

CANNABIS E CANABINOIDES FRENTE À ANSIEDADE: UMA REVISÃO

CANNABIS AND CANNABINOIDS IN THE FACE OF ANXIETY: A REVIEW

VICTOR DE PAULA NASCIMENTO¹, RAFAELA MARIN^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Farmácia da Universidade Metodista IPA; 2. Professora Doutora Rafaela Marin, do curso Farmácia da Universidade Metodista IPA.

*Rua Joaquim Pedro Salgado 80, Rio Branco, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. CEP: 91360-070. rafaela.marin@ipa.metodista.br profissionais

Recebido em 23/08/2022. Aceito para publicação em 29/10/2022

RESUMO

A Cannabis é uma espécie usada há milênios e seu uso medicinal e recreativo é difundido. O uso terapêutico aprovado no Brasil é destinado apenas a cuidados paliativos, como tratamento da rigidez muscular e dor neuropática em doentes com Esclerose Múltipla e como analgésico em doentes oncológicos terminais. A ação farmacológica é atribuída, principalmente, à presença de canabinóides (em especial, o CBD e o THC), que têm ação central via sistema endocanabinoide. Os transtornos de ansiedade estão entre os transtornos mentais mais frequentes e os medicamentos atualmente prescritos apresentam muitas limitações em relação aos efeitos adversos e eficácia. O objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática, em relação as evidências da Cannabis e seus principais canabinóides e seu potencial terapêutico na ansiedade. Os resultados encontrados sugerem potencial ansiolítico do CBD, o THC em baixas doses orais, também apresentou efeito ansiolítico e quando associados, alguns efeitos exacerbados pelo THC em maiores doses, foram parcialmente antagonizados pelo CBD. Em conclusão, as evidências encontradas dos dois principais canabinóides da Cannabis frente a ansiedade, ainda permanecem conflitantes e mais estudos padronizados são necessários.

PALAVRAS-CHAVE: Cannabis; THC; CBD; Tratamento; Ansiedade.

ABSTRACT

Cannabis has been used for millennia and its medicinal and recreational uses are increasingly widespread. Its therapeutic use is mainly due to the presence of cannabinoids, in particular CBD and THC, in addition to other secondary substances, exerting effects on the body through interactions with the endocannabinoid system present in the human body, being able to regulate functions in the body. The objective of the study was to carry out a data collection, regarding the evidence of Cannabis and its main cannabinoids, in relation to their therapeutic potential in anxiety, through a systematic search on PubMed. As inclusion criteria, articles published from the beginning until 03/21/2022 were used, without language restriction, being clinical studies in humans, referring to anxiety or some disorder related

to this pathology, having as descriptors: Cannabis; Cannabidiol; THC; Cannabinoids; anxiety; Anxiety. The currently prescribed first-line drugs against anxiety have many limitations in relation to adverse effects, Cannabis may be a future alternative therapy to be implemented, with the possible benefit of being a natural drug, and can be administered in different ways. Therefore, the present study seeks to compile data regarding the applicability of Cannabis and its cannabinoids against anxiety.

KEYWORDS: Cannabis; THC; CBD; Treatment; Anxiety.

1. INTRODUÇÃO

Características botânicas

As espécies do gênero *Cannabis*, usualmente, apresentam-se como arbusto nativo. Nativas da Ásia central, provavelmente no sopé da Cordilheira do Himalaia, integram-se à família Cannabaceae^{1, 2}. Os exemplares de maior ocorrência são a *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*^{1,3} que se diferenciam, particularmente, pelo modo de crescimento, particularidades morfológicas e composição química qualitativa e quantitativa. Entretanto, no Brasil, em razão das condições climáticas, a espécie prevalente é a *Cannabis sativa*¹.

A *Cannabis sativa* é uma espécie dióica, com flores unissexuadas e altura podendo variar de um a cinco metros dependendo das condições de cultivo. A espécie masculina diferencia-se da feminina por maior altura, ramos mais finos e folhas extensamente lanceoladas. Entretanto, nas plantas fêmeas são produzidas maiores quantidades de compostos psicoativos^{1, 2}. A composição qualitativa e quantitativa desses compostos está relacionada a fatores genéticos e ambientais¹. Seu caule é ereto, com ramificações na base e possui fibras industrialmente relevantes: o “cânhamo”^{1,2}. As folhas pecioladas possuem partes lanceoladas serradas nas extremidades. O desenvolvimento desta espécie pode ser influenciado por fatores como ecológicos e genéticos. Em territórios

quentes ou temperados, onde o solo é mais úmido e fértil é observado produção de resina para flor desta planta (ação entorpecente)¹. A composição qualitativa e quantitativa desses compostos está relacionada a fatores genéticos e ambientais¹.

Composição química

Os canabinóides são moléculas produzidas pelo corpo humano e, também, pela espécie *Cannabis*. Segundo Crippa JAS *et al.* (2010)⁴, até o momento, 113 canabinóides foram identificados e isolados. Os mais citados e comuns na *Cannabis* são o Tetra-hidrocanabinol (THC) e o Canabidiol (CBD). De acordo com França JMC (2014)⁵, o THC é o componente psicoativo relacionado à euforia e às mudanças no estado de alerta mental e no humor. O CBD, ao contrário do THC, tem pouco efeito eufórico e, portanto, mais adequado para pacientes que não podem tolerar a psicoatividade.

Ansiedade

Os transtornos de ansiedade estão entre os transtornos mentais mais frequentes⁶, sendo manifestada por sintomas como fobias, ansiedade excessiva e os distúrbios comportamentais relacionados⁷, transtorno do pânico com ou sem agorafobia, o transtorno de ansiedade social (TAS) e o transtorno de ansiedade generalizada (GAD)⁶.

Atualmente, os tratamentos farmacológicos de primeira linha para os transtornos de ansiedade, consistem em inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina (IRSNs) e benzodiazepínicos para tratamento ansiolítico adjuvante de curto prazo^{6, 7}. Porém, segundo Zwanzger P (2016)⁶, os tratamentos citados anteriormente apresentam limitações de eficácia, sendo parcialmente responsivos em alguns transtornos, como transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), GAD e SAD. Além disso, podem apresentar uma série de efeitos colaterais, contraindicações, interações e aspectos importantes que são considerados durante a escolha da farmacoterapia ideal.

Uso terapêutico da Cannabis

Estudos clínicos preliminares evidenciam que a *Cannabis* e derivados podem apresentar benefícios no tratamento de algumas condições clínicas e patológicas, tais como inflamação, espasticidade, epilepsia, distúrbios alimentares, glaucoma, doenças inflamatórias intestinais e distúrbios neurológicos^{8, 9, 10 11}. Além disso, é relatado o alívio da ansiedade. Em dose única de 600mg de CBD, observou-se redução significativa da ansiedade, do desconforto, do comprometimento cognitivo e alterações na performance da fala a nível clínico³. O uso medicinal da *Cannabis* e seu canabinoide isolado CBD, possivelmente, pode auxiliar, também, na redução de sintomas derivados de estresse pós-traumático. No entanto, há poucas informações e estudos experimentais sobre essa patologia e a *Cannabi*^{3,9}.

Estudos têm relacionado o CBD e efeitos sobre o sono^{3, 12, 13}. Em modelos animais, foi demonstrado que o CBD, em altas doses, está relacionado ao aumento total do sono e aumento da latência para movimento rápido dos olhos (REM). Em baixas concentrações de CBD evidenciou-se uma redução sem efeito no sono de movimento não rápido dos olhos (NREM). Em humanos, duas pesquisas de um mesmo autor, demonstraram que a dose única de CBD de 160mg/dia foi capaz de aumentar o tempo de sono em pessoas que têm insônia e, também, reduziu os despertares noturnos. Em doses inferiores a 160 mg/dia foi observado o aumento da vigília¹².

