. The use of CBD is still a topic that raises important ethical questions in Brazil, however the medicinal use of Cannabis is still very stigmatized and faces several legal obstacles. **Objectives:** Understand and analyze through scientific productions related to the applicability of cannabidiol in the treatment of generalized anxiety disorders and its legal ethical aspects. **Methodology:** Descriptive study, with a qualitative approach and literature review. **Results and Discussion:** 12 works relevant to the proposed theme were selected in order to answer the questions initially raised. Research into the use of CBD in treating anxiety disorders in recent years has yielded promising results, although there are still questions to be explored in depth. Several studies are investigating the possible benefits of CBD for individuals suffering from this type of disorder, with encouraging results. **Final Considerations:** CBD's anxiolytic properties, along with its favorable safety profile and lack of significant psychoactive effects, make it an attractive option for individuals seeking alternatives to conventional treatments. Clinical and preclinical studies have shown that CBD can reduce anxiety in a variety of conditions, including social anxiety disorder, post-traumatic stress disorder (PTSD), and generalized anxiety.

Keywords: anxiety; medical ethics; cannabidiol.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Objetivo Geral	15
1.2	Objetivos Específicos	15
1.3	Problema.....	15
1.4	Justificativa.....	16
2	METODOLOGIA.....	16
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	17
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
5	CONCLUSÃO.....	25
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

LISTA DE BREVIATURAS E/OU SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANA	Anandamida
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CASP3	Caspase 3
CASP9	Caspase 9
CB1	Receptor canabinóide tipo 1
CB2	Receptor canabinóide tipo 2
CBD	Canabidiol
CM	Cannabis medicinal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FAAH	Fatty acid amide hydrolase
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
REM	Rapid Eyes Movement
RNA	Ácido ribonucleico
SNC	Sistema Nervoso Central
TEPT	Transtorno de estresse pós traumático
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
THC	Tetrahydrocannabinol
TRPV1	Receptor de potencial transiente vanilóide 1
VFC	Variação de frequência cardíaca

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Número de publicações científicas por ano no CAS SciFinder.	11
Figura 2 - Autorizações de importação de produtos à base de Cannabis no Brasil.	13
Quadro 1 - Quadro analítico das obras selecionadas, 2024.....	20

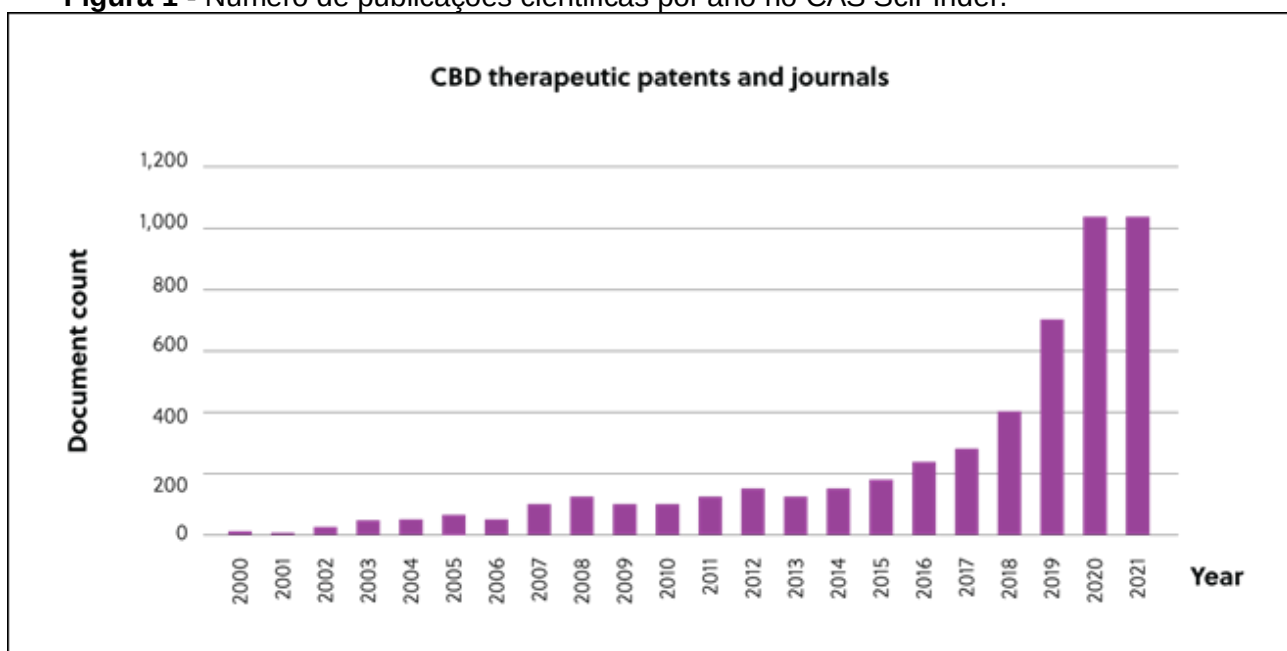
1 INTRODUÇÃO

O canabidiol (CBD) teve sua descoberta pela primeira vez no ano de 1942, sendo isolada totalmente pelo químico Roger Adams, porém sua estrutura molecular só foi elucidada no ano de 1963, pelo químico orgânico israelense Raphael Mechoulam, que no caso foi o identificador do tetrahydrocannabinol (THC), principal psicoativo da Cannabis e desde então as pesquisas se intensificaram a ponto de encontrar benefícios para a saúde.⁽¹⁾

Inicialmente o CBD era visto como apenas um componente não psicoativo da Cannabis, sem grandes utilizações, porém nas últimas décadas, começaram a identificar propriedades terapêuticas e partir da interação com os sistemas endocanabinóide do organismo que são responsáveis por desempenhar diversas funções do corpo e essas descobertas abriram portas para a utilização do CBD em tratamentos de diversas condições médicas.^(1,2)

O gráfico abaixo foi produzido pela *Chemical Abstracts Service* (CAS SciFinder[®]), um banco de dados com literatura a partir de compostos químicos, onde foi identificado que o número de publicações por ano vem aumentando consideravelmente à respeito de estudos e aplicações terapêuticas do CBD.

