

## **O Uso de Canabinóides no Tratamento da Ansiedade**

### ***The Use of Cannabinoids in the Treatment of Anxiety***

#### **Resumo**

A fisiopatologia da ansiedade envolve inúmeros sistemas, estruturas e neurotransmissores, podendo haver diversos mecanismos de ação que sofrem influência de fatores ambientais. Sabe-se que três importantes estruturas cerebrais, o hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal estão envolvidos na ansiogênese. Nas mesmas estruturas de ansiogênese encontra-se presente o sistema endocanabinóide, havendo ação de seus canabinóides e receptores. O presente estudo constitui uma revisão bibliográfica com objetivo de verificar a relação e os efeitos dos canabinóides exógenos sobre a ansiedade. O tratamento farmacológico atual se demonstra ineficaz e danoso ao paciente, apresentando inúmeros efeitos adversos, alto risco de dependência, baixa eficácia em alguns transtornos, e por muitas vezes, tratando apenas efeitos somáticos. Considerando os efeitos terapêuticos exercidos pelos canabinóides sobre diversas doenças (doença de Alzheimer, doença de Parkinson, isquemias cerebrais, artrite reumatoide e outras doenças inflamatórias, náuseas e distúrbios de ansiedade) e a relação do sistema endocanabinóide com a fisiopatologia da ansiedade ao ambos atuarem concomitantemente em estruturas semelhantes, foram demonstrados resultados promissores com o uso de CBD e THC, obtendo-se efeitos ansiolíticos e apresentando segurança quanto ao uso. Porém, ainda é necessária a realização de mais testes para confirmação dos reais efeitos, tendo em vista que alguns testes apresentaram resultados conflitantes, onde não se teve efeito ansiolítico e outros havendo efeitos ansiogênicos.

**Palavras-chave:** Cannabis; Canabinóides; Ansiedade; Ansiolíticos; Terapêutica.

## **Abstract**

The pathophysiology of anxiety involves numerous systems, structures and neurotransmitters, and there may be several mechanisms of action that are influenced by environmental factors. Three important brain structures, the hippocampus, amygdala and prefrontal cortex are known to be involved in anxiogenesis. The endocannabinoid system is present in the same anxiogenesis structures, with the action of its cannabinoids and receptors. The present study constitutes a literature review with the aim of verifying the relationship and effects of exogenous cannabinoids on anxiety. The current pharmacological treatment is shown to be ineffective and harmful to the patient, presenting numerous adverse effects, high risk of dependence, low efficacy in some disorders, and often treating only somatic effects. Considering the therapeutic effects exerted by cannabinoids on various diseases (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cerebral ischemia, rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases, nausea and anxiety disorders) and the relationship of the endocannabinoid system with the pathophysiology of anxiety when acting concomitantly in with similar structures, promising results were demonstrated with the use of CBD and THC, obtaining anxiolytic effects and showing safety in terms of use. However, it is still necessary to carry out more tests to confirm the real effects, considering that some tests showed conflicting results, where there was no anxiolytic effect and others with anxiogenic effects.

**Keywords:** Cannabis; Cannabinoids; Anxiety; Anxiolytics; Therapy.

## **Introdução**

A ansiedade é considerada um transtorno multifatorial com componentes fisiológicos, psicológicos e sociais, sendo um distúrbio muito presente no século 21. A Associação Americana de Psiquiatria (APA) define a ansiedade como tensão, apreensão, desconforto, que se origina de perigos interno ou externo iminente (muitas vezes sem causa aparente). Níveis normais de ansiedade são considerados fisiológicos, sem apresentar a necessidade de tratamento, porém, quando o quadro se agrava ao ponto de interferir no desempenho normal do indivíduo, um tratamento é necessário. O termo “ansiedade” na verdade engloba uma série de quadros clínicos que apresentam direcionamentos específicos quanto ao tratamento (1). Embora seja um transtorno muito presente século 21, é descrito que a ansiedade acompanha a humanidade desde a Grécia Antiga, sendo descrita como: mania, melancolia, histeria e paranoia. (2).

Os quadros ansiosos são classificados como: humor ansioso, transtorno de pânico, transtorno do pânico com agorafobia, agorafobia sem ataques de pânico, transtorno de ansiedade social (TAS), fobias específicas, transtorno obsessivo compulsivo (TOC), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno de ansiedade induzida por substâncias/medicamentos. Os sintomas apresentados em cada classificação podem ser compartilhados com os demais quadros. Seu diagnóstico pode ser feito com base no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-V) (1,3).

Os transtornos de ansiedade estão entre os transtornos mais prevalentes e incapacitantes nos Estados Unidos. Esses pacientes passam por desconfortos físicos e emocionais, sendo acompanhado de altas taxas de uso de ansiolíticos. A ansiedade pode vir acompanhada de outros quadros psiquiátricos, como transtorno depressivo maior (TDM) ou transtorno bipolar, quadros associados a formas crônicas da ansiedade. (4,5). A alta incidência e alta incapacidade funcional gerada pela ansiedade acarretam altos custos financeiros e sociais. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Brasil é o país com maiores taxas de pessoas com transtornos de ansiedade e quinto em casos de depressão. Segundo os dados divulgados pela organização, 9,3% dos brasileiros sofrem com a ansiedade (6).

A ansiedade é um desequilíbrio entre mediadores estimulantes e depressores centrais que agem como agentes etiológicos. Porém, não se conhece completamente todos os fatores envolvidos,

estruturas e mecanismos de ação em receptores, ainda existindo dúvidas a serem elucidadas. Desse modo, os fármacos disponíveis não possuem caráter curativo e sim paliativos, atenuando o desequilíbrio experimentado pelo paciente (1). Entretanto, por mais que se tenha avançado nos estudos da ansiedade e ansiolíticos, a extrapolação dos dados obtidos em modelos animais de ansiedade para o homem é limitada, impondo grande desafio para descoberta de novos ansiolíticos.