O CBD possui potencial terapêutico para os casos de epilepsia resistente a medicamentos clássicos, principalmente para síndromes raras como Lennox-Gastaut (LGS) e Dravet (SD)^{3,13}. Observou-se em estudo clínico placebo controlado que as doses de 10 mg e 20 mg de CBD purificado resultaram em redução maior de 50% na frequência de crises epiléticas de todos os tipos¹³. Nos Estados Unidos, o medicamento Epidiolex®, que consiste em uma solução oral de CBD altamente purificado, foi aprovado em 2018 pela US Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de convulsões associadas a LGS ou SD em pacientes com 2 anos de idade ou mais^{3, 13}.

No Brasil, os produtos de *Cannabis* envolvendo exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da *Cannabis sativa*, precisam dispor principalmente de CBD e não ultrapassar o limite de 0,2% de THC em sua composição. O teor de THC acima do valor de referência informado anteriormente, poderá ocorrer apenas destinado a cuidados paliativos para pacientes sem outras opções terapêuticas e situações clínicas irreversíveis e terminais. A prescrição por profissionais qualificados pode ocorrer, quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro e que dados científicos sugerem que a *Cannabis* pode ser eficaz. Atualmente 18 produtos de *Cannabis* estão aprovados pela Anvisa, sendo 8 extratos de *Cannabis sativa* e 10 são fitofármacos CBD (ANVISA, 2019)²⁸.

A *Cannabis* apresenta ação sobre a sintomatologia e a progressão da esclerose múltipla^{3, 14}. Estudos em modelos animais simuladores da doença desmielinizante (ELA) em humanos (encefalomielite autoimune experimental (EAE) e desmielinização induzida por vírus e por toxinas), refletem achados conflitantes entre as dosagens de CBD capazes de auxiliar no retardamento do início dos sintomas e na progressão da doença. Alguns autores, relatam que doses de 5mg/kg apresentam resultados promissores, enquanto outros estudos evidenciam que apenas doses de até 50mg/kg foram eficientes. Alguns estudos clínicos, em pequenas amostras em humanos, evidenciam que a associação de CBD e THC são mais eficazes na redução dos sintomas da doença. Essa associação favorável também é relatada em modelos animais, sendo considerada mais eficaz do que o uso isolado do CBD¹⁴. No entanto, o CBD de maneira isolada, têm sido uma aposta promissora por

atenuar os efeitos colaterais do THC e, assim, tornar mais seguro os extratos de *Cannabis*¹¹.

Autores sinalizam para possíveis propriedades anti-naúsea, antiartrítica, antipsicótica, anti-inflamatória e imunomoduladora^{3, 11}. Poucos e limitados estudos clínicos avaliaram o possível potencial do CBD e produtos de *Cannabis* em patologias como psicose, doença de Alzheimer e dores, como dor neuropática e dor em pessoas com câncer. Os poucos estudos clínicos e em animais direcionados a essas patologias apresentam informações conflitantes e/ou limitações de amostras¹².

Os medicamentos atualmente prescritos para o tratamento da ansiedade apresentam muitas limitações em relação aos efeitos adversos. A *Cannabis* pode ter benefícios farmacológicos sobre as terapias convencionais para a ansiedade, que incluem, principalmente benzodiazepínicos e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS)¹⁵. Desta forma, a investigação científica sobre a aplicabilidade da *Cannabis* e seus principais canabinóides para tratar a ansiedade é amplificada pelo fato de que os medicamentos tradicionalmente prescritos, muitas vezes, acarretam o risco de dependência e outros de efeitos colaterais negativos que podem exceder as condições para as quais foram prescritas. Segundo Surdi AW (2006)¹⁶, esses efeitos colaterais negativos incluem depressão, alucinações, insônia e até pensamentos suicidas (especialmente em pacientes adolescentes).

2. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo realizou uma revisão sistemática sobre *Cannabis* e/ou seus canabinóides para o tratamento de transtornos de ansiedade, seja como a condição primária ou secundária em adultos. Para isso, foram utilizadas as plataformas PubMed e BVS e avaliados todos os trabalhos publicados até 21 de março de 2022 (PubMed) e últimos 10 anos (BVS). Foram utilizados para busca dos artigos, os seguintes descritores em saúde (DeCS) e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: “cannabis”, “canabidiol”, “THC”, “canabinóides” e “ansiedade”. Os critérios de inclusão foram (1) estudos clínicos em humanos, (2) participantes com idade ≥ 18 anos, (3) comparação dos tratamentos à base de cannabis e/ou canabinóides com um padrão de atendimento, placebo ou sedativo. Os critérios de exclusão foram (1) estudos em animais ou in vitro (2) canabinóides sintéticos. Após a aplicação dos filtros na plataforma BVS, assunto principal (*Cannabis*, maconha medicinal, canabinóides, canabidiol e dronabinol), tipo de estudo (ensaio clínico controlado e estudo observacional), intervalo de publicação (10 anos) e análise dos critérios de inclusão e exclusão, não foram inseridos nenhum artigo de origem da BVS.

Os principais canabinóides derivados da *Cannabis*, THC e o CBD, estão em evidência atualmente para patologias no SNC, em decorrência disso, foram incluídos nas buscas e avaliadas maneira isolada e em associação, com relação a sua capacidade terapêutica ansiolítica. O modo de condução da pesquisa está

apresentado na Figura 1.

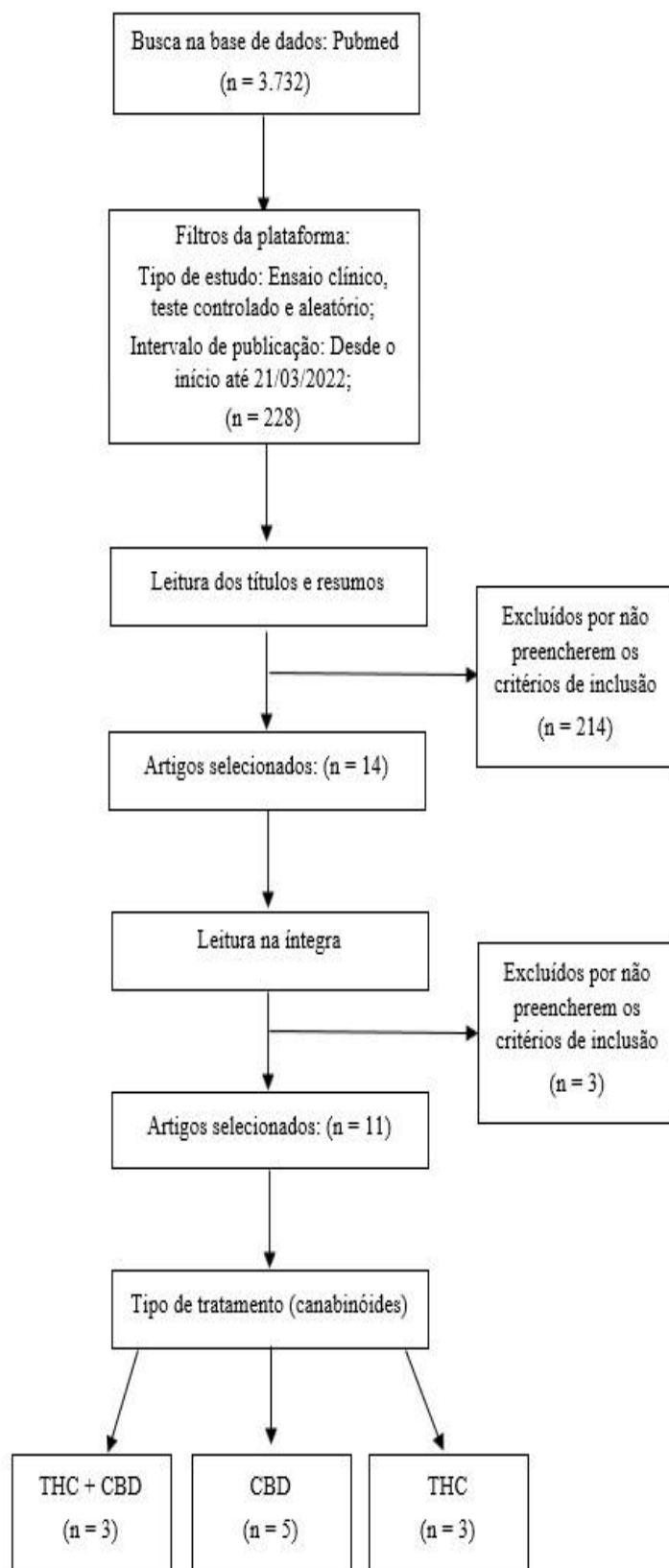


Figura 1. Fluxograma resultados da pesquisa. Elaborado pelo autor.

De acordo com a sistemática aplicada (figura 1), os artigos selecionados então apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Estudos clínicos realizados com *Cannabis* e seus derivados canabinoides.

Esquema posológico	Metodologia	Resultados/Conclusão	Tratamento farmacológico	Referências
<p>1 cigarro com 800mg de cannabis com 3 concentrações diferentes de THC e CBD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • THC (7,0% THC/0,18% CBD) • CBD (0,4% THC/10,4% CBD) • placebo (0% THC/0% CBD) <p>Período: 1 cigarro por sessão com intervalo de pelo menos 1 semana entre cada sessão e com total de 3 sessões.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo. Participantes adultos, saudáveis, com transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e com experiência anterior no uso de <i>Cannabis</i>. Analisar as alterações nos sintomas de TOC, estado de ansiedade, medidas cardiovasculares e efeitos associados a drogas em relação ao uso agudo de <i>Cannabis</i> contendo diferentes concentrações de THC e CBD;</p>	<p>Os 3 tipos de cannabis (placebo, THC e CBD) diminuíram os sintomas de TOC e a ansiedade ao longo do tempo durante cada sessão, porém os sintomas de TOC não variaram em função do tipo de cannabis e a ansiedade foi significativamente menor imediatamente após a administração do placebo em relação ao THC e ao CBD.</p> <p>Limitações do estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamanho da amostra; • Exposição aguda a droga; • Medidas limitadas para avaliar mudanças rápidas nos sintomas de TOC; • Vias de administração diferentes para possível comparação; 	<p>Inibidores da recaptação de serotonina (SRIs):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sertralina 50mg; • Fluoxetina 20mg; 	[17]
<p>Dose única capsula por sessão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CBD 300mg; • Placebo; <p>Período: 2 sessões com intervalo de 15 dias.</p>	<p>Ensaio clínico cruzado, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Participantes com doença de Parkinson idiopática e ausência de alterações cognitivas. Avaliar os impactos da administração aguda de CBD na dose de 300 mg nas medidas de ansiedade e tremores induzidos por um Teste Simulado de Falar em Público (SPST) em indivíduos com doença de Parkinson (DP);</p>	<p>Achados mostram que a administração aguda de CBD diminuiu a ansiedade induzida por SPST (Simulated Public Speaking Test) e reduziu a amplitude do tremor em pacientes com DP durante o teste experimental que simulou uma situação ansiogênica.</p> <p>Limitações do estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamanho da amostra; • Exposição aguda a droga; • Única concentração de dose da droga; • Intervalo de tempo entre a administração da droga e o início do teste; • Não inclusão de um medicamento ativo (como um benzodiazepínico) para controle; 	<p>Medicamentos antiparkinsonianos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Levodopa; • Pramipex ole; • Amantadina; • Selegilina; • Biperideno; • Entacapona; <p>Outros medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sinvastatina; • Omeprazol; • Atenolol; • Losartana; • Propranolol; • Nifedipino; • Amiodarona; • Melatonina; • Fenofibrato; • Levotiroxina; • Ácido acetilsalicílico; • Finasterida; 	[18]
<p>1 Capsula ao dia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CBD 600mg; • Placebo; <p>Período: 1 semana (7 dias)</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, entre grupos. Participantes com psicose estabelecida e aqueles com alto risco clínico (CHR) para psicose e participantes saudáveis sem histórico de transtorno mental; Avaliar se o tratamento de curto prazo com CBD normaliza a exposição neuroendócrina aguda alterada e a resposta de ansiedade ao estresse em pacientes com CHR.</p>	<p>Os resultados fornecem evidências preliminares de que o CBD pode afetar o neuroendócrino alterado, bem como as respostas psicológicas ao estresse agudo na vida diária em pacientes com CHR, pois os resultados não foram estatisticamente significativos, embora essa diferença tenha se aproximado da significância;</p> <p>Limitações do estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamanho da amostra; • Exposição de curto prazo a droga; • Única concentração de dose da droga; 	<p>Sem tratamento informado;</p>	[19]
<p>Dose única capsula:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CBD 600mg; • Placebo; 	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo; Participantes saudáveis com traços elevados para psicose; Avaliar a ideação persecutória e ansiedade utilizando a imersão em um cenário controlado de realidade virtual 3D;</p>	<p>Não houve benefícios do CBD em relação aos testes de ansiedade, aumento das concentrações de cortisol e não teve efeito sobre os fenômenos paranóides, simuladas através da imersão no paradigma VR (realidade virtual). Entretanto, o CBD apresentou uma forte tendência de aumento da ansiedade;</p> <p>Limitações do estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamanho da amostra; • Exposição aguda a droga; • Única concentração de dose da droga; 	<p>Sem tratamento informado;</p>	[20]