Figura 1 - Número de publicações científicas por ano no CAS SciFinder.



Fonte: CAS SciFinder[®].

A substância emergiu com um notável potencial terapêutico, oferecendo uma nova perspectiva para a medicina no Brasil. Extraído da planta *Cannabis Sativa*, o CBD é um dos muitos compostos encontrados na planta, conhecidos como canabinóides. Sua contribuição na medicina brasileira tem sido marcada por avanços significativos na compreensão e no tratamento de diversas condições médicas.^(3,4)

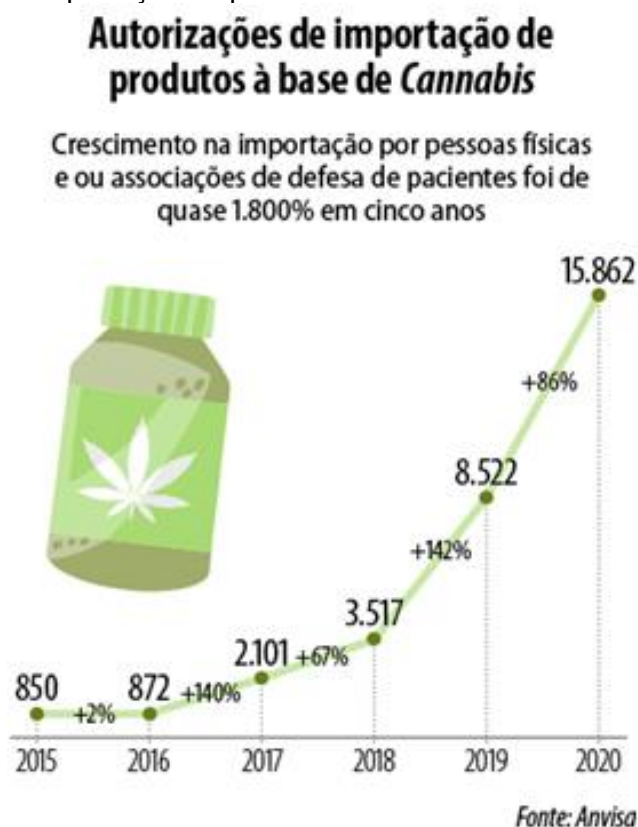
Essa popularização do CBD com um “suplemento” do bem-estar também ganhou destaque nos últimos anos a partir da aceitação da *Cannabis medicinal* em diversos países, onde produtos a base de CBD se tornaram mais comuns e disponíveis em inúmeras formas como óleos, cápsulas, cosméticos e comestíveis, onde muitas pessoas buscam e utilizam como alternativa natural e orgânica para a melhoria da sua qualidade de vida, sem os efeitos psicoativos do THC.

A principal diferença entre esses dois compostos é o fator psicoativo, pois o THC atua nos receptores canabinóides cerebrais, ativando-os e alterando a função normal e percepção, podendo levar à euforia, relaxamento, alterações de percepção e espaço, percepção do tempo. Já o CBD atua nos mesmos receptores porém de maneira mais sutil, influenciando os receptores canabinóides e modulando as funções fisiológicas e, ao invés de causar euforia, o CBD proporciona efeitos mais suaves como relaxamento corporal, alívio e controle de sintomas da ansiedade e propriedades anti-inflamatórias, porém com os avanços da medicina, hoje é possível também utilizar o THC para algumas condições específicas, vale depender das necessidades terapêuticas individuais e dos efeitos desejados.^(2,5)

Em um primeiro momento, o CBD tem demonstrado eficácia no manejo de epilepsias refratárias, especialmente em crianças. Pesquisas têm apontado para reduções significativas nas crises epiléticas em pacientes que não respondem adequadamente a outras formas de tratamento. Esse avanço tem proporcionado uma nova esperança para famílias que enfrentam desafios consideráveis no cuidado de crianças com epilepsia.^(3,6)

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), houve um crescimento exorbitante no período de 2015 à 2020 nas autorizações de importações de produtos à base de cannabis por pessoas físicas e ou associações de pacientes conforme mostra a figura abaixo:

Figura 2 - Autorizações de importação de produtos à base de Cannabis no Brasil.



A escolha do CBD para alternativa de tratamento das doenças neurodegenerativas está relacionada com suas propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias oferecidas. Doenças como Parkinson, Alzheimer ou esclerose múltipla são caracterizadas por degeneração progressiva das células nervosas, levando sintomas em longo prazo de perda de memória, dificuldades motoras e cognitivas avançadas, pois o CBD interage com o sistema endocanabinóide do corpo, desempenhando o papel crucial na sua regulação do sistema nervoso.^(4,7)

No campo do tratamento da epilepsia, os estudos estão em fase mais avançada permitindo que seja evidenciado em crianças portadoras das formas mais graves de epilepsia como a Síndrome de Dravet, sendo indicado o medicamento Epidiolex®, que contém CBD, aprovado em alguns países como os Estados Unidos para tratamento de convulsões associadas à patologia.⁽⁸⁾

Outro aspecto relevante é a sua aplicação no suporte a pacientes oncológicos e tem sido tema de interesse crescente embora ainda esteja em fase inicial de pesquisas. Alguns estudos já sugerem que o CBD possa ser indicado por desempenhar um papel potencialmente benéfico como o tratamento convencional do câncer. Ele tem mostrado propriedades que podem ajudar a mitigar os efeitos colaterais do tratamento do câncer, como náuseas e perda de apetite.⁽⁹⁾

No entanto, estão ainda em fase de estudos de laboratório e em modelos animais indicando que o CBD pode ter propriedades antitumorais por interferência de processos celulares específicos. Porém ainda são estudos de experimentos *in vitro* em animais.⁽⁷⁾

A aceitação crescente do CBD na medicina brasileira também está associada ao seu perfil de segurança relativamente alto em comparação com outros compostos da cannabis, como o tetrahidrocanabinol (THC), que é psicoativo. A legislação brasileira tem evoluído para permitir o acesso controlado a produtos à base de CBD, proporcionando uma opção terapêutica adicional para pacientes e profissionais de saúde. Contudo, é crucial abordar questões éticas e regulatórias em torno do uso do CBD. A falta de regulamentação clara pode gerar desafios na qualidade e padronização dos produtos disponíveis no mercado, destacando a necessidade de uma abordagem regulatória mais abrangente e específica.⁽¹⁰⁻¹²⁾

A educação médica sobre o CBD também é um elemento fundamental. Os profissionais de saúde precisam estar bem informados sobre os mecanismos de ação, indicações e possíveis interações medicamentosas relacionadas ao CBD para prescrever de maneira segura e eficaz.

No entanto, o CBD tem sido objeto de estudo promissor no campo da ansiedade, oferecendo uma abordagem alternativa para o manejo de distúrbios ansiosos. Pesquisas indicam que o CBD interage com os receptores do sistema endocanabinóide no cérebro, que desempenham um papel crucial na regulação do humor e das respostas ao estresse. Essa interação tem levado a resultados promissores em estudos clínicos, sugerindo que o CBD pode ter propriedades ansiolíticas, reduzindo a ansiedade em diversas condições, como transtorno de ansiedade social, transtorno de estresse pós-traumático e até mesmo ansiedade relacionada a condições médicas.^(6,12)

O que se tem hoje com base nos avanços da ciência na utilização do CBD em tratamento de transtorno de ansiedade no longo prazo tem gerado um crescente corpo de pesquisa científica têm-se observado progressões notáveis em que os estudos sugerem que o CBD possui efeitos ansiolíticos, elevando o potencial de utilização nos transtornos de ansiedade social e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Sem contar seus inúmeros objetos de estudo para o auxílio no

tratamento de distúrbios de saúde mental, incluindo depressão e transtornos de ansiedade.

É fundamental reconhecer que a pesquisa sobre o uso do CBD na ansiedade está em estágios iniciais, e a compreensão completa de seus mecanismos e eficácia requer mais estudos clínicos controlados. Além disso, a individualidade na resposta ao CBD destaca a importância de uma abordagem personalizada no tratamento da ansiedade, levando em consideração fatores como a dose, a frequência de uso e a sensibilidade individual.

No entanto, é importante ressaltar que as pesquisas sobre o CBD e THC ainda estão em andamento e evolução constantes, e novas descobertas continuam a emergir. E enquanto alguns consideram o CBD como uma panaceia, outros acreditam de fato que são necessárias cada vez mais pesquisas para entender a complexidade dos seus efeitos em longo prazo e potenciais interações com outros tipos e classes de medicamentos. Independente disso, o CBD é uma substância em constante evolução da compreensão sobre as propriedades medicinais da Cannabis e sua capacidade de transformar a saúde e o bem-estar.

1.1 Objetivo Geral

O presente estudo tem por objetivo compreender e analisar através das produções científicas relacionadas à aplicabilidade do canabidiol no tratamento dos transtornos de ansiedade generalizada e seus aspectos éticos legais.

1.2 Objetivos Específicos

- ✓ Descrever os mecanismos de ação do CBD no organismo;
- ✓ Destacar a importância da utilização do CBD em doenças neurológicas;
- ✓ Trazer aspectos legais no âmbito da terapia medicinal do CBD.

1.3 Problema de pesquisa

Diante disso, o presente trabalho adotou como problema de pesquisa quais as influencias e benefícios encontrados na utilização do CBD para o tratamento de transtornos de ansiedade generalizada?

1.4 Justificativa

O projeto em questão justifica-se através do potencial terapêutico do CBD e compreender melhor suas aplicações em diversas condições médicas, se estendendo ao campo da saúde mental, onde tem demonstrado potencial no tratamento de distúrbios como ansiedade e depressão. Sua interação com o sistema endocanabinóide, que regula funções como o humor, tem sido objeto de estudos promissores, apontando para uma abordagem inovadora no cuidado de pacientes com condições psiquiátricas diversas, melhorando cada vez mais o processo do cuidado na medicina e proporcionando maior qualidade de vida. E, embora os avanços ainda sejam promissores, é necessário o entendimento cada vez mais aprofundado através de pesquisas como esta, para maior aceitabilidade do CBD e maiores níveis de segurança medicamentosa e eficácia no arsenal terapêutico para os transtornos de ansiedade.

2 METODOLOGIA

Tratar-se-á de uma pesquisa de uma revisão, pois ela permite a incorporação das evidências nas práticas clínicas, reunindo e sintetizando os resultados das pesquisas em um determinado tema ou questão a ser abordado, contribuindo para o aprofundamento e esclarecimento do tema que está sendo abordado, podendo ser chamado na literatura de um método de pesquisa, sendo ele valioso para a enfermagem, pois os profissionais possuem carência de tempo particular para realizar leitura de todo o conhecimento científico disponível e a dificuldade para realizar análises críticas dos estudos.⁽¹³⁾

Baseada em uma pesquisa qualitativa de cunho descritivo e exploratório com uma abordagem qualitativa: “a abordagem qualitativa gera uma relação entre o mundo real e o sujeito, tornando um vínculo inseparável entre o mundo objetivo e a subjetividade do sujeito que não pode ser trazido em números, sem a utilização de técnicas estatísticas.” Já o estudo descritivo, refere a “pesquisa descreve as características de determinada população ou fenômeno de relações variáveis”.⁽¹⁴⁾

Como critérios de inclusão foram eleitos os artigos em português, publicados no período de 2013 a 2023 e disponíveis na íntegra, cujo objeto era a utilização de canabidiol (CBD) no tratamento de ansiedade generalizada, trazendo seus

potenciais efeitos e benefícios diante da regulamentação ética que constasse nas bases de dados virtuais: MEDLINE, SciELO e LILACS utilizando os seguintes descritores (DeCS): ansiedade AND ética médica AND canabidiol.

Como critérios de exclusão foram desconsideradas as publicações que não estivessem de acordo com a temática proposta, publicações fora do período de busca estipulado, textos em duplicação, publicações em outro idioma que não fosse o português, publicações que não estivessem totalmente disponíveis na íntegra.

Dessa forma, após toda a busca, seleção e análise dos materiais publicados on-line e aplicando os critérios preestabelecidos anteriormente, foram selecionadas 12 publicações pertinentes à temática para a produção da nossa revisão de literatura.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A utilização do CBD ainda é um tema que levanta questões éticas importantes no Brasil, no entanto o uso medicinal da Cannabis ainda é muito estigmatizado e enfrenta diversos obstáculos legais. As aplicações éticas do CBD no Brasil envolvem o direito à saúde e o acesso universal a medicamentos eficazes. A Constituição Federal de 1988 estabelece o direito à saúde como um direito fundamental de todos os cidadãos brasileiros.

No entanto, as restrições legais ainda dificultam a obtenção universal de medicamentos à base de CBD. Embora a ANVISA tenha autorizado a venda de produtos à base de Cannabis em farmácias para uso medicinal, o cultivo da planta para esse fim ainda não foi regulamentado. Isso contribui para a dificuldade de acesso e contraria os princípios da bioética.^(15,16)

A discussão sobre a utilização ética da CBD vem trazendo à tona questões bioéticas e seus princípios da beneficência, não maleficência e autonomia, sendo totalmente relevantes nesse contexto onde se referem ao dever de promover o bem estar dos pacientes e evitar causar danos. A autonomia diz respeito ao direito do paciente de tomar decisões informadas sobre seu tratamento, incluindo a opção pelo uso do CBD. E a justiça busca garantir a equidade no acesso aos tratamentos, independentemente da condição socioeconômica.⁽¹⁵⁾

A regulamentação de substâncias e medicamentos de uso humano é de avaliação e fiscalização da ANVISA no Brasil, e no ano de 2015 deu início à possibilidade a utilização de produtos à base de CBD em associação com outros tipos de canabinóides, mas foi no ano de 2016 através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº66/2016 que foi liberado a importação e uso médico do CBD e THC para fins terapêuticos.⁽¹⁶⁾

Todavia, as restrições legais em relação ao uso da Cannabis para fins medicinais dificultam o acesso a tratamentos que podem melhorar a qualidade de vida de pacientes com doenças neurológicas degenerativas, como Alzheimer, Parkinson, esclerose múltipla, fibromialgia, ansiedade, depressão, entre outras. Estudos têm mostrado que o CBD possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, anticonvulsivantes, ansiolíticas e neuroprotetoras e podem ter efeitos ansiolíticos, ou seja, pode ajudar a reduzir os sintomas de ansiedade. Esses efeitos podem ser atribuídos à interação do CBD com os receptores de serotonina no cérebro, que desempenham um papel importante na regulação do humor e da ansiedade.^(15,17)

O mecanismo de ação do CBD ainda não é completamente conhecido, mas sabe-se que ele atua de forma diferente do principal composto psicoativo da Cannabis, o delta-9-tetraidrocanabinol (THC). Sendo que o THC ativa os receptores canabinóides CB1 e CB2, o CBD tem baixa afinidade por esses receptores. O CBD trata-se de um fitocanabinóide que interage com o sistema endocanabinóide do nosso corpo. Ele possui baixa afinidade pelos receptores canabinóides CB1 e CB2, que são os principais alvos do sistema endocanabinóide. Isso significa que o CBD não produz os efeitos psicoativos associados ao THC, o principal composto psicoativo da Cannabis, também interage com outros sistemas de neurotransmissores no cérebro, como o sistema serotoninérgico e o sistema de receptores de vanilóides tipo 1 (TRPV1). Essas interações podem contribuir para os efeitos terapêuticos do CBD em diferentes condições, como ansiedade, depressão e dor.^(18,19)

Estudos clínicos realizados evidenciaram a partir da utilização de CBD em indivíduos saudáveis submetidos à situações de estresse e ansiedade e mostraram que ele foi capaz de reduzir os níveis de ansiedade nessas situações, comparados ao grupo que recebeu placebo. Os pacientes com transtorno de ansiedade social

que receberam CBD apresentaram menores níveis de ansiedade nas fases antecipatória e de desempenho do teste, além de menos sintomas somáticos e menos autoavaliação negativa.⁽²⁰⁾

De acordo com Flores & Zamin⁽²¹⁾, esse efeito protetor pode se dar a partir da inibição de enzimas associadas à apoptose como a CASP3 (caspase 3) e CASP9 (caspase 9), que desempenham um papel central na fase de execução da morte celular programada, gerando uma contribuição e retardamento da apoptose de células neurológicas gerando implicações significativas no tratamento e prevenção de doenças neurodegenerativas, no entanto, mais estudos clínicos estão sendo realizados para entender completamente os seus mecanismos de ação e interação com essas enzimas.

Seu potencial de efeito e abrangência no SNC no tratamento de transtornos de ansiedade generalizada pode ser compreendido em interferir na resposta ao estresse ajudando a reduzir a liberação de hormônios do estresse, como o cortisol, trazendo uma sensação de calma e relaxamento, aumentar os níveis do neurotransmissor serotonina no cérebro reduzindo o processo de ansiedade e tem principal função na modulação do sistema endocanabinóide, desempenhando um importante papel na regulação do humor, da qualidade do sono, apetite e respostas diretas ao estresse podendo reduzir ainda mais os níveis de ansiedade.^(17,21)

No estudo apresentado por Silva, foram identificados efeitos modulatórios nas áreas límbicas e paralímbicas, relacionadas à regulação emocional, muito semelhante aos efeitos de alguns medicamentos ansiolíticos comerciais para pacientes com algum tipo de patologia psiquiátrica.⁽²⁰⁾

Suas propriedades farmacológicas possuem intensa atividade no SNC onde suas propriedades ansiolíticas que tanto o CBD quanto o THC possuem, fornecem substâncias que interagem com os receptores canabinóides modulando a atividade neuronal, proporcionando uma sensação de relaxamento, tranquilidade e humor, melhorando estados depressivos, que podem estar ligados diretamente aos transtornos de ansiedade já prévios.⁽¹⁹⁾

A reação do organismo de cada indivíduo pode ser de maneira diferente ao CBD, e alguns efeitos colaterais leves podem ocorrer, como sonolência, fadiga, alterações no apetite e na função hepática. No sistema neurológico, pode ocorrer

efeitos psicoativos indesejados por efeito do THC em quantidades mais elevadas, alterando a percepção, cognição paranoia e psicose, ocasionando prejuízos cognitivos, dificuldades de memorização, atenção e aprendizado, sem contar na dependência, onde seu uso frequente e prolongado pode causar dependência da substância e em casos de falta, crises de abstinência.^(18,19)

Vale ressaltar que todo psicoativo, incluindo o CBD para todo o tipo de tratamento para doenças neurológicas deve ser realizado com acompanhamento profissional médico, pois os efeitos esperados podem divergir para cada indivíduo, de acordo com diversos fatores psicológicos e dosagem específica, de acordo com as leis e regulamentações vigentes no Brasil.⁽¹⁷⁾

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da pesquisa trouxeram uma quantidade reduzida de obras científicas que abordassem o CBD como forma inovadora de tratamento para transtornos de ansiedade, então foram selecionados 12 artigos com relevância ao tema proposto com objetivo de responder os questionamentos levantados inicialmente.

Diante disso, foi elaborado um quadro a partir da seleção das obras escolhidas para a produção textual a seguir.

Quadro 1 - Quadro analítico das obras selecionadas, 2024.

Nº	Autor(es) e Ano	Título	Objetivo(s)	Principais Conclusões
1	Pedrazzi <i>et al.</i> , 2014.	Perfil antipsicótico do canabidiol.	Apresentar, de forma breve, algumas das principais evidências experimentais e clínicas do provável perfil antipsicótico do canabidiol.	A observação em humanos, mas também em modelos animais experimentais da capacidade do canabidiol de antagonizar os efeitos psicomiméticos do delta 9-THC constitui uma importante evidência de seu potencial para utilização clínica. Embora os efeitos farmacológicos do canabidiol tenham sido investigados em diferentes sistemas biológicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , seu mecanismo de ação ainda não é claro.
2	Silva <i>et al.</i> , 2017.	O uso do canabidiol no tratamento da ansiedade.	Descrever a utilização do canabidiol (CBD) no transtorno de ansiedade.	Apesar de haver evidências do efeito ansiolítico do canabidiol, os estudos clínicos, até o momento, foram feitos com indivíduos saudáveis que se submeteram a uma situação que provocava estresse e ansiedade. A substituição do tratamento clássico dos transtornos de ansiedade pelo uso dos derivados da <i>Cannabis sativa</i> , expõe os pacientes a riscos não conhecidos, além de não garantir uma terapêutica eficaz.

3	Flores & Zamin, 2017.	Potencial neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório do Canabidiol: relevância e perspectivas para o tratamento de doenças neurodegenerativa.	Relacionar acerca do potencial neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório do Canabidiol (CBD) investigando sua ação sobre processos neurodegenerativos associados à doença de Alzheimer, Parkinson e Huntington.	O CBD pode ser um importante agente terapêutico no tratamento, na prevenção e na reversão de lesões oriundas de doenças neurodegenerativas. Entretanto, há necessidade de reforçar estudos e ensaios em modelos animais antes de transpor o uso do CBD para humanos.
4	Gurgel et al., 2019.	Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil.	Analisar o exterior constitutivo do problema do acesso ao referido fármaco para tratamento de doenças.	Como resultado, constatou-se que os sujeitos que ingressam com ação judicial atendem aos requisitos exigidos pelos órgãos reguladores, o que permite concluir que a negativa administrativa de fornecimento do medicamento pelo estado de Pernambuco caracteriza violação ao direito à saúde deles.
5	Linares et al., 2019.	O canabidiol apresenta uma curva dose-resposta em forma de U invertido em um teste simulado de falar em público	Comparar os efeitos agudos de diferentes doses de CBD e placebo em voluntários saudáveis realizando um teste simulado de falar em público, um método indutor de ansiedade bem testado.	As nossas descobertas confirmam as propriedades ansiolíticas do CBD e estão em consonância com os resultados de estudos em animais que descrevem curvas dose-resposta em forma de sino. As doses terapêuticas ideais de CBD devem ser rigorosamente determinadas para que os resultados da investigação possam ser adequadamente traduzidos na prática clínica.
6	García-Gutierrez et al., 2020.	Canabidiol: uma nova alternativa potencial para o tratamento de ansiedade, depressão e transtornos psicóticos.	Demonstrar os potenciais efeitos para o tratamento de doenças neurológicas.	Os ensaios clínicos preliminares também apoiam a eficácia do CBD como ansiolítico, antipsicótico e antidepressivo e, mais importante, um perfil de risco-benefício positivo. Estes resultados promissores apoiam o desenvolvimento de estudos em larga escala para avaliar melhor o CBD como um potencial novo medicamento para o tratamento destas perturbações psiquiátricas.
7	Carvalho et al., 2021.	A <i>cannabis sativa</i> e suas propriedades farmacológicas no tratamento de transtorno de ansiedade – revisão sistemática.	Apresentar os efeitos do CBD e THC conforme resultados associados com a ansiedade em animais de laboratório e humanos.	Diante disso, há evidências que a <i>Cannabis sativa</i> , principalmente o CBD, pode ser uma terapia alternativa para o controle da ansiedade por apresentar uma menor recorrência de danos colaterais em comparação aos medicamentos usualmente utilizados.
8	Melas et al., 2021.	Canabidiol como tratamento potencial para ansiedade e transtornos de humor: alvos moleculares e percepções epigenéticas de pesquisas pré-clínicas.	Fornecer um resumo de estudos baseados em animais que apoiam o uso do CBD como um composto semelhante a ansiolítico antidepressivo.	Finalmente, tendo em consideração os efeitos do CBD na metilação do DNA, nas modificações das histonas e nos microRNAs, elaboramos o suposto papel dos mecanismos epigenéticos na mediação dos resultados terapêuticos do CBD.
9	Spinella et al., 2021.	Avaliando os efeitos da expectativa de canabidiol (CBD) no estresse agudo e na ansiedade em adultos saudáveis: um estudo cruzado randomizado	Avaliar se a expectativa do CBD por si só poderia influenciar o estresse, a ansiedade e o humor.	A condição de expectativa de CBD foi associada ao aumento da sedação, bem como a alterações na VFC que foram consistentes com o aumento da regulação do estresse antecipatório. No geral, não houve alterações sistêmicas no estresse subjetivo ou na ansiedade, de acordo com a condição de expectativa.
10	Spezzia, 2022.	O emprego da Cannabis medicinal no enfrentamento à doenças.	Evidenciar como procede ao uso terapêutico da Cannabis para enfrentamento das doenças.	Concluiu-se que o emprego terapêutico da Cannabis medicinal pode representar recurso que será válido para resolução do problema de saúde, podendo propiciar melhores condições e qualidade de vida aos pacientes portadores de determinadas patologias em que essa droga pode ser utilizada para tratamento.

11	Cavalcante, Sarsur & Dadalto, 2022.	Implicações bioéticas do uso terapêutico da <i>Cannabis sativa</i> L. no Brasil.	Demonstrar que os argumentos apresentados para criminalizar a <i>C. sativa</i> , violam os princípios bioéticos da beneficência.	De posse desses dados, constatou-se a necessidade de democratização no acesso à <i>C. sativa</i> medicinal, sendo imprescindível o fornecimento gratuito de canabidiol pelo Sistema Único de Saúde, bem como uma normatização que permita o cultivo da <i>C. sativa</i> para fins medicinais para a produção de medicamentos no país.
12	Sousa <i>et al.</i> , 2023.	Potencial terapêutico dos canabinóides na ansiedade e depressão: uma revisão integrativa da literatura.	Evidenciar os possíveis usos terapêuticos dos componentes presentes na planta cannabis no manejo da ansiedade e depressão.	A partir dos estudos analisados, evidencia-se que os estudos atuais disponíveis sobre a eficácia dos canabinóides no tratamento dos transtornos mentais são de qualidade variável. Sendo assim, apesar da CM ser uma possível opção para o tratamento de transtornos mentais, ainda se faz necessária a realização de mais pesquisas para elucidar plenamente como funcionaria sua utilização na prática clínica.

Fonte: Produzido pelas autoras, 2024.

A pesquisa sobre o uso do CBD (canabidiol) no tratamento de transtornos de ansiedade nos últimos anos tem gerado resultados promissores, embora ainda haja questões a serem exploradas em profundidade. Vários estudos clínicos e pré-clínicos têm investigado os potenciais benefícios do CBD para indivíduos que sofrem esse tipo de transtorno, com resultados encorajadores.

Um estudo publicado por Blessing *et al.* (2015)⁽²²⁾ revisou a literatura existente sobre o uso do CBD em transtornos de ansiedade, incluindo TAG. Eles observaram que, embora houvesse uma falta de ensaios clínicos randomizados específicos para TAG, os estudos pré-clínicos sugeriram que o CBD poderia ter efeitos ansiolíticos significativos em modelos animais de ansiedade. Esses resultados sugeriram um potencial terapêutico para o CBD no tratamento de TAG, mas destacaram a necessidade de mais pesquisas clínicas.

Em um estudo clínico randomizado mais recente, Shannon *et al.* (2019)⁽²³⁾ investigaram os efeitos do CBD no sono e na ansiedade em pacientes com ansiedade e distúrbios do sono. Eles descobriram que o CBD melhorou significativamente os escores de ansiedade em curto prazo e os padrões de sono em longo prazo, sem evidência de efeitos colaterais graves. Esses achados corroboram evidências prévias e sugerem que o CBD pode ser uma opção terapêutica segura e eficaz para pacientes com TAG.⁽¹⁶⁾

No entanto, é importante notar que nem todos os estudos encontraram resultados positivos. Um estudo conduzido por Linares *et al.* (2019)⁽²⁴⁾ examinou os

efeitos do CBD em um modelo de ansiedade em camundongos e descobriu que o CBD não teve efeitos significativos na ansiedade. Isso destaca a complexidade dos efeitos do CBD e ressalta a necessidade de mais pesquisas para entender completamente seus mecanismos de ação e eficácia em diferentes contextos.

Em parte, a maioria dos estudos identifica uma melhoria em fatores específicos aos quais influenciam na vida do indivíduo, seu potencial terapêutico nos mostra grande atividade nos receptores canabinóides, especialmente o CB1 que é um componente chave do sistema endocanabinóide, que desempenha um papel central na regulação de várias funções fisiológicas no corpo humano, incluindo a modulação da dor, humor, apetite e memória.

O CBD influencia indiretamente o receptor CB1, mas de uma maneira diferente dos compostos que ativam diretamente esse receptor, como o THC (tetraidrocanabinol), enquanto o THC se liga diretamente aos receptores CB1, ativando-os e produzindo efeitos psicoativos, o CBD tem uma afinidade muito baixa por esses receptores e não os ativa da mesma maneira. Em vez disso, o CBD modula a atividade dos receptores CB1 de maneira indireta, influenciando a maneira como outros compostos endógenos, como a anandamida, interagem com esses receptores.^(16,19)

Uma das maneiras pelas quais o CBD influencia o receptor CB1 é através da inibição da enzima FAAH (amida hidrolase de ácidos graxos), que é responsável pela degradação da anandamida. A anandamida é um neurotransmissor endógeno que se liga aos receptores CB1, produzindo efeitos semelhantes aos do THC. Ao inibir a FAAH, o CBD aumenta os níveis de anandamida disponíveis para se ligarem aos receptores CB1, potencialmente modulando a atividade neural de maneira benéfica.⁽²⁵⁾

Essa modulação indireta da atividade dos receptores CB1 pelo CBD é uma das maneiras pelas quais ele exerce seus efeitos terapêuticos, incluindo sua capacidade de reduzir a ansiedade, aliviar a dor e modular a função cognitiva, sem produzir os efeitos psicoativos associados ao THC.

Com base nos efeitos psicoativos, notou-se que houve uma redução significativa a partir de pensamentos desconexos e distúrbios de percepção nos pacientes portadores de esquizofrenia, melhorando os sintomas clínicos e

evidenciando maiores níveis séricos de anandamida (ANA), um neurotransmissor endógeno semelhante à serotonina, endorfina e dopamina, também chamado de “substância da felicidade” por possuir efeitos analgésicos, ansiolíticos e antidepressivos.⁽¹⁸⁾

Por meio de seus efeitos sobre o sistema endocanabinóide e estímulo de vários outros neurotransmissores estudos sugerem que o CBD pode auxiliar a reduzir também o desconforto físico, melhorando o processo de adormecer. Além disso, o CBD pode modular o ciclo sono-vigília, promovendo uma transição suave entre os estágios do sono e aumentando a quantidade total de sono REM (movimento rápido dos olhos), que é crucial para o repouso e a recuperação adequados.⁽²⁶⁾ Sendo uma espécie de modulação da atividade neural influenciando a comunicação entre os neurônios, regulando a plasticidade sináptica cerebral estabilizando os distúrbios do sono.

No sistema nervoso central (SNC), os receptores CB1 estão amplamente distribuídos no cérebro e estão presentes em alta densidade em áreas como o córtex cerebral, o hipocampo, o cerebelo, o bulbo olfatório, a amígdala e o hipotálamo ventromedial. Além disso, o CBD tem a capacidade de modular a atividade dos receptores canabinóides, atuando como um modulador alostérico negativo. Isso significa que o CBD pode influenciar a atividade dos receptores canabinóides, mas de uma maneira diferente da ativação direta, pois seu perfil antipsicótico é considerado atípico, não causando efeitos colaterais comuns aos antipsicóticos tradicionais, como os efeitos extrapiramidais.⁽¹⁸⁾

Quando se fala em neuroproteção, evidenciou que o CBD foi capaz de reduzir a morte celular em modelos de doença de Parkinson, Alzheimer e Huntington, demonstrando eficácia e potencial efeito neuroprotetor, com base na redução da presença de espécies reativas de oxigênio, sendo um fator chave para a proteção das células nervosas contra efeitos oxidativos em longo prazo.⁽²¹⁾

Um estudo aberto de doze semanas realizado por Sousa *et al.* (2023)⁽¹⁷⁾ mostrou que doses crescentes de CBD por dia em jovens com transtornos de ansiedade que não responderam ao tratamento padrão resultaram em uma melhora significativa na gravidade da ansiedade inclusive evidenciaram que nos pacientes nesses pacientes, houve melhora significativa nos distúrbios do sono após o tratamento com CBD.

Entretanto, a utilização de derivados da Cannabis, pode expor os pacientes a riscos não conhecidos. Embora o CBD tenha mostrado efeitos ansiolíticos promissores em estudos clínicos, ainda há muitas questões em aberto, como a definição da dose terapêutica adequada, os efeitos adversos em curto e longo prazo e a avaliação do potencial terapêutico em diferentes etnias. Dessa forma, é importante considerar que o uso de derivados da Cannabis sativa pode ter efeitos psicoativos devido à presença do delta-9-THC, o que pode não ser desejado em pacientes com transtornos de ansiedade. O THC pode aumentar a ansiedade e o pânico em algumas pessoas, o que pode ser contraproducente no tratamento da ansiedade.⁽²⁰⁾

Além disso, é fundamental considerar outros fatores, como a dosagem ideal, a duração do tratamento e potenciais interações com outros medicamentos, ao avaliar o uso do CBD no tratamento de transtorno de ansiedade. Mais estudos clínicos bem controlados e de longo prazo são necessários para estabelecer diretrizes claras de tratamento e determinar o papel exato do CBD na gestão da ansiedade generalizada. No entanto, com base nas evidências disponíveis até o momento, o CBD mostra um potencial promissor como uma opção terapêutica para indivíduos com o transtorno de ansiedade, oferecendo uma abordagem alternativa ou complementar aos tratamentos convencionais.

5 CONCLUSÃO

Em conclusão, os estudos e evidências disponíveis até o momento sugerem que o CBD (canabidiol) possui potencial como uma opção terapêutica promissora para o tratamento de transtornos de ansiedade. Ao longo das últimas décadas, pesquisadores têm investigado os efeitos do CBD no sistema nervoso e nos transtornos de ansiedade com resultados encorajadores.

As propriedades ansiolíticas do CBD, juntamente com seu perfil de segurança favorável e a falta de efeitos psicoativos significativos, o tornam uma opção atrativa para indivíduos que buscam alternativas aos tratamentos convencionais. Estudos clínicos e pré-clínicos demonstraram que o CBD pode reduzir a ansiedade em uma variedade de condições, incluindo transtorno de ansiedade social, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e ansiedade generalizada.

No entanto, é importante reconhecer que a pesquisa sobre o uso do CBD para transtornos de ansiedade ainda está em evolução, e há aspectos que precisam ser mais investigados, como dosagem ideal, duração do tratamento e potenciais interações com outros medicamentos. Além disso, a resposta individual ao CBD pode variar, e nem todos os pacientes podem experimentar os mesmos benefícios.

Portanto, enquanto o CBD mostra promessa como uma ferramenta terapêutica para o tratamento de transtornos de ansiedade, são necessários mais estudos clínicos randomizados e controlados para confirmar sua eficácia a longo prazo e estabelecer diretrizes claras para sua utilização clínica. Enquanto isso, indivíduos interessados em explorar o CBD como parte de seu tratamento para ansiedade devem buscar orientação médica e seguir uma abordagem cautelosa e informada. Com mais pesquisa e compreensão, o CBD pode se tornar uma ferramenta valiosa na gestão dos transtornos de ansiedade, melhorando assim a qualidade de vida de muitos pacientes.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mechoulam R, Hanuš L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chem Phys Lipids*. novembro de 2000;108(1–2):1–13.
2. Russo EB, Marcu J. Chapter Three - Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. Em: Kendall D, Alexander SPH, organizadores. *Advances in Pharmacology* [Internet]. Academic Press; 2017 [citado 24 de novembro de 2023]. p. 67–134. (Cannabinoid Pharmacology; vol. 80). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054358917300273>
3. EEP. Canabidiol: uso e importância no tratamento de doenças [Internet]. EEP. 2021 [citado 17 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://eephcfmusp.org.br/portal/online/canabidiol-no-tratamento-de-doencas/>
4. Maciel EMA. O uso terapêutico do canabidiol [Internet]. Laboratório de Neurobioquímica. 2023 [citado 17 de outubro de 2023]. Disponível em: https://sites.icb.ufmg.br/neurobioquimica/?page_id=1000&lang=pt
5. Adams R, Hunt M, Clark JH. Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I. *J Am Chem Soc*. 1º de janeiro de 1940;62(1):196–200.
6. Gurgel HL de C, Lucena GGC, Faria MD de, Maia GL de A. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. *Saúde E Soc*. 7 de outubro de 2019;28:283–95.
7. Ramos MC, Elias FTS. O uso de Cannabis Medicinal para transtornos mentais: evidências de eficácia e segurança. FIOCRUZ; 2020.
8. Carvalho GG, Mardula FP, Gonçalves MM, Araújo MCC, Santos MEH dos, Barros GBS. O uso do canabidiol em crianças com síndrome de dravet: uma revisão de literatura. *RECIMA21 - Rev Científica Multidiscip*. 27 de março de 2022;3(3):22.
9. Katz A. Uso terapêutico da cannabis na oncologia [Internet]. 2019 [citado 17 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://hospitalsiriolibanes.org.br/blog/oncologia/uso-terapeutico-da-cannabis-na-oncologia>
10. CFM. CFM atualiza Resolução sobre prescrição do canabidiol (CBD) como terapêutica médica [Internet]. 2022 [citado 17 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/noticias/cfm-atualiza-resolucao-sobre-prescricao-do-canabidiol-cbd-como-terapeutica-medica/>
11. Farias É. Novos tempos: Cannabis Medicinal ganha espaço no SUS [Internet]. 2023 [citado 17 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.epsjv.fiocruz.br/noticias/reportagem/novos-tempos-cannabis-medicinal-ganha-espaco-no-sus>

12. Gontijo ÉC, Castro GL, Petito AD de C, Petito G. CANABIDIOL E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS. REFACER. 2016;5(1):9.
13. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto Contexto - Enferm. dezembro de 2008;17(4):758–64.
14. Gil AC. Como Elaborar Projetos de Pesquisa. Edição: 6. Atlas; 2017.
15. Cavalcante CM, Sarsur M, Dadalto L. Implicações bioéticas do uso terapêutico da Cannabis sativa L. no Brasil. Rev Direito Sanitário. 19 de dezembro de 2022;22(2):1–16.
16. Spezzia S. O emprego da Cannabis medicinal no enfrentamento à doenças. Rev Ciênc Médicas. 3 de outubro de 2022;31(225398):1–6.
17. Sousa JO de, Vieira VB, Da Silva GF, Da Silveira RE, Dos Santos CAF, Lima LFDO, et al. Potencial terapêutico dos canabinoides na ansiedade e depressão: uma revisão integrativa da literatura. Arq Ciênc Saúde UNIPAR. 9 de outubro de 2023;27(10):5485–97.
18. Pedrazzi JFC, Pereira ACDCl, Gomes FV, Del Bel E. Perfil antipsicótico do canabidiol. Med Ribeirão Preto. 30 de junho de 2014;47(2):112–9.
19. Carvalho KM, Souza LDS, Silva PLD, Oliveira SPSN. A cannabis sativa e suas propriedades farmacológicas no tratamento de transtorno de ansiedade – revisão sistemática. Rev Ibero-Am Humanidades Ciênc E Educ. 22 de novembro de 2021;7(10):3012–30.
20. Silva DOF da, Reis MC, Santos BE de M, Abreu CF de, Santos LVC, Carneiro MS, et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Ansiedade. Rev Med E Saúde Brasília. 2017;6(2):255–60.
21. Flores LE, Zamin LL. Potencial neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório do Canabidiol: relevância e perspectivas para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Rev Ciênc Médicas E Biológicas. 27 de outubro de 2017;16(2):224.
22. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. Neurother J Am Soc Exp Neurother. outubro de 2015;12(4):825–36.
23. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. Perm J. 2019;23:18–041.
24. Linares IM, Zuairi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz 1999. 2019;41(1):9–14.
25. Melas PA, Scherma M, Fratta W, Cifani C, Fadda P. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety and Mood Disorders: Molecular Targets and Epigenetic

Insights from Preclinical Research. *Int J Mol Sci.* 13 de fevereiro de 2021;22(4):1863.

26. 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.* 19 de novembro de 2020;10(11):1575.