Especula-se que o bloqueio dos receptores de serotonina (5-HT) ou inibição da sua síntese geram efeitos ansiolíticos, podendo perceber que a diminuição da atividade desse neurotransmissor gera efeitos depressivos e teria efeito ansiolítico. (7). O GABA (ácido gama-aminobutírico) é outro neurotransmissor que é envolvido no processo de ansiedade. Praticamente todos os ansiolíticos usados facilitam a ação do GABA, intensificando sua ligação ao seu receptor. Seu efeito se baseia na inibição do funcionamento de alguns neurotransmissores do sistema límbico, inclusive a amígdala e o hipocampo, estruturas que exercem efeito ansiogênico no organismo (7). As estruturas cerebrais que mais se relacionam com a ansiogênese são: córtex pré-frontal, tálamo, amígdala, hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal e o sistema septo-hipocampal. Possivelmente, o envolvimento de diferentes áreas cerebrais poderia explicar os diferentes tipos de ansiedade observados, talvez não havendo uma ativação cerebral padronizada, entretanto as principais regiões de interesse, a amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal.

É visto que os atuais tratamentos são ineficazes para atender a necessidade da saúde pública. Algumas análises recentes não apoiaram a eficácia dos benzodiazepínicos ou azapironas para tratamento do pânico (8,9). Adicionalmente, o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e transtorno de ansiedade social (TAS) respondem parcialmente aos tratamentos disponíveis, incluindo os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) (10,11). O Instituto Americano de Medicina emitiu relatório concluindo a falta de evidências para apoiar a eficácia dos ISRS ou de outra farmacoterapia no TEPT (12).

Os principais tratamentos farmacológicos se resumem ao uso de Benzodiazepínicos e Não Benzodiazepínicos, como: Buspirona (Buspar®) e Propranolol (Inderal®), a classe dos Antidepressivos também são úteis como ansiolíticos, seus principais representantes são Inibidores seletivos da recaptção da Serotonina (ISRSs) e Inibidores da recaptção da serotonina/norepinefrina (ISRSNs). Estes medicamentos possuem efeitos ansiolíticos, hipnóticos, sedativos, anticonvulsivantes, antidepressivos (13). Em geral, esses medicamentos

apresentam problemas de tolerabilidade e segurança, efeitos adversos, incapacitação, interações medicamentosas, dependência, síndrome de retirada, risco de abuso. Por muitas vezes agem como ferramentas para manter o equilíbrio, agindo restritamente a níveis superficiais, não agindo no cerne do problema e não tratando os fatores desencadeadores dos quadros.

Concomitante a evolução dos conceitos da ansiedade, ocorreu também a evolução do conceito do uso terapêutico da *Cannabis*, sendo realizados diversos avanços nesse campo. A partir destes avanços, foi estabelecida uma relação entre canabinóides e a ansiedade, sendo questionado efeitos ansiogênicos e ansiolíticos advindos da utilização da *Cannabis*. Portanto, gerou-se o interesse em estudos a respeito do potencial terapêutico da *Cannabis* e o envolvimento do sistema endocanabinóide. Com base na localização de receptores canabinóides em áreas de atuação da ansiedade, surgiu a possibilidade do desenvolvimento de medicamentos à base de canabinóides.

A *Cannabis* (ou maconha) é uma planta conhecida por suas propriedades medicinais, propiciando efeitos sedativo, analgésico e antiemético. Ela também é conhecida por exercer ação a nível de sistema nervoso central (SNC), gerando euforia, alucinações, sensação de bem-estar descrita como “felicidade”. A *Cannabis indica* e *sativa* já foram mais representativas na medicina, porém, devido a fatores políticos e sociais ela foi criminalizada e com isso, sua aplicação medicinal foi sendo esquecida e pouco estudada (14,15).

Em 1964 o  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC) foi isolado por Raphael Mechoulam, esse é o canabinóide responsável pelo efeito psicoativo da planta, e posteriormente, foram descobertos outros canabinóides exógenos, como o Canabinol (CBN), Canabidiol (CBD), Canabicromeno e outros. Em 1988, os receptores canabinóides (CB1 e CB2) foram descobertos, o que gerou interesse em explorar o funcionamento desse sistema endógeno. Em 1992, a Anandamida foi descoberta, e em sequência, outros canabinóides endógenos foram descobertos (14,16,17).

Atualmente existem alguns medicamentos baseados na *Cannabis* que são aprovados para uso, como o Sativex®, usado para tratar dor neuropática, espasticidade associada a esclerose múltipla, dor oncológica intratável, náuseas e anorexia. Se trata de um extrato de *Cannabis* que contém THC + CBD (1:1), apresentado na forma de spray bucal com absorção semelhante a inalação ao fumar. Entretanto, os valores desses fármacos são altíssimos, custando em média R\$ 2.500 (18,19). O Marinol® é usado para estimular o apetite, tratar alguns tipos de dor, tratar enjoos advindos da quimioterapia e tratar anorexia associada a AIDS (20).

O gênero *Cannabis* possui duas espécies distintas, a *Cannabis Indica*, que tem maior concentração de CBD e a *Cannabis Sativa*, com maior concentração de THC. Já os canabinóides, se dividem em três tipos: os endocanabinóides, que são uma classe de mensageiros neurais nativos do nosso organismo, como por ex: Anandamida, Etanolamina, esses compostos juntamente com seus receptores formam o Sistema Endocanabinóide; os fitocanabinóides, substâncias lipofílicas que são encontradas na própria planta *Cannabis*, ex: THC, CBD, CBN. Sabe-se que o CBN e CBD são derivados da decomposição do THC, esses dois são capazes de produzir efeitos medicinais; e por fim, os canabinóides sintéticos, produzidos sinteticamente. Os canabinóides endógenos e exógenos são semelhantes, diferenciando-se na sua origem, estes se ligam a dois receptores específicos: CB1 (mais expresso no sistema nervoso central) e CB2 (mais expresso em células do sistema imunológico). Com essa disposição em diferentes regiões, se tem ações múltiplas em diferentes sistemas. Existem outros receptores no sistema, aparentemente, o CB1 e CB2 são considerados os mais importantes (21,22).

O THC age em receptores pré-sinápticos CB1 inibindo a liberação contínua de neurotransmissores (23). O CBD é modulador alostérico negativo capaz de regular o efeito do THC, alternando a potência e eficácia do ligante sem ativar o receptor. O CBD pode neutralizar ou potencializar efeitos positivos do THC (24,25). É descrito que o CBD exerce efeitos ansiolíticos, antiepiléticos, antibacteriano, anti-inflamatório, anticâncer e antidiabético, sem apresentar propriedades psicoativas (26). Além de apresentar ação terapêutica sobre Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, isquemias cerebrais, diabetes, artrite reumatoide, outras doenças inflamatórias, náuseas, câncer e distúrbios de ansiedade (27).

Em 2019 a ANVISA regulamentou produtos à base de *Cannabis* no Brasil, através da RDC 327/2019, liberando a venda de produtos do gênero em farmácias e drogarias. Entretanto, a liberação para plantio para fins medicinais e pesquisas não foi aprovada (28). Em 2020, foi implementada a RDC 335/2020, simplificando e agilizando a importação do canabidiol para o Brasil, para uso próprio com fins terapêuticos, a partir de prescrições por profissionais habilitados (29).

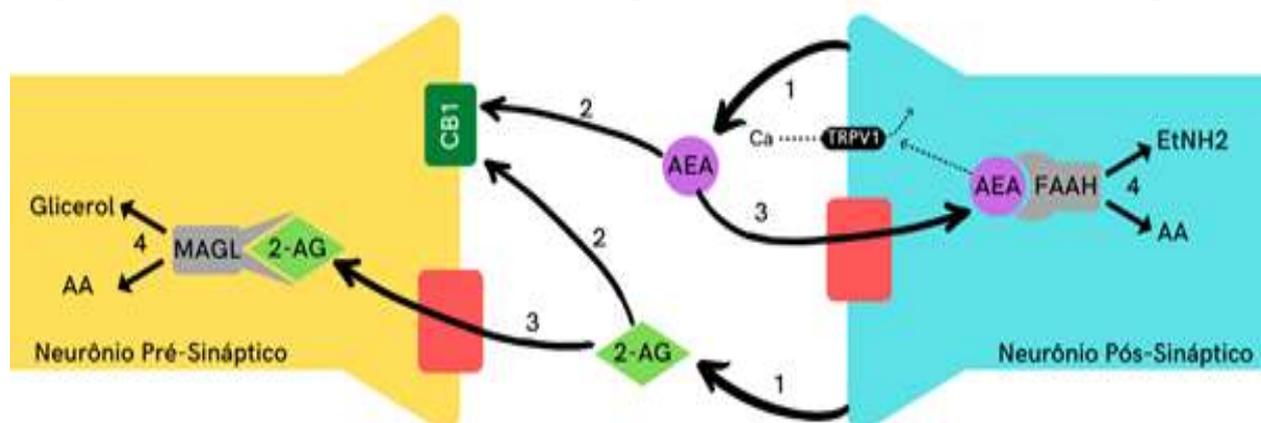
O Sistema endocanabinóide é considerado um regulador fisiológico homeostático capaz de exercer neuromodulação, é formado por canabinóides endógenos (por exemplo: Anandamida e 2-araquidonil glicerol) e receptores (CB1 e CB2). Os endocanabinóides são moléculas lipofílicas produzidas a partir de fosfolipídios de membrana, são liberados imediatamente após

sua síntese, não sendo armazenado em vesículas, sua produção é sob demanda de cada composto. Eles agem como mediadores retrógrados, sendo liberados dos neurônios pós-sinápticos e ativando receptores pré-sinápticos, no intuito de bloquear a liberação de neurotransmissores clássicos de terminais pré-sinápticos, modulando diversas funções. (30–32). Os receptores CB1 e CB2 fazem parte dos receptores acoplados a proteína G na membrana plasmática, sua ligação fornece uma reação antagonista ou agonista, exercendo diferenças quanto ao eixo sináptico que funcionará nessas reações (22,33).

Sua ação neuromoduladora pode prolongar ou reduzir os efeitos de alguns neurotransmissores, podendo influenciar uma gama de atividades fisiológicas, como: nocicepção, funções cardiovasculares, respiratórias, gastrointestinais, ingestão de alimentos e reprodutivas (22). Os fitocanabinóides conseguem interagir com os receptores do mesmo modo que o endocanabinóides, possivelmente, interagindo melhor que os endocanabinóides (34–36).

A biossíntese da Anandamida e 2-araquidonil glicerol são os dois canabinóides endógenos mais estudados, estes são apresentados abaixo na figura 2, sendo detalhado seu ciclo e seu comportamento nos terminais pré e pós-sinápticos.

Figura 2 – Biossíntese e ação da Anandamida (AEA) e 2-araquidonil glicerol (2-AG): 1 – Síntese e liberação da membrana de neurônios pós-sinápticos após influxo de Cálcio; 2 – Ativação de CB1 pré-sinápticos e consequente restrição de atividade neural; 3 – Captação e remoção de AEA e 2-AG da fenda sináptica; 4 – No neurônio pós-sináptico AEA acopla-se a TRPV1 (consequência da ativação de CB1), sendo hidrolisado por FAAH, gerando ácido araquidônico (AA) e etanolamina. No neurônio pré-sináptico, 2-AG é hidrolisado por MAGL, gerando ácido araquidônico (AA) e glicerol.



Fonte: adaptado de (17)

Os endocanabinóides são bem distribuídos por todo o organismo, é considerando a sua distribuição, acredita-se que o uso de canabinóides exógenos seja seguro. Segundo alguns autores,

há segurança quanto a superdosagem com o THC, tendo em vista seus efeitos psicoativos que podem ser indesejáveis, porém, nenhum deles apresenta risco para a saúde ou a vida. Cada sítio onde são encontrados exerce um tipo de ação, variando conforme sua localização e o órgão alvo (22).

A ansiedade e o sistema endocanabinóide (SE) ainda não foram completamente elucidados, necessitando de mais estudos que comprovem a eficácia do uso dos canabinóides exógenos e endógenos no tratamento de transtornos ansiosos. Entretanto, existem alguns estudos relacionados ao tema. É possível notar uma dualidade de respostas, podendo haver efeitos ansiogênicos e ansiolíticos pelos canabinóides, havendo fortes evidências apontadas para o efeito ansiolítico gerado pelo CBD. No âmbito da segurança de um possível tratamento à base de *Cannabis*, os receptores endocanabinóides são ausentes na região tronco-encefálica, região na qual são coordenadas as funções vitais, como respiração, batimento cardíaco, pressão arterial, ou seja, nenhum efeito adverso grave é apresentado, favorecendo os experimentos de novos tratamentos para a ansiedade a base de canabinóides (22).

Como na ansiedade ocorre a ativação de partes cerebrais distintas fica difícil definir a presença de endocanabinóides nas áreas de interesse. Porém, segundo os estudos apresentados os locais de maior relevância seriam a amígdala e o hipocampo. Os receptores CB1 estão presentes no córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo e hipotálamo, dessa forma, sugere-se a relação entre sinalização desses receptores e a ansiedade (37). Na região do hipocampo existe N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD); Diacilglicerol Lipase  $\alpha$  (DAGL $\alpha$ ); amida hidrolase de ácido graxo (FAAH); na região da amígdala existem os mesmos NAPE-PLD; DAGL $\alpha$ ; FAAH (14).

Estudos com neuroimagem, mostraram que o CBD foi capaz de diminuir da ativação do complexo amígdala hipocampal, a amígdala e o hipocampo exercendo papel nas reações de medo e ansiedade (38). O uso de *Cannabis* afetava os comportamentos ansiosos de forma dose-dependente, agindo em receptores CB1 de forma agonista em altas doses e antagonista em baixas doses (39). Em camundongos mutantes, os CB1 expressos em neurônios GABAérgicos são responsáveis pelo efeito agonista (ansiogênico) induzido por altas doses de canabinóides, em neurônios glutamatérgicos se tem efeito antagonista (ansiolítico) em doses mais baixas de canabinóides (40).

Alguns autores sugerem que baixas doses de THC tem efeitos ansiolíticos, enquanto doses mais altas são ansiogênicas (39,41,42).

Tendo como base a relação entre ansiedade e o sistema endocanabinóide, foi proposta essa revisão bibliográfica que tem por objetivo o levantamento de informações científicas atuais sobre o uso

dos canabinóides  $\Delta$ 9-tetrahidrocanabinol (THC) e Canabidiol (CBD) no tratamento da ansiedade, a fim de trazer à tona as informações existentes para essa opção terapêutica alternativa e seus possíveis benefícios comparados a tratamentos farmacológicos atuais.

## **Metodologia**

Com o intuito de verificar as produções científicas sobre o possível uso de canabinóides no tratamento da ansiedade, foi realizada uma revisão bibliográfica dos artigos referentes a alguns dos principais tópicos relacionados ao tema. Os artigos foram obtidos a partir de buscas nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed e Periódico Capes, no período de fevereiro de 2020 a maio de 2021. As pesquisas se focaram nos artigos relacionados a Farmacologia, Bioquímica, Fisiologia, Fisiopatologia, Toxicologia e Neurociência. Os âmbitos da Psicologia e Psicoterapias, sociais e filosóficos não foram abordados.

Foi realizada a busca de artigos referentes ao tratamento da ansiedade fazendo uso de canabinóides exógenos, incluindo estudos experimentais e material teórico, foram usados os seguintes termos: *Cannabis AND Ansiedade*, resultando em 58 artigos; *Cannabis AND Anxiety*, resultando em 15.429 artigos; *Cannabis AND Anxiety AND treatment*, resultando em 11.590 artigos. Foram analisados os artigos publicados que incluíssem estudos experimentais com animais e humanos, utilizando canabinóides naturais ou sintéticos, não houve restrição quanto a via administrada, condição clínica do modelo experimental (saudável ou com algum transtorno presente), critério avaliativo dos modelos experimentais ou tempo de administração do composto. Por fim, foram selecionados 22 artigos e 4 livros que mais se enquadravam com a proposta da presente revisão e se enquadravam com os critérios de inclusão.

## **Resultados**

A partir dos dados obtidos na revisão dos artigos científicos selecionados, foi construída uma tabela referente a estudos com humanos e ratos, respectivamente, com resultados obtidos no período de 1982 a 2019, consultados na presente revisão.

**Tabela 1 - Levantamento bibliográfico de estudos experimentais em humanos e animais com canabinóides exógenos (CBD, THC e sintéticos) de 1982 a 2019**

	<i>Canabinóide</i>	<i>Dose</i>	<i>Modelo experimental</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Conclusão</i>	<i>Referência</i>
<b>Humanos</b>	THC	5 mg (2x ao dia, durante 3 semanas)	10 pacientes com TEPT crônico persistente	Investigar a tolerância, segurança e efeitos clínicos do THC como tratamento complementar de TEPT crônico persistente	Boa tolerância e segurança, redução da hiperexcitação de TEPT, melhora da qualidade de sono, redução da frequência de pesadelos	(43)
	CBD	300 mg/dia	40 pacientes saudáveis	Investigar os efeitos do CBD em sujeitos submetidos a falar em público	Diminuição da ansiedade pós-estresse.	(44)
	CBD	400 mg	10 homens saudáveis	Investigar se o CBD afeta a atividade neural que mediam a ansiedade	Uma única dose reduziu a ansiedade, sugerindo o efeito ansiolítico de CBD	(38)
	CBD	400mg	10 homens com transtorno de ansiedade generalizado	Investigar as bases neurofisiológicas dos efeitos do CBD	Diminuição da ansiedade e facilitação da habituação de ansiedade antecipatória na fobia social	(45)
	CBD	600 mg	24 pacientes com ansiedade social generalizada e 12 pacientes saudáveis	Investigar os efeitos subjetivos e fisiológicos de testes simulados de fala em público nos pacientes saudáveis e pacientes com transtorno tratados com CBD	Diminuição da ansiedade, diminuição do déficit cognitivo e da dificuldade de fala, inibição da fobia social	(46)
	CBD sintético	600mg	32 pacientes de alta paranoia	Investigar efeitos de uma única dose de CBD sintético sobre o pensamento paranoico e ansioso	CBD não foi capaz de reduzir a ansiedade e não teve efeito sobre fenômenos paranoides	(47)
	THC e CBD	10mg (THC) 600mg (CBD)	15 pacientes saudáveis	Investigar os efeitos do THC e CBD na função cerebral durante o processamento emocional	THC gerou efeitos ansiogênicos, CBD reduziu excitação autonômica e a ansiedade subjetiva.	(42)
	THC e CBD	THC (0,5 mg/kg), CBD (1 mg/kg), THC + CBD (0,5 + 1 mg/kg)	8 pacientes saudáveis	Investigar se o CBD consegue reduzir ansiedade gerada pelo THC em condições normais	CBD foi capaz de reduzir os efeitos do THC, THC teve efeito ansiogênico	(48)

	<i>Canabinóide</i>	<i>Dose</i>	<i>Modelo experimental</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Conclusão</i>	<i>Referência</i>
<b>Animais</b>	THC sintético	1 mg/kg e 50 mg/kg	Camundongos selvagens e mutantes	Investigar a base molecular do efeito ansiogênico dos canabinóides em altas doses em receptores GABAérgicos e glutamatérgicos.	Ativação de CB1 em neurônios GABAérgicos gera efeito ansiogênico, ativação de CB1 em neurônios glutamatérgicos gera efeito ansiolítico, modulação pelo receptor CB1	(40)
	CBD, e homólogos de CBD (HU-129, HU-252, HU-261)	CBD (5mg / kg), HU-219 (0,03-3,0mg / kg), HU252 (0,2-5 mg / kg) e HU-261 (0,3-10 mg / kg)	Ratos machos em grupos de 6 a 10	Investigar efeitos ansiolíticos de CBD, HU-219, HU-252 e HU-261 em ratos	HU-219 teve mais resultados que HU-252 e HU-261, sendo mais efetivo em amplas doses, havendo respostas semelhantes a CBD	(49)
	CBD	2,5, 5 e 10 mg/kg	Ratos machos em grupos de 6 a 10	Investigar a hipótese ansiolítica do CBD	CBD teve efeito ansiolítico nas três doses administradas, não havendo ligação com sedação ou locomoção prejudicada	(50)
	CBD	5 mg/kg/dia por 7 dias	154 camundongos machos expostos a TEPT	Investigar os efeitos de CBD sobre o efeito ansiogênico do TEPT	A administração repetida de CBD foi capaz de prevenir os efeitos ansiogênicos decorrente do TEPT	(51)
	CBD	15, 30 e 60 nmol	Ratos machos	Investigar se os efeitos de CBD são influenciados pelo modelo animal	CBD apresentam efeitos ansiolíticos ou ansiogênico em diferentes espécimes	(52)
	CBD, THC, CBD + THC	Doses variadas	Ratos machos com ansiedade e depressão	Investigar avaliar os efeitos do CBD, THC, CBD + THC em ratos	THC teve efeito ansiolítico e antidepressivo em algumas doses	(53)

THC ( $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol); CBD (Canabidiol); TEPT (Transtorno de Estresse Pós-Traumático)

## Discussão

Após as análises dos estudos é possível notar resultados distintos entre os testes experimentais, gerando divergências entre os resultados obtidos por eles. As diferenças encontradas são: metodologias não padronizadas, doses diferentes, tempo de avaliação pós-administração, foco da avaliação (avaliação subjetiva x avaliação fisiológica), grupo experimental (pacientes com transtorno x saudáveis, modelos animais ou humanos), qualidade tipo de estresse administrado, tamanho do grupo experimental, número de doses administradas, uso agudo x crônico, via de administração. Havendo tantas variáveis entre os estudos fica inviável um consenso a respeito da eficácia do tratamento e dose terapêutica efetiva (54).

Existem muitas divergências quanto a natureza dos efeitos de canabinóides, alguns autores citam o THC como ansiogênico, porém, outros defendem seus efeitos ansiolíticos em doses mais baixas. Alguns autores apresentam que o CBD possa balancear os efeitos psicomimético do THC, potencializando seus efeitos positivos. Esse balanceamento dos efeitos positivos e negativos é conhecido como efeito comitiva, sendo obtido pela utilização conjunta dos canabinóides, aparentemente apresentando melhor eficácia terapêutica (55–57).

Os estudos com animais permitiram entender melhor alguns aspectos a respeito da utilização do canabinóides, como: relação entre doses de THC e CBD, ausência de efeitos adversos com utilização de CBD, eficácia de homólogos de CBD, ativações de CB1 em neurônios glutamatérgicos gerando efeito ansiolítico e em neurônios GABAérgicos efeito ansiogênico, eficácia do CBD em tipos diferentes de ansiedade, mostrar as diferentes respostas (ansiolítico/ansiogênico) do CBD em diferentes espécies, bem como, o efeito ansiolítico e antidepressivo de THC com diferentes doses. Esses dados ajudam a dar suporte para realizar novos estudos e compreender melhor os resultados obtidos em humanos.

No levantamento de publicações científicas, observou-se que o número de publicações envolvendo o estudo com a *Cannabis* em todo o mundo é menor do que realmente poderia existir, havendo uma lacuna no tempo de produção desses estudos. Percebe-se isso nos experimentos selecionados para essa revisão, havendo uma lacuna de 16 anos entre os estudos de Zuardi (1993) e Fusar (2009), supõe-se que esse tempo foi imposta por leis proibicionistas do uso da *Cannabis*, diminuindo o acesso à suas propriedades

medicinais. Essa proibição e demonização da *Cannabis* ao redor do mundo, principalmente no Brasil, tornou mais complexo e burocrático a realização de estudos práticos com a planta e seus derivados.

Recentemente a Comissão de Narcóticos da Organização das Nações Unidas (ONU) retirou a maconha da lista de drogas mais perigosas do mundo, a retirada ocorreu a partir da recomendação da OMS, ao assumir as propriedades medicinais da *Cannabis*. Nesse documento, houve a reclassificação da maconha e a resina derivada da *Cannabis*. A maconha estava posicionada ao lado de substâncias como a heroína, e agora passa a estar junto a morfina por exemplo, admitindo menos potencial danoso da maconha. Essa ação corrobora positivamente no futuro da luta contra a criminalização da *Cannabis*, possivelmente, podendo gerar aumento na produção de estudos com a *Cannabis* (58).

Segundo essas evidências, conclui-se que o sistema endocanabinóide está interligado com a modulação de comportamentos ansiosos. A interação entre os dois gera sinalização de endocanabinóides na modulação das respostas ansiosas, tanto em contextos estressantes quanto em condições normais. O aumento da sinalização sugere uma nova abordagem terapêutica relacionada à ansiedade, tendo em vista que a desregulação desse sistema é um fator desencadeador da ansiedade e outros transtornos relacionados ao estresse.

O uso da *Cannabis* é datado desde a antiguidade chinesa, sendo reconhecida para fins terapêuticos há 4 mil anos atrás, sendo registrados as primeiras receitas farmacêuticas baseadas na *Cannabis*. O uso recreativo na China não era muito difundido, admitindo-se seus efeitos terapêuticos. A *Cannabis* passou a ter um uso secular e sagrado por inúmeras culturas, sendo usada para fabricação de cordas, roupas, artesanato, elemento culinário, na medicina humana e animal, usada como energizante e revigorante, além do uso em rituais religiosos, exercendo importância na história de diversas culturas no mundo (59).

Em síntese, nota-se que o uso da *Cannabis* adotada no âmbito terapêutico não é uma novidade, porém, as décadas de proibição promoveram o esquecimento da utilização terapêutica, impondo desafios para promoção de pesquisas e aplicação clínica dos canabinóides (55). Em uma ótica comparativa, não há sentido em proibir uma substância usada para fins terapêuticos há milênios e liberar substâncias como o álcool, este que foi responsável por 20 mil mortes ao ano no Brasil no período de 2010 a 2012,

além de ser conhecido como causador de doenças e lesões (60). Talvez essa inversão de prioridades se dê por conta da popularidade e ganhos fiscais que o álcool propicia no Brasil, ao contrário da *Cannabis* que, em sua maioria, vem do tráfico. Paralelamente a esse cenário, nos Estados Unidos em estados que legalizaram a maconha, não houve consequências adversas significativas, como é sugerido pelos opositores da legalização. Não havendo aumento ou redução da criminalidade em geral, constatou-se que a *Cannabis* medicinal pode ajudar na redução de taxas de mortalidade por drogas e suicídios, além do notório aumento da receita tributária estadual, arrecadando em média 50 milhões de dólares em receitas fiscais no estado da Califórnia (61).

### **Conclusão**

A partir dos artigos analisados, há indícios da atuação do canabinóides em regiões cerebrais específicas envolvidas na ansiedade, ocorrendo redução da ansiedade em níveis fisiológicos e subjetivos, o efeito ansiolítico ocorreu em modelos saudáveis e com transtornos ansiosos, além disso, foi mostrado a boa tolerância e segurança quanto ao uso dos canabinóides utilizados nas pesquisas. Aparentemente, o CBD foi o canabinóide de maior resposta ansiolítica dos estudos. Entretanto, deve-se ressaltar que existe uma dualidade quanto aos artigos, alguns autores defendem os efeitos ansiolíticos da *Cannabis*, outros defendem seu efeito ansiogênico e outros não apresentam nenhum resultado satisfatório. Por esse motivo, mais estudos devem ser realizados a fim de elucidar com maior clareza o real efeito, sendo necessário promover estudos com maior amostragem de pacientes, doses mais padronizadas e a padronização da metodologia aplicada no estudo para se obter resultados mais fidedignos. Por outro lado, a formulação farmacêutica de possíveis novos medicamentos contendo canabinóides devem ser estudadas mais a fundo, estabelecendo a padronização e produção de extratos de *Cannabis* seguindo as regulamentações estabelecidas pela ANVISA para fármacos, podendo assim, comprovar e assegurar sua qualidade, eficácia e segurança de uso.

### **Referências**

1. SILVA P, SILVEIRA M. Farmacologia. In: 8º Ed. Rio de Janeiro, RJ.; 2010. p. 329–36.
2. Nardi AE;, Quevedo J;, Silva AG; Transtorno de Pânico Coleção Teoria e Clínica. 1º. Artmed, organizador. Vol. Cap. 1-História. 2013. 1–208 p.

3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association; 2013.
4. Kessler RC, Wai TC, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Vol. 62, *Archives of General Psychiatry*. NIH Public Access; 2005. p. 617–27.
5. Nepon J, Belik SL, Bolton J, Sareen J. The relationship between anxiety disorders and suicide attempts: Findings from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Depression and Anxiety*. setembro de 2010;27(9):791–8.
6. Silva T. Anxiety disorder and consumption of social media in Brazil. *International Journal for Innovation Education and Research*. 1º de maio de 2020;8:316–26.
7. AFONSO A; RC; RE; CE; HE; AH; VR; SS; RVC; P-SFA serotonina e GABAA loucura e o controle das emoções. *A LOUCURA E O CONTROLE DAS EMOÇÕES*. Rev. Psicofisiologia, Minas Gerais, v. 1, n. 1 e 2, cap. 5,. 1957.
8. Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2009.
9. Imai H, Tajika A, Chen P, Pompoli A, Guaiana G, Castellazzi M, et al. Azapirones versus placebo for panic disorder in adults. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2014.
10. Stein DJ, Ipser JC, Seedat S, Sager C, Amos T. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 25 de janeiro de 2006;2006(1).
11. Kapczinski F, dos Santos Souza JJ, Batista Miralha da Cunha AA, Schmitt RR. Antidepressants for generalised anxiety disorder (GAD). Vol. 2003, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2003.
12. Medicine I of. Treatment of posttraumatic stress disorder: An assessment of the evidence. *Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: An Assessment of the Evidence*. National Academies Press; 2008. 1–212 p.
13. RANG HP, RITTER JM, FLOWER RJ, HENDERSON G. Rang & Dale: Farmacologia. 2016;Cap. 44, Fármacos ansiolíticos e hipnóticos(8):1251–74.
14. Corrêa LT, Plata CF, Ricci EL, Nicoletti MA, Caperuto EC, Spinoza HS, et al. Revisão Bibliográfica Sistemática – Sistema de Endocanabinoides Tendências de Uso na Farmacologia. *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*. 2020;9(2):146–67.
15. Brenneisen R. *Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents*. 2007.
16. RANG HP, RITTER JM, FLOWER RJ, HENDERSON G. Rang & Dale: Farmacologia. In: Ltda EE, organizador. *Rang & Dale's Pharmacology*. 8º Ed. 2016. p. 1251–74.
17. Saito VM, Wotjak CT, Moreira FA. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32(suppl 1):57–514.

18. BRAGA TMP, SILVA VLO da, OLIVEIRA JR de. A UTILIZAÇÃO DA MACONHA MEDICAMENTOSA. Doity [Internet]. 2019 [citado 11 de junho de 2021];(Conexão Unifametro 2019). Disponível em: <https://doity.com.br/anais/conexaounifametro2019/trabalho/124574>
19. Sastre-Garriga J, Vila C, Clissold S, Montalban X. THC and CBD oromucosal spray (Sativex®) in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*. maio de 2011;11(5):627–37.
20. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: A systematic review. Vol. 178, CMAJ. Canadian Medical Association; 2008. p. 1669–78.
21. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: The first 66 years. Vol. 147, *British Journal of Pharmacology*. Br J Pharmacol; 2006.
22. RANG HP, RITTER JM, FLOWER RJ, HENDERSON G. Rang & Dale: Farmacologia. 2016;Cap. 19, Canabinoídes(8):554–68.
23. Colizzi M, Bhattacharyya S. Cannabis use and the development of tolerance: a systematic review of human evidence. Vol. 93, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2018. p. 1–25.
24. Hayakawa K, Mishima K, Hazekawa M, Sano K, Irie K, Orito K, et al. Cannabidiol potentiates pharmacological effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol via CB1 receptor-dependent mechanism. *Brain Research*. 10 de janeiro de 2008;1188(1):157–64.
25. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British Journal of Pharmacology*. 1º de outubro de 2015;172(20):4790–805.
26. Starowicz K, Di Marzo V. Non-psychoactive analgesic drugs from the endocannabinoid system: “Magic bullet” or “multiple-target” strategies? Vol. 716, *European Journal of Pharmacology*. Elsevier B.V.; 2013. p. 41–53.
27. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Brazilian Journal of Psychiatry*. setembro de 2008;30(3):271–80.
28. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 327, de 9 de dezembro de 2019 [Internet]. 2019 [citado 1º de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou>
29. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 335, de 24 de janeiro de 2020 [Internet]. 2020 [citado 1º de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou>
30. Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, Schinelli S, Cimino G, Schwartz JC, et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature*. 1994;372(6507):686–91.
31. Kano M, Ohno-Shosaku, Takako, Hashimoto-dani, Yuki, Uchigashima, Motokazu, Watanabe, Masahiko. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiological Reviews*. 2009;89:309–80.
32. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Tonegawa T, Nakane S, Yamashita A, et al. Enzymatic synthesis of anandamide, an endogenous cannabinoid receptor ligand, through N-acylphosphatidylethanolamine pathway in testis: involvement of Ca(2+)-dependent

- transacylase and phosphodiesterase activities. *Biochem Biophys Res Commun.* 5 de janeiro de 1996;218(1):113–7.
33. Devane WA, Hanuš L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 18 de dezembro de 1992;258(5090):1946–9.
  34. Mastinu A, Premoli M, Ferrari-Toninelli G, Tambaro S, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabinoids in health and disease: Pharmacological potential in metabolic syndrome and neuroinflammation. Vol. 36, *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.* De Gruyter; 2018.
  35. Páez JA, Campillo NE. Innovative Therapeutic Potential of Cannabinoid Receptors as Targets in Alzheimer’s Disease and Less Well-Known Diseases. *Current Medicinal Chemistry.* 27 de fevereiro de 2018;26(18):3300–40.
  36. Mechoulam R, Parker LA. The Endocannabinoid System and the Brain. *Annual Review of Psychology.* 3 de janeiro de 2013;64(1):21–47.
  37. Marco EM, García-Gutiérrez MS, Bermúdez-Silva FJ, Moreira FA, Guimarães F, Manzanares J, et al. Endocannabinoid system and psychiatry: In search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects. Vol. 5, *Frontiers in Behavioral Neuroscience.* Frontiers Media SA; 2011.
  38. De Souza Crippa JA, Zuardi AW, Garrido GEJ, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, et al. Effects of Cannabidiol (CBD) on Regional Cerebral Blood Flow. *Neuropsychopharmacology.* 29 de outubro de 2004;29(2):417–26.
  39. Viveros MP, Marco EM, File SE. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. In: *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* Elsevier Inc.; 2005. p. 331–42.
  40. Rey AA, Purrio M, Viveros MP, Lutz B. Biphasic effects of cannabinoids in anxiety responses: CB1 and GABA B receptors in the balance of gabaergic and glutamatergic neurotransmission. *Neuropsychopharmacology.* novembro de 2012;37(12):2624–34.
  41. Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* maio de 2010;32(SUPPL. 1):556–66.
  42. Fusar-Poli P, Crippa J, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, et al. Distinct effects of A9-Tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Archives of General Psychiatry.* 1º de janeiro de 2009;66(1):95–105.
  43. Roitman P, Mechoulam R, Cooper-Kazaz R, Shalev A. Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder. *Clinical Drug Investigation.* 2014;34(8):587–91.
  44. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimaraes FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *Journal of Psychopharmacology.* 1993;7(1):82–8.
  45. Crippa JAS, Nogueira Derenusson G, Borduqui Ferrari T, Wichert-Ana L, Duran FLS, Martin-Santos R, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: A preliminary report. *Journal of Psychopharmacology.* 9 de janeiro de 2011;25(1):121–30.

46. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(6):1219–26.
47. Hundal H, Lister R, Evans N, Antley A, Englund A, Murray RM, et al. The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group. *Journal of Psychopharmacology*. 1º de março de 2018;32(3):276–82.
48. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by  $\delta$ 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology*. março de 1982;76(3):245–50.
49. Guimarães FS, de Aguiar JC, Mechoulam R, Breuer A. Anxiolytic effect of cannabidiol derivatives in the elevated plus-maze. *Gen Pharmacol*. janeiro de 1994;25(1):161–4.
50. Guimarães FS, Chiaretti TM, Graeff FG, Zuardi AW. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;100(4):558–9.
51. Campos AC, Ferreira FR, Guimarães FS. Cannabidiol blocks long-lasting behavioral consequences of predator threat stress: Possible involvement of 5HT1A receptors. *Journal of Psychiatric Research*. 2012;46(11):1501–10.
52. Marinho ALZ, Vila-Verde C, Fogaça M V., Guimarães FS. Effects of intra-infralimbic prefrontal cortex injections of cannabidiol in the modulation of emotional behaviors in rats: Contribution of 5HT1A receptors and stressful experiences. *Behavioural Brain Research*. 1º de junho de 2015;286:49–56.
53. Liu J, Burnham M. The effects of CBD and THC in animal models of depression and anxiety. *Clinical Neurophysiology*. agosto de 2019;130(8):e118–9.
54. White CM. A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol's (CBD) Therapeutic Actions and Potential. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1º de julho de 2019;59(7):923–34.
55. Carlini E, Molska G, Maia L, Zanatto R, Filev R. Cannabis no tratamento da epilepsia. In 2014. p. 2.
56. Colizzi M, Bhattacharyya S. Does Cannabis Composition Matter? Differential Effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Cognition. Vol. 4, *Current Addiction Reports*. Springer; 2017. p. 62–74.
57. Russo EB. The case for the entourage effect and conventional breeding of clinical cannabis: No “Strain,” no gain. *Frontiers in Plant Science*. 9 de janeiro de 2019;9.
58. Mayor S. WHO proposes rescheduling cannabis to allow medical applications. *BMJ*. 5 de fevereiro de 2019;364:l574.
59. TORCATO CEM. A história das drogas e sua proibição no Brasil: da Colônia à República. [São Paulo ]: Universidade de São Paulo, Faculdade de Filosofia, Letra e Ciências Humanas ; 2016.
60. Garcia LP, Freitas LRS, Gawryszewski VP, Duarte EC. Uso de álcool como causa necessária de morte no Brasil, 2010 a 2012. *Rev Panam Salud Publica*. novembro de 2015;38:418–24.

61. Dills A, Goffard S, Miron J, Partin E. The Effect of State Marijuana Legalizations: 2021 Update. Cato Institute. 2021;PolicyAnalysis(908):40.