		<ul style="list-style-type: none"> • Teste VR pode não induzir ansiedade suficiente; 		
<p>1 Capsula por indivíduo contendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 mg de THC (placebo); • 7,5 mg de THC; • 12,5 mg de THC; <p>Período: 2 sessões com intervalo de 5 dias;</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo.</p> <p>Participantes adultos jovens saudáveis com algum histórico de uso de cannabis.</p> <p>Avaliar a influência do THC nas respostas emocionais a um estressor psicossocial agudo.</p>	<p>A dose baixa de THC (7,5mg) foi capaz de reduzir os efeitos emocionais negativos frente a um estressor psicossocial agudo entre adultos jovens saudáveis, usuários de <i>Cannabis</i> não diários. Em contrapartida, a dose mais alta de THC (12,5mg) gerou aumentos significativos na ansiedade, humor negativo e angústia subjetiva na linha de base antes do início das tarefas e durante as tarefas TSST e Controle.</p> <p>Limitações do estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamanho da amostra; • Exposição aguda a droga; • Amostra homogênea; 	Sem tratamento informado;	[21]
<p>Dose única de THC (1,5mg) intravenoso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,5 ml de THC diluído em solução salina para 10 ml de volume; • Dose única de Placebo intravenoso: 10 ml de solução salina; <p>Período: pulsos de 1 ml a cada 1 minuto por 10 minutos;</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, entre grupos.</p> <p>Participantes com ideação persecutória que já havia consumido Cannabis pelo menos uma vez anteriormente.</p> <p>Identificar as causas da paranoia através da administração de THC (Dronabinol = THC sintético) intravenoso). Analisar se o THC causa paranoia e identificar os principais mecanismos cognitivos subjacentes a paranoia.</p>	<p>Foi demonstrado que o THC intravenoso provoca pensamentos paranoides em indivíduos suscetíveis. O THC também levou à ocorrência de experiências anômalas, ansiedade, preocupação, depressão e pensamentos negativos sobre o eu. Esses episódios estão relacionados com o possível mecanismo de ação que causou a paranoia.</p> <p>Limitações do estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exposição aguda a droga; • Análise de apenas 1 concentração de dose de THC; 	Sem tratamento informado;	[22]
<p>Dose única oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cápsula CBD (600mg); • Capsula placebo (óleo de milho); 	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, entre grupos.</p> <p>Participantes com transtorno de ansiedade generalizada (TAS) e participantes controle saudáveis, virgens de tratamento (farmacoterapia ou psicoterapia) e sem outros transtornos psiquiátricos concomitantes.</p> <p>Comparar os efeitos de uma dose aguda de CBD em um teste de simulação de fala em público (SPST) em pacientes com TAS;</p>	<p>O pré-tratamento de pacientes com TAS com CBD reduziu significativamente a ansiedade, o comprometimento cognitivo e o desconforto em seu desempenho de fala e diminuiu significativamente o alerta em sua fala antecipada.</p> <p>Esses resultados preliminares indicam que uma única dose de CBD pode reduzir o efeito de aumento da ansiedade provocado pelo SPST em pacientes com TAS, indicando que esse canabinoide inibe o medo de falar em público, um dos principais sintomas do transtorno.</p> <p>Limitações do estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamanho da amostra; • Teste com apenas 1 dose aguda de CBD; • Análise de apenas 1 concentração de dose de CBD; 	Sem tratamento farmacológico;	[23]
<p>Dose única oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cápsula de CBD (400mg); • Capsula placebo (óleo de milho); <p>Período: 2 sessões com intervalo de 1 semana trocando o tipo de droga entre os participantes; Cada participante ingeriu 1 capsula de CBD e uma capsula de placebo durante no decorrer das 2 sessões;</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo cego, repetido e cruzado.</p> <p>Participantes homens, adultos, destros com TAS generalizada, virgens de tratamento e sem transtornos psiquiátricos comórbidos.</p> <p>Investigar os efeitos do CBD em pacientes com TAS e seus mecanismos subjacentes usando neuroimagem funcional;</p>	<p>Os resultados apontam que a administração aguda de CBD pode reduzir a ansiedade subjetiva em pacientes com TAS, além de indicar que a resposta comportamental está relacionada a alterações na atividade funcional de áreas cerebrais envolvidas no processamento da ansiedade. Em conclusão, os resultados apoiam o entendimento de que o CBD tem efeitos ansiolíticos que estão associados a uma ação nas áreas límbicas e paralímbicas do cérebro.</p> <p>Limitações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amostra pequena; • Sem amostra de sujeitos controles; • Teste com apenas 1 dose aguda de CBD; • Sensibilidade inferior da técnica de imagem SPCT em relação a outras técnicas de imagem existentes; 	Sem tratamento farmacológico;	[24]

<p>Dose única oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cápsula de THC (7,5mg); • Capsula de Placebo (dextrose); <p>Período: 2 sessões com intervalo de pelo menos 1 semana trocando o tipo de droga entre os participantes;</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo cego, repetido e cruzado. Participantes adultos, saudáveis, destros, com histórico de uso de maconha e sem doenças neurológicas, psiquiátricas ou médicas. Investigar o mecanismo neural subjacente as respostas ansiolíticas ao canabinóides em humanos, através da pesquisa dos efeitos do THC na ativação da amígdala relacionada a ameaças;</p>	<p>O THC reduziu significativamente a reatividade da amígdala a rostos que transmitiam ameaças, não afetou o córtex visual e motor, aumentou os relatos subjetivos de droga “alto” e “sentir droga”, mas não afetou o desempenho da tarefa ou induziu efeitos específicos da droga como por exemplo não aumentou os sentimentos de ansiedade.</p> <p>Limitações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamanho de amostra pequeno; • Indivíduos não ansiosos; • Uma única dose e método de administração; • Estímulos e indutores de ansiedade; 	<p>Sem tratamento informado;</p>	<p>[25]</p>
<p>1 capsula por sessão: Placebo (farinha);</p> <ul style="list-style-type: none"> • THC (10mg); • CBD (600mg); <p>Período: 3 sessões com intervalo de 1 mês;</p>	<p>Ensaio clínico duplo cego, randomizado, controlado por placebo. Participantes homens adultos, saudáveis, destros, com histórico de uso de cannabis, sem histórico pessoal e familiar de doenças psiquiátricas. Investiga a base neurofisiológica dos efeitos da cannabis com foco no THC e CBD na ansiedade usando ressonância magnética funcional;</p>	<p>O canabidiol e o 9-THC tiveram efeitos modulatórios diferentes na resposta neural regional para rostos com medo. O canabidiol reduziu o envolvimento neuro funcional da amígdala e do córtex cingulado quando os sujeitos viram estímulos de medo intenso e esse efeito foi correlacionada com uma redução na resposta, consistente com a evidência comportamental de que tem efeitos ansiolíticos. Em contraste, o 9-THC modula a ativação nas áreas frontal e parietal e foi associado ao aumento da ansiedade e da resposta eletro dérmica;</p> <p>Limitações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamanho de amostra; • Indivíduos não ansiosos; • Apenas uma concentração de cada substância; 	<p>Sem tratamento informado;</p>	<p>[26]</p>
<p>Tratamentos (orais):</p> <ul style="list-style-type: none"> • THC (0,5mg/kg) diluídos em 200 ml de suco de limão artificial; • CBD (1mg/kg) diluídos em 200 ml de suco de limão artificial; • THC + CBD (0,5mg/kg + 0,1mg/kg) diluídos em 200 ml de suco de limão artificial; • Diazepam (10mg) capsula; • Placebo = suco de limão artificial +1,5 ml de etanol; • Placebo capsula (10mg de lactose); <p>Período: 5 sessões com intervalo mínimo de 1 semana; Os tratamentos foram administrados em 5 sequências diferentes para cada participante, onde todos fizeram uso de todos os tratamentos durante as 5 sessões;</p>	<p>Ensaio clínico duplo cego, controlado por placebo. Participantes homens e mulheres adultos, saudáveis físico e mentalmente e alguns já haviam feito uso de cannabis alguma vez na vida. Verificar se o CBD reduz a ansiedade provocada pelo THC em voluntários normais e se esse efeito ocorre por ação geral do THC ou por um efeito ansiolítico específico;</p>	<p>Os resultados apoiam a ação ansiogênica do THC quando administrado de maneira isolada, porém quando associadas ao CBD os efeitos do THC foram parcialmente antagonizados, no entanto, o antagonismo dos efeitos entre os dois canabinóides não se restringe a ansiedade, que através dos testes de ARCI-Ma e escala de autoavaliação também diminuíram, sugerindo um antagonismo não seletivo aos efeitos subjetivos do THC;</p> <p>Limitações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamanho de amostra; • Indivíduos não ansiosos; 	<p>Sem tratamento informado;</p>	<p>[27]</p>

Dois ensaios clínicos analisaram os efeitos de doses agudas (cápsula) de 400 mg e 600mg de CBD (via oral) em pessoas com transtorno de ansiedade generalizado (TAS), virgens de qualquer tipo de tratamento. Ambos os estudos evocaram situações de estresse para avaliar os sintomas de ansiedade^{23, 24}. No estudo de Bergamaschi MM *et al.* (2011)²³, foram comparados os efeitos de um teste de simulação de fala em público (SPST) entre três grupos, sendo: controle (n=12), placebo (n=12) e CBD 600mg (n=12). O grupo que recebeu CBD apresentou resultados significativos, reduzindo a ansiedade ($p=0,012$), o comprometimento cognitivo ($p=0,009$) e o desconforto em seu desempenho de fala ($p=0,029$). Houve redução significativa no alerta em sua fala antecipatória ($p=0,016$) e na subescala de autoavaliação negativa (SSPS-N nas fases de antecipação ($p=0,043$) e fala ($p=0,001$) em relação ao grupo placebo. No entanto, não ocorreu diferenças entre o CBD e o placebo em medidas fisiológicas de ansiedade, como pressão arterial (sistólica $p=0,33$; diastólica $p=0,20$), frequência cardíaca ($p=0,67$) ou condutância da pele ($p=0,22$). O comprometimento cognitivo, desconforto e alerta de pacientes com TAS que receberam CBD tiveram resultados semelhantes ao grupo controle durante o SPST, evidenciando que uma única dose aguda de CBD é capaz de inibir o medo de falar em público, através da redução de ansiedade provocada pelo teste SPST, sendo um dos principais sintomas do transtorno de TAS.

No estudo de Crippa JA *et al.* (2011)²⁴, foram analisados os efeitos do CBD (400mg), em homens adultos (n= 10) com TAS, virgens de tratamento. Os participantes receberam placebo (n=5) ou CBD 400mg (n=5) durante as duas sessões experimentais. Foram avaliados os efeitos no fluxo sanguíneo cerebral regional em repouso por SPECT. A técnica de SPECT é um procedimento de neuroimagem no qual é necessário a injeção de um marcador antes do procedimento de varredura, que é o agente ansiogênico. Observou-se na Escala Visual Analógica de Humor (VAMS) que o efeito agudo do CBD reduziu a ansiedade subjetiva em pacientes com TAS. Assim, os resultados demonstram que uma dose única de CBD é capaz de reduzir significativamente o estado de ansiedade antes ($p=0,02$), durante ($p=0,006$) e após o teste SPECT ($p=0,003$), indicando que o CBD facilita a habituação à ansiedade antecipatória, uma característica chave no TAS. Além disso, o CBD foi associado a modificações na atividade funcional em regiões corticais límbicas e paralímbicas, que estão fortemente envolvidos na fisiopatologia da ansiedade. Foi observada redução da captação de ECD no giro parahipocampal esquerdo, hipocampo e giro temporal inferior ($p < 0,001$, não corrigido) e aumento da captação de ECD no giro cingulado posterior direito ($p < 0,001$, não corrigido). Portanto, o aumento da atividade funcional do hipocampo e do giro parahipocampal pode estar associada a ansiedade patológica, região cerebral onde o CBD foi capaz de reduzir a atividade, indicando, assim um efeito ansiolítico.

De Faria SM *et al.* (2020)¹⁸, também avaliou os impactos da administração aguda de CBD (300mg) em teste que simulou a fala em público (SPST) entre dois grupos com doença de Parkinson (DP), grupo placebo (n=12) e grupo CBD (n=12) submetidos a duas sessões experimentais com intervalo de 15 dias. Este estudo também demonstrou resultados positivos do CBD sobre a ansiedade ($p=0,021$) induzida pelo teste SPST, bem como a redução da amplitude do tremor ($p=0,022$) dos participantes com DP durante o experimento. Porém, o CBD não alterou as medidas fisiológicas como pressão arterial, frequência cardíaca e as autoavaliações negativas durante o ato de falar em público em relação ao grupo que recebeu placebo. Em discordância, o estudo de Bergamaschi MM *et al.* (2011)²³ mostraram que o aumento dos escores SSPS-N foi quase extinto pelo CBD em um estudo envolvendo voluntários com transtorno de ansiedade social.

Outros dois ensaios clínicos avaliaram o efeito de doses orais (cápsula de 600 mg) de CBD em indivíduos com psicose estabelecida ou com alto risco clínico para psicose. Ambos os estudos analisaram a concentração de cortisol durante os testes de simulação de estresse para analisar a ansiedade e a ideação persecutória^{19, 20}. No estudo de Appiah-Kusi E *et al.* (2020)¹⁹, foram estimados os níveis séricos de cortisol, ansiedade e estresse associados a falar em público, através do teste de Estresse Social de Trier (TSST), após a administração oral de CBD (600mg/dia) por um período de 7 dias. O grupo que recebeu CBD (n=16) manifestou níveis medianos de resposta neuroendócrina (reatividade ao cortisol) e psicológica (ansiedade e percepção de estresse) frente ao estresse experimental em comparação com o grupo placebo (n=17) e o grupo controle (n=26). Os resultados encontrados sugerem que o grupo placebo apresentou respostas neuroendócrinas ($t(54) = 3,08, p = 0,003$), de ansiedade ($t(43) = -2,62, p = 0,01$) e autoafirmações negativas ($t(44) = -1,07, p = 0,004$) anormais ao estresse experimental em comparação ao grupo controle. Em comparações pareadas entre o grupo placebo e o grupo CBD não foram encontrados resultados estatisticamente significativos em relação as diferenças de reatividade do cortisol ($t(54) = -0,39, p = 0,70$) e na resposta de ansiedade ($t(43) = -.92, p = 0,36$). No entanto, o estudo fornece evidências que o CBD pode auxiliar atenuando parcialmente essas respostas alteradas ao estresse experimental em indivíduos com risco clínico para psicose.

Em contrapartida, no estudo de Hundal H *et al.* (2018)²⁰, o CBD oral em dose aguda de 600mg (n=16) não foi capaz de promover um efeito ansiolítico ($p=0,09$) em relação ao placebo (n=16) em um teste de imersão em um cenário controlado de realidade virtual 3D (VR). Incoerentemente, o CBD causou um aumento na ansiedade conforme avaliado pelo inventário de ansiedade de Beck (BAI) e as concentrações de cortisol salivar não apresentaram diferenças ($p>0,05$) entre os grupos tratados com CBD e placebo. Alguns possíveis fatores podem ter influenciado nesse achado, como o ambiente experimental, o estímulo provocador de

ansiedade e os instrumentos utilizados para mensuração. Também é possível que o paradigma VR não induza ansiedade suficiente.

No estudo de Phan KL *et al.* (2008)²⁵, foi usado ressonância magnética funcional para analisar as respostas da amígdala a sinais de ameaça. Uma tarefa de processamento de face emocional foi designada a adultos saudáveis (n=16), usuários recreativos de *Cannabis* (todos receberam THC oral 7,5mg ou placebo, durante a duas sessões experimentais). Foi constatado que o THC foi capaz de atenuar a reatividade límbica a um estímulo de ameaça social. A administração de THC 7,5 mg reduziu significativamente ($p < 0,02$) a reatividade da amígdala lateral direita comparado com o placebo. A redução motivada pelo THC foi exclusiva para estímulos ameaçadores Vs não ameaçadores e modestamente situado na amígdala, onde o THC induziu um aumento ($p < 0,05$) na reatividade da amígdala a faces não ameaçadoras em relação ao placebo. Contudo, o placebo provocou uma maior reatividade da amígdala a faces de ameaças ($p < 0,05$) em relação ao THC. Além disso, o THC não influenciou a atividade no córtex visual e motor ($p = 0,63$) em comparação com o placebo, elevou os relatos subjetivos dos efeitos de drogas (DEQ) “alto” e “sentir droga” ($p < 0,05$) em relação ao placebo, mas não alterou o desempenho da tarefa ou estimulou efeitos inespecíficos da droga na escala analógica visual, como por exemplo, ansiedade, excitação ou sedação. Os resultados do estudo, apoiam uma possível função ansiolítica do THC relacionado aos mecanismos centrais de comportamentos de medo.

O estudo de Childs E *et al.* (2017)²¹ avaliou as respostas emocionais por meio de um teste de estresse psicossocial (TSST) e outro teste não estressante (controle). Foram analisados adultos saudáveis após a administração oral (cápsula) de placebo (n=13), THC 7,5mg (n=14) ou THC 12,5mg (n=15). O principal resultado deste estudo é que a dose baixa de THC (7,5mg) atenuou os efeitos emocionais negativos ($p < 0,05$) induzidos por TSST em relação ao placebo entre jovens saudáveis usuários de *Cannabis* não diários. O THC (7,5mg) reduziu os aumentos induzidos por TSST nas avaliações pós-tarefa dos participantes de quão estressante ($p < 0,01$) e desafiador ($p < 0,01$) eles acharam o estressor em relação ao placebo. Em contraste, a dose mais alta de THC (12,5mg) produziu aumentos pequenos, mas significativos, na ansiedade ($p < 0,05$), depressão ($p < 0,01$) e angústia subjetiva ($p < 0,001$) na linha de base antes do início das tarefas. Durante as tarefas TSST e Controle o THC (12,5mg) aumentou a angústia subjetiva ($p < 0,05$) em relação ao placebo. Em contraste com a dose inferior (7,5mg), o THC 12,5mg não foi capaz de atenuar os aumentos induzidos pelo teste TSST nas classificações pós tarefa de quão estressante e desafiador foi o teste ($p < 0,3$). A pressão arterial média (PAM) também foi afetada pelo teste, o THC (12,5mg) foi capaz de reduzir o aumento induzido pelo TSST, de modo que a PAM não aumentou ($p = 0,6$), porém o placebo e o THC (7,5mg) aumentaram ($p < 0,01$) durante o teste. O grupo que recebeu THC

12,5mg apresentou um aumento significativo nas pausas na parte de falar em público do TSST ($p = 0,05$), porém no grupo que recebeu THC 7,5mg não originou pausas significativas em relação ao placebo (Childs E, *et al.* 2017).

A evidência de que 7,5mg de THC possui a capacidade de reduzir as respostas emocionais pós-tarefa no estudo de Childs E *et al.* (2017)²¹ é coerente com os achados encontrados por Phan KL *et al.* (2008)²⁵, que demonstram que essa dose reduz a reatividade cerebral a estímulos negativos, onde o THC foi capaz de atenuar a reatividade da amígdala a ameaça social através de imagens negativas entre usuários de *Cannabis* não diários. E a explicação para esses achados é que essas áreas do cérebro estão fortemente relacionadas ao medo e a ansiedade em estudos com animais e humanos²¹.

O estudo de Freeman D *et al.* (2015)²², utilizou testes de situação social real, imersão de realidade virtual e medidas padrão de autorrelato e entrevistador, para analisar se uma dose aguda de THC 1,5mg intravenosa, causa paranoia e identificar os principais mecanismos cognitivos subjacentes a paranoia em adultos saudáveis com ideação persecutória (n=121). Os participantes foram divididos em 3 grupos, placebo (n=41), THC (n=41) e THC com consciência cognitiva (informados dos possíveis efeitos da droga) (n=39). Neste estudo, foi demonstrado que o THC aumenta significativamente a paranoia ($p = 0,034$) e a condição de consciência cognitiva está relacionado a um aumento da paranoia, mas não significativamente ($p = 0,247$). O THC elevou significativamente as experiências anômalas, ansiedade, preocupação, depressão e crenças negativas sobre o eu ($p = 0,004$) e diminuiu a memória de trabalho ($p = 0,019$). Portanto, o estudo indica que o THC gera paranoia em indivíduos vulneráveis e que o principal mediador causal dos efeitos do THC, está relacionado as experiências anômalas, ansiedade, preocupação, depressão e pensamentos negativos sobre o eu ($p < 0,001$).

Em outro ensaio clínico, Kayser RR *et al.* (2020)¹⁷ observou os efeitos agudos da *Cannabis* fumada em adultos com TOC (n=12). Todos os participantes experimentaram as 3 combinações, em 3 sessões diferentes: CBD (THC 0,4% + CBD 10,4%), THC (CBD 0,18% + THC 7,0%) e placebo (THC 0% + CBD 0%). Os principais resultados deste estudo foram a diminuição, ao longo do tempo, na linha de base das classificações autorrelatadas de sintomas de TOC - Escala de Desafio Obsessivo-Compulsivo de Yale-Brown (YBOCCS) ($p < 0,001$), Escala Analógica Visual Compulsiva Obsessiva (OCD-VAS) ($p < 0,001$) e ansiedade - Inventário de Ansiedade de Traço-Estado de Spielberger, subescala de estado (STAI-S) ($p < 0,001$) em todas as três condições (placebo, THC e CBD). Tanto o THC (THC 7,0% + CBD 0,18%), quanto o CBD (THC 0,4% + CBD 10,4%) não influenciaram significativamente os sintomas de TOC YBOCCS ($p = 0,72$) e OCD-VAS ($p = 0,90$) em relação ao placebo. O placebo produziu maior redução da ansiedade, conforme

os escores médios do STAI-S, em relação ao THC ($p = 0,001$) e o CBD ($p=0,004$). Além disso, o placebo também ocasionou maior atenuação da ansiedade (STAI-S), nos primeiros 40 minutos após a administração, em comparação com o THC ($p = 0,033$) e se aproximou da significância em relação ao CBD ($p=0,075$).

O estudo de Fusar-Poli P *et al.* (2009)²⁶ analisou a base neurofisiológica dos efeitos da *Cannabis* na ansiedade em teste de processamento de face emocional em homens adultos e saudáveis ($n=15$). Os participantes receberam THC 10mg ou CBD 600mg ou placebo durante as 3 sessões do experimento, com intervalo de um mês cada. O CBD e o 9-THC não afetaram significativamente a velocidade (CBD, $p=0,63$; THC, $p=0,70$) ou a precisão (CBD, $p=0,99$; THC, $p= 0,27$) do desempenho na tarefa de discriminação de gênero. O CBD reduziu significativamente o número de flutuações de condutância da pele (SCR) durante o processamento de rostos intensamente temerosos, mas não levemente temerosos ou neutros ($P<0,05$) em relação ao placebo. Além disso, o CBD atenuou a oxigenação sanguínea dependente do nível (sinal BOLD) em resposta a faces de medo intenso na amígdala e no córtex cingulado anterior e posterior, áreas que exercem um papel importante na mediação de respostas a estímulos ansiogênicos. Houve covariação significativa com as flutuações de SCR no processamento de rostos intensamente temerosos. As classificações de sintomas do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (STAI), Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), escala de Intoxicação Analógica (AIS) e Escala Visual Analógica de Humor (VAMS) não apresentaram mudanças significativas em relação a administração de CBD comparado com o placebo, porém houve uma tendência para a redução de ansiedade VAMS ($p=0,06$) em comparação ao placebo. A hipótese para não haver efeito significativo nas classificações de ansiedade tem relação com a dinâmica do teste, que alternam faces de medo intenso, com faces neutras, sem produzir uma elevação persistente da ansiedade. O THC apresentou efeito oposto ao CBD no SRC, aumentou as flutuações de SCR durante o processamento de rostos intensamente temerosos e levemente temerosos, mas não rostos neutros ($P<0,05$) e aumentou a amplitude de SCR em relação ao CBD e ao placebo ($P<0,05$). O THC aumentou as classificações de sintomas STAI, PANSS, AIS e VAMS ($p= 0,05$) em comparação com o placebo e foi associado a um aumento da ansiedade, em vez de um efeito ansiolítico. Ainda, apresentou ativação de regiões distintas do cérebro, principalmente no córtex frontal e parietal e seus efeitos não foram associados com sua ação na condutância da pele ou ansiedade.

O estudo de Zuardi AW *et al.* (1982)²⁷, analisou se o CBD diminui a ansiedade provocada pelo THC em adultos saudáveis ($n=8$): todos os voluntários participaram das 5 sessões experimentais com intervalo mínimo de uma semana e todos receberam um tratamento distinto em cada sessão, que consistiam em THC (0,5mg/kg), CBD (1mg/kg), THC + CBD

(0,5mg/kg + 1mg/kg), placebo e Diazepam (10mg) administrados oralmente diluídos em suco de limão. Os participantes foram submetidos a entrevistas, medição de pulso e escalas de autoavaliação. A avaliação dos resultados ocorreu através do Inventário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberger versão portuguesa STAI (A- trait) para ansiedade e evidenciou-se, assim, que não aconteceram mudanças durante as sessões com placebo ($p > 0,05$) e não ocorrência de efeito ansiolítico do CBD sozinho ($p > 0,05$). O THC provocou um grande aumento no nível de ansiedade ($p < 0,05$), o que apoia a ideia de uma possível ação ansiogênica desse canabinoide. Porém, a ansiedade provocada pelo THC foi particularmente antagonizada quando o CBD foi administrado. O antagonismo de efeitos entre esses dois canabinoides foi observado também nas alterações subjetivas produzidas pelo THC, identificado pelo Inventário do Centro de Pesquisa de Dependências para maconha efeitos (ARCI-Ma) e pela escala analógica de autoavaliação para sentimentos subjetivos, que também reduziram com a administração concomitantemente de CBD, indicando um antagonismo não seletivo aos impactos subjetivos do THC. Entretanto, a taquicardia produzida pelo THC não foi significativamente bloqueada pelo CBD quando administrados simultaneamente. Este estudo supõe que ambos os canabinoides apresentam efeitos opostos e independentes e que a sua combinação pode favorecer um antagonismo de efeitos observados.

3. DISCUSSÃO

Uma possível hipótese para explicar os efeitos ansiolíticos do THC é a sua de mecanismos GABAérgicos em receptores canabinoides tipo 1 (CB1)^{25, 21} ou glicocorticoides no interior da amígdala²⁵. De acordo com Phan KL *et al.* (2008)²⁵, os agonistas seletivos de CB1 que agem em correntes pós-sinápticas inibitórias intermediadas por GABA dos núcleos laterais podem diminuir o tônus inibitório nas células basolaterais da amígdala. Deste modo, o agonismo mediado por CB1, através de endocanabinoides ou THC, atenua a liberação de GABA nos núcleos lateral e basal, o que resulta em inibição dos neurônios piramidais central. Desta forma, é ocasionada a redução da ansiedade de maneira indireta por meio da redução do tônus inibitório e aumento da atividade das células GABAérgicas intercaladas sobre o núcleo central. Ainda, outro mecanismo possível, seria pelos sistemas hormonais relacionados ao estresse, onde os canabinoides são capazes de reduzir os níveis de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no núcleo central da amígdala. Condições diminuídas deste hormônio estão relacionadas a respostas aversivas de estresse reduzidas.

Os mecanismos de ação do CBD e seus efeitos ansiolíticos não são completamente esclarecidos. De acordo com Fusar-Poli P *et al.* (2009)²⁶; Crippa JA *et al.* (2011)²⁴; Appiah-Kusi E *et al.* (2020)¹⁹; de Faria SM *et al.* (2020)¹⁸, o CBD inibe amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), provocando o aumento da anandamida,

um endocanabinoide agonista dos receptores CB1. Situações ansiogênicas estão relacionadas com a indução da liberação de anandamida na amígdala. Essas substâncias são capazes de influenciar os estados emocionais, ajustando as saídas desta para outras áreas do cérebro. Assim, possivelmente, há um sistema de feedback negativo que limita a ansiedade e está envolvido no gerenciamento dos estados ansiosos^{26, 24}. Um fator inusitado, é que os agonistas do CB1, como a anandamida, parecem ter um efeito bifásico, de maneira que altas doses podem ser ineficientes ou mesmo ansiogênicas¹⁸.

Outro possível alvo ansiolítico do CBD conforme Bergamaschi MM *et al.* (2011)²³; Crippa JA *et al.* (2011)²⁴; Appiah-Kusi E *et al.* (2020)¹⁹; de Faria SM *et al.* (2020)¹⁸, é sua ação como agonista nos receptores serotoninérgicos 5-HT1A, que exercem um papel importante no controle da ansiedade. Provavelmente haveria o deslocamento do agonista [3H]8-OHDPAT do receptor, de maneira dependente da concentração. Além disso, segundo Bergamaschi MM *et al.* (2011)²³; Crippa JA *et al.* (2011)²⁴, estudos de imagem revelaram que o CBD é capaz de reduzir a atividade nas regiões límbicas e paralímbicas do cérebro subjacentes aos sintomas de transtorno de ansiedade em geral, supostamente pela interrupção da conectividade intrínseca direta entre a amígdala e o cíngulo anterior. A ansiedade patológica está associada ao aumento da atividade funcional nessas regiões cerebrais, portanto a atividade reduzida nessas áreas do cérebro em decorrência do CBD seria plausível com um efeito ansiolítico deste canabinoide.

Estudos demonstram um potencial ansiolítico do CBD em doses agudas de 600mg²³, 400mg²⁴, 300mg¹⁸, em amostras saudáveis, com TAS e doença de Parkinson, em situações de estresse provocada por testes de falar em público (SPST) e SPECT. Também foi evidenciado que a administração de dose única de CBD em doses de 400mg²⁴ e 600mg²⁶ promoveu modificações na atividade funcional em regiões do cérebro envolvidas na fisiopatologia da ansiedade.

O estudo que analisou a administração de CBD 600mg durante 7 dias em uma amostra com psicose e submetida ao estresse promovido por falar em público (TSST), evidenciou atenuação das respostas alteradas ao estresse, mas ausência de efeito ansiolítico significativo¹⁹. Outro estudo analisou a dose aguda de CBD 600mg em um teste de estresse por imersão 3D e, também, percebeu ausência de efeito ansiolítico. Paradoxalmente, ocasionou um aumento da ansiedade²⁰. De acordo com os resultados encontrados, é possível que o CBD apresente efeito ansiolítico dependente do tipo de estresse aplicado nos testes, dosagens, patologia da amostra e entre outros fatores. Além disso, de acordo com um dos seus possíveis mecanismos de ação, o CBD possivelmente apresenta um efeito bifásico, no qual as altas doses podem promover efeitos ansiogênicos ou ser ineficazes.

Acerca do THC, as evidências indicam um possível efeito ansiolítico em doses agudas orais em baixas. A dose de 7,5mg de THC em adultos saudáveis reduziu a

reatividade límbica em estímulo de ameaça social. Assim, uma provável função ansiolítica estaria relacionada aos mecanismos centrais de comportamentos de medo²⁵. Também, essa dose (THC 7,5mg), atenuou os efeitos emocionais negativos induzidos pelo teste TSST²¹. No entanto, altas concentrações, em doses agudas orais, estão associadas a efeitos ansiogênicos em adultos saudáveis: doses de 12,5 mg de THC elevaram a ansiedade, depressão, angústia subjetiva²¹; doses de 10mg elevaram a ansiedade e causaram a ativação de regiões distintas do cérebro em relação ao CBD (córtex frontal e parietal), sem associação com a ansiedade e classificações de sintomas (STAI, PANSS, AIS e VAMS)²⁶. Foi observado, também, que a dose única de 1,5 mg de THC intravenosa produziu experiências anômalas, ansiedade, preocupação, depressão e crenças negativas sobre o eu, aumentando a paranoia em adultos saudáveis com ideação persecutória²². De acordo com as evidências anteriores, o THC, supostamente, apresenta efeitos bidirecionais em relação ao comportamento da ansiedade e ações não lineares da droga no humor subjetivo, dependentes da dose e condições de estudo.

Quando administrados por via oral THC + CBD (0,5mg/kg + 1mg/kg), de maneira aguda, em indivíduos saudáveis, alguns efeitos do THC foram antagonizados pelo CBD, como a ansiedade e alterações subjetivas²⁷. Aparentemente os canabinoides apresentam efeitos opostos e independentes, porém sua combinação pode beneficiar um antagonismo não seletivo aos impactos subjetivos dos efeitos do THC. Em contrapartida, a *Cannabis* em concentrações de THC 0,4% + CBD 10,4% e THC 7,0% + CBD 0,18%, inaladas de maneira aguda em forma de cigarro, não promoveram redução da ansiedade em adultos saudáveis com TOC¹⁷.

4. CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados encontrados dos dois principais e mais estudados canabinoides da *Cannabis* frente a ansiedade, ainda permanecem conflitantes. Há variabilidade em relação aos testes aplicados, doses, diferenças na amostra de indivíduos e forma de administração, porém, o CBD apresenta maior potencial ansiolítico em relação ao THC, com mais evidências científicas dessa provável ação ansiolítica bem como sobre a sua segurança. Contudo, a associação de THC + CBD pode favorecer um antagonismo não seletivo dos efeitos do THC. Por se tratar de uma substância psicomimética e, considerando que sua possível janela terapêutica ansiolítica seja estreita, a associação de CBD favorece a redução da ansiedade e alterações subjetivas decorrentes dos efeitos do THC. No entanto para observar os efeitos ansiolíticos da *Cannabis* ou seus canabinoides de maneira isolada ou em associação, são necessários mais estudos de longo prazo, duplo-cegos e controlados por placebo para confirmar essas observações.

5. REFERÊNCIAS

[1] Matos RL, Spinola LA, Barboza LL, *et al.* O uso do

- canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química*. 2017; 9(2):786-814.
- [2] Monthony AS, Page SR, Hesami M, *et al.* The past, present and future of *Cannabis sativa* tissue culture. *Plants*. 2021; 10(1):185.
- [3] Geller M, Oliveira L. Botânica da *Cannabis*. Canabidiol: compêndio clínico-farmacológico e terapêutico. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2021.
- [4] Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JE. Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2010; 32:556-566.
- [5] França JMC. História da maconha no Brasil. 1ª ed. São Paulo: Três Estrelas. 2015.
- [6] Zwanzger P. Pharmakotherapie bei Angsterkrankungen [Pharmacotherapy of Anxiety Disorders]. *Fortsch Neurol Psychiatry*. 2016; 84(5):306-14.
- [7] Murrrough JW, Yaqubi S, Sayed S, *et al.* Emerging drugs for the treatment of anxiety. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015; 20(3):393-406.
- [8] Patricio F, Morales-Andrade AA, Patricio-Martínez A, *et al.* Cannabidiol as a therapeutic target: Evidence of its neuroprotective and neuromodulatory function in parkinson's disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2020; 2092.
- [9] Rojas-Jara C, Polanco-Carrasco R, Cisterna A, *et al.* Uso medicinal de *Cannabis*: una revisión de la evidencia. *Terapia psicológica*. 2019; 37(2):166-180.
- [10] Burggren AC, Shirazi A, Ginder N, *et al.* *Cannabis* effects on brain structure, function, and cognition: considerations for medical uses of *Cannabis* and its derivatives. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 2019; 45(6):563-579.
- [11] Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. *Cannabis sativa*: the plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in plant Science*. 2016; 7:19.
- [12] Oberbarnscheidt T, Miller NS. The impact of cannabidiol on psychiatric and medical conditions. *Journal of clinical medicine research*. 2020; 12(7):393.
- [13] Buchanan-Peart KAR, Oribhabor GI, Khokale RV, *et al.* *Cannabis*, More Than the Euphoria: Its Therapeutic Use in Drug-Resistant Epilepsy. *Cureus*. 2020; 12(7).
- [14] Jones É, Vlachou S. A critical review of the role of the cannabinoid compounds Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and cannabidiol (CBD) and their combination in multiple sclerosis treatment. *Molecules*. 2020; 25(21):4930.
- [15] Ascensão MD, Lustosa VR, SILVA L. Canabinoides no tratamento da dor crônica. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*. 2016; 5(3):255-263.
- [16] Zuardi AW. History of *Cannabis* as a medicine: a review. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2006; 28:153-157.
- [17] Kayser RR, Haney M, Raskin M, *et al.* Acute effects of cannabinoids on symptoms of obsessive-compulsive disorder: A human laboratory study. *Depress Anxiety* 2020; 37(8):801-811.
- [18] de Faria SM, de Moraes Fabrício D, Tumas V, *et al.* Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *J Psychopharmacol* 2020; 34(2):189-196.
- [19] Appiah-Kusi E, Petros N, Wilson R, *et al.* Effects of short-term cannabidiol treatment on response to social stress in subjects at clinical high risk of developing psychosis. *Psychopharmacology (Berl)* 2020; 237(4):1121-1130.
- [20] Hundal H, Lister R, Evans N, *et al.* The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group. *J Psychopharmacol* 2018; 32(3):276-282.
- [21] Childs E, Lutz JA, de Wit H. Dose-related effects of delta-9-THC on emotional responses to acute psychosocial stress. *Drug Alcohol Depend*. 2017; 177:136-144.
- [22] Freeman D, Dunn G, Murray RM, *et al.* How *Cannabis* causes paranoia: using the intravenous administration of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) to identify key cognitive mechanisms leading to paranoia. *Schizophr Bull*. 2015; 41(2):391-9.
- [23] Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, *et al.* Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36(6):1219-26.
- [24] Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, *et al.* Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*. 2011; 25(1):121-30.
- [25] Phan KL, Angst M, Golden J, *et al.* Cannabinoid modulation of amygdala reactivity to social signals of threat in humans. *J Neurosci*. 2008; 28(10):2313-9.
- [26] Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, *et al.* Distinct effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66(1):95-105.
- [27] Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, *et al.* Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982; 76(3):245-50.
- [28] Anvisa. Agência nacional de vigilância sanitária. Resolução da diretoria colegiada- RDC Nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>> Acessado em: 12 de abril de 2021.