

O uso de produtos à base de *Cannabis sp.* no tratamento de transtornos de ansiedade: uma revisão de escopo

Júlia Dalfovo Marquez^a, Gustavo Cardoso Barbosa^b, Thayani Goulart Rodrigues^c,
Cristiane Ribeiro de Carvalho^{a,d*}

^aPrograma de Pós-graduação em Neurociências, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

^bCurso de Ciências Biológicas, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

^cCurso de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

^dDepartamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

Histórico do artigo

Recebido em 17/05/2024

Aceito em 21/10/2024

Palavras-chave:

ansiedade; transtornos de ansiedade; cannabis; cannabinoide; cannabidiol (CBD); Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC)

Keywords:

anxiety; anxiety disorder; cannabis; cannabinoid; cannabidiol (CBD); Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC)

RESUMO

Os transtornos de ansiedade estão entre as doenças psiquiátricas mais comuns na população. Os fármacos ansiolíticos convencionais não apresentam boa resposta terapêutica. Diversos estudos têm descrito que os compostos canabinoides apresentam propriedades ansiolíticas. Essa revisão de escopo tem o objetivo de avaliar a eficácia e segurança desses compostos no tratamento de transtornos de ansiedade. Foram incluídos 14 estudos clínicos publicados na língua inglesa até dezembro de 2022. O cannabidiol (CBD) apresentou na maioria dos estudos efeito ansiolítico, cujo efeito parece envolver a modulação da atividade da amígdala e do córtex cingulado anterior e posterior. O Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) apresentou perfil modulador distinto a depender da dose. Apesar dos resultados promissores, foram observadas algumas lacunas no que se refere à presença de efeitos adversos decorrentes da exposição a esses agentes farmacológicos nos artigos avaliados. O presente estudo sugere que o uso de compostos canabinoides derivados ou não da *Cannabis sativa* pode causar diversos impactos no sistema nervoso, particularmente sobre os estados de ansiedade e de humor, podendo produzir efeitos tanto ansiolíticos quanto ansiogênicos, que dependem da substância (e.g. CBD, THC ou a combinação desses agentes), da dosagem, e dos sujeitos ou do desenho experimental do estudo.

The use of *Cannabis sp.* compounds and extracts in the treatment of anxiety disorders: a scoping review

ABSTRACT

Anxiety disorders are among the most prevalent psychiatric illnesses worldwide. Conventional anxiolytic drugs often fail to provide an optimal therapeutic response. Numerous studies have reported that cannabinoid compounds possess anxiolytic properties. This scoping review aims to assess these compound's efficacy and safety in treating of anxiety disorders. A total of 14 clinical studies published in English up to December 2022 were included. In most of these studies, cannabidiol (CBD) demonstrated an anxiolytic effect, which appears to involve the modulation of the activity in the amygdala and both the anterior and posterior cingulate cortex. Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) exhibited a distinct modulatory profile depending on the dose. Despite the promising findings, some gaps were identified concerning the adverse effects of these pharmacological agents in the reviewed studies. The present review suggests that cannabinoids, whether derived from *Cannabis* or synthesized, can have varying impacts on the nervous system, particularly on anxiety and mood states, producing both anxiolytic and anxiogenic effects depending on the substance (CBD, THC or combination of these agents), dosage, and individual characteristics. Future research with greater scientific rigor and better characterization of formulations, larger sample sizes and a focus on chronic use and its adverse effects are warranted.

* Autor correspondente: decarvalhocr@gmail.com (Carvalho C.R.)

1. Introdução

Ansiedade é caracterizada por uma intensa sensação de tensão, preocupação e apreensão, em relação a algo adverso ou potencialmente ameaçador que pode acontecer no futuro. Enquanto reação biológica de estresse a ansiedade desempenha um papel adaptativo (1). Spielberger (2) distinguiu a ansiedade-traço da ansiedade-estado. O estado de ansiedade reflete uma emoção temporária, transitória e subjetiva. Por sua vez, o traço de ansiedade pode ser considerado uma dimensão de personalidade mais estável, definida como uma característica individual constante (2).

Por outro lado, os transtornos de ansiedade parecem ser causados por uma interação de fatores biopsicossociais. São caracterizados por uma resposta inadequada ao estresse, comportamentos de evitação ou esquiva, aumento da vigilância e do alerta, ativação do sistema nervoso autônomo simpático (“luta ou fuga”) e liberação do hormônio cortisol (3). Pacientes com transtornos de ansiedade apresentam resposta aumentada da amígdala. As estruturas da amígdala e do sistema límbico estão conectadas às regiões do córtex pré-frontal, e as anormalidades da ativação cortico-límbica podem ser revertidas com intervenções psicológicas ou farmacológicas (1). O tratamento atual para transtorno de ansiedade apresenta diversas problemáticas (efeitos adversos, eficácia limitada e alta taxa de abandono) motivo pelo qual há uma urgência na busca de novas abordagens terapêuticas (4, 5). Evidências mostram estimulação da transmissão endocanabinoide, através de agonistas dos receptores CB1, facilita a extinção do aprendizado associativo aversivo (6, 7). Nesse sentido, o sistema endocanabinoide é considerado um alvo promissor no tratamento de pacientes com transtornos fóbicos (8,9).

Os primeiros fitocanabinoides isolados da planta *Cannabis sativa* foram o canabidiol (CBD), seguido pelo Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), que constituem as substâncias psicoativas majoritárias e mais estudadas. Fato que, posteriormente, levou à descoberta do sistema endocanabinoide, composto pelos ligantes endógenos, enzimas de síntese e de degradação e pelos receptores canabinoides (do tipo CB1 e CB2). A ativação destes receptores suprime a liberação de alguns neurotransmissores e neuromoduladores (10). Estudos de radiomarcagem mostraram alta densidade de receptores CB1 no hipocampo, amígdala e córtex cerebral, regiões cerebrais diretamente envolvidas com a regulação da ansiedade, evidenciando o papel modulador do sistema endocanabinoide no processamento do medo e ansiedade (11). Ambos, THC e CBD, exibem propriedades ansiolíticas e podem modular a ansiedade (11), porém, o CBD é considerado mais seguro por não produzir os efeitos psicotomiméticos típicos do THC (11-13).

Sabe-se que a fisiopatologia da ansiedade está fortemente ligada ao sistema endocanabinoide e, até o momento, nenhum dos fármacos ansiolíticos convencionais apresenta ação direta sobre esse sistema. Além disso, o cenário atual tem favorecido o uso de medicamentos à base da planta *Cannabis*, porém ainda há dúvidas a respeito da sua eficácia e ressalvas quanto à segurança, principalmente devido aos efeitos adversos. Pesquisas utilizando neuroimagem funcional indicaram propriedades ansiolíticas do CBD, associadas à sua ação em áreas límbicas e paralímbicas do cérebro (14). Em contrapartida, estudos indicam que a administração aguda do THC em doses baixas pode ser ansiolítica, enquanto doses altas produzem efeito ansiogênico (14). Em uma revisão sistemática e meta-análise, Black *et al.* (15) avaliaram a eficácia dos canabinoides no tratamento de transtornos mentais, incluindo os transtornos de ansiedade, em 17 estudos publicados entre 1980 e 2018. De um modo geral, foi demonstrado que os canabinoides promoveram uma pequena melhoria nos sintomas de ansiedade entre indivíduos com outras condições médicas quando comparado ao placebo com exceção em um único e pequeno estudo controlado por princípio ativo. Contudo, de acordo com os autores o nível de qualidade

das evidências da meta-análise foi considerado muito baixo. Especialmente, porque nenhum dos estudos analisados tinha participantes com diagnóstico primário de ansiedade. A maioria dos estudos incluiu participante com outros transtornos mentais ou esclerose múltipla. Ademais, os vieses também contribuíram para a classificação GRADE muito baixa, particularmente por conta da não inclusão de pelo menos três estudos cujos relatos eram incompletos (15).

Nesse sentido, o foco da presente revisão de escopo foram os estudos clínicos que investigaram os efeitos do uso de produtos à base de *Cannabis* em transtornos de ansiedade com diagnóstico clínico com base no manual para transtornos psiquiátricos (do inglês, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*, DSM-V) (3) ou no estado de ansiedade do indivíduo, buscando esclarecer os seguintes pontos: (a) o uso de substâncias canabinoides pode ser um recurso terapêutico eficaz para o tratamento de transtornos de ansiedade? (b) o uso de substâncias canabinoides tem impacto sobre a ansiedade de indivíduos hígidos? (c) o uso de substâncias canabinoides no tratamento de transtornos de ansiedade é seguro? Vale ressaltar que, nas edições mais recentes do DSM-V, o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) foi removido do capítulo “transtornos de ansiedade” e transferido para um novo capítulo chamado “transtornos relacionados ao trauma e ao estresse” (3). Por isso o TEPT não foi abordado na presente revisão.

2. Material e métodos

O processo de levantamento dos artigos de interesse foi feito através da base de dados Pubmed, inicialmente utilizando o descritor de entrada “MeSH” para direcionar os seguintes termos: (“Anxiety” OR “Anxiety Disorders” OR “Phobia, Social” OR “Panic Disorder” OR “Phobic Disorders”) AND (“Cannabis” OR “Cannabinoids” OR “Cannabidiol” OR “Medical Marijuana”). Com base nas combinações por pares dos descritores, incluindo apenas *clinical trials*, *randomized controled trial* e *free full text*, em todo o período até dezembro de 2022, foram encontrados 39 artigos, sendo 16 duplicados. Após esta primeira etapa, como a pesquisa por termos “MeSH” possui limitações, como um escopo restrito, falta de termos específicos, dependência da indexação dos artigos e complexidade na formulação da pesquisa, foram incluídas palavras-chave livres (selecionadas por uma especialista no tema), a saber: “*Anxiolytic*”, “*Generalized Anxiety Disorder*”, “*Social Anxiety Disorder*”, combinadas com “*Phytocannabinoid*”, “*Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC)*”, “*Cannabinoid-Based medicine*”, “*Full-Spectrum Cannabis Extract*”, “*Full-Spectrum Hemp Oil*”, além dos “MeSH” já descritos anteriormente, combinadas em pares, a fim de ampliar o escopo da pesquisa. Nessa segunda etapa, obteve-se 183 artigos, sendo 138 duplicados.

Os critérios de inclusão consistiram em artigos científicos disponíveis nos idiomas inglês e português, *clinical trials* (estudos clínicos, em português), *randomized controled trial* (estudos randomizados e controlados, em português) e *free full text* (texto gratuito, em português), publicados até dezembro de 2022. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados em outro idioma, não disponíveis para serem lidos na íntegra gratuitamente, bem como artigos científicos oriundos de pesquisas não clínicas ou randomizadas, aqueles sobre outras doenças ou transtornos, onde o transtorno de ansiedade não se tratava da doença primária ou se relacionava com o uso, abuso e dependência de substâncias. Os artigos repetidos e que não atenderam aos critérios foram excluídos, registrando-se o motivo de sua exclusão.

Em seguida, a triagem dos artigos levantados foi realizada por meio da leitura de seus resumos e, aqueles que satisfizeram os critérios mencionados, foram selecionados e

lidos integralmente. Dessa forma, 10 estudos foram selecionados. A partir dessa seleção, outros 4 artigos que são encontrados no Pubmed e estão dentro do escopo da pesquisa, mas não foram encontrados na nossa busca, foram acrescentados pela especialista, são eles: Colizzi *et al.* (16); Crippa *et al.* (17, 18) e Masataka *et al.* (19). As informações de cada artigo foram organizadas de maneira descritiva, constando dos seguintes dados: informações gerais (título, autor(es) e ano de publicação), objetivos, metodologia e avaliação dos estudos, informações sobre participantes (número de pacientes, placebo e grupo controle), informações sobre o composto utilizado (canabinoide de escolha, dosagem e posologia).

O mapeamento da literatura foi adaptado da metodologia padronizada PRISMA-ScR (do inglês “*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*”). O processo de seleção dos artigos está ilustrado no fluxograma abaixo (Figura 1).

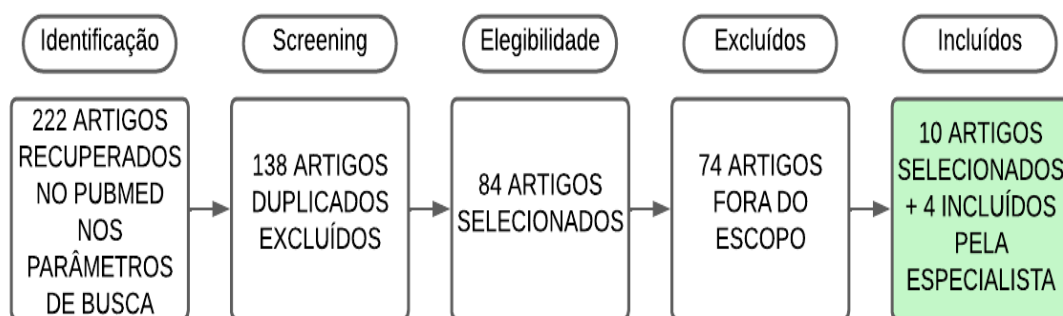


Figura 1: Fluxograma da seleção de fontes de evidência

3. Resultados

A categorização das fontes de evidência selecionadas para a revisão foi dividida em três agrupamentos distintos de acordo com o enfoque do estudo: (i) estudos que avaliaram os efeitos canabinoides em indivíduos com diagnóstico clínico de transtornos de ansiedade; (ii) estudos que investigaram os efeitos de canabinoides sobre o estado ou traço de ansiedade em indivíduos hígidos, sem diagnóstico de ansiedade; e (iii) estudos que analisam a ansiedade secundária induzida pela administração de canabinoides em voluntários saudáveis.

O primeiro grupo incluiu estudos onde foi investigado o possível efeito do tratamento com canabinoides em pacientes que apresentavam diagnóstico clínico para algum tipo de transtorno de ansiedade, sem apresentarem comorbidades com outros transtornos psiquiátricos ou outras doenças. O segundo grupo englobou estudos que exploraram o estado de ansiedade em indivíduos hígidos, submetidos a circunstâncias com potencial para induzir um estado de ansiedade. Já no terceiro grupo foram incluídos artigos que abordaram a ansiedade como uma consequência secundária do uso de *Cannabis* em contextos não controlados clinicamente.

3.1 Estudos que avaliaram o efeito do tratamento com canabinoides sobre a ansiedade em pacientes diagnosticados com transtornos de ansiedade sem comorbidades

Foram agrupados cinco estudos nessa categoria, conduzidos com pacientes diagnosticados com transtorno de ansiedade, os quais estão sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1 - Estudos que avaliaram os efeitos de canabinoides em indivíduos com diagnóstico clínico de transtorno de ansiedade

Autor	Objetivo	Metodologia	Amostra	Avaliação	Tratamento	Resultados
(20)	Análise de dose/resposta sobre uma variedade de efeitos, incluindo ansiolíticos.	Controlado por placebo	4 intra sujeitos	PDEH	Cápsula de THC sintético (4 ou 5 mg; 1 ou 2 mg) administrado em 3 doses mais 2 doses de placebo via oral com intervalo de uma semana	Não houve efeitos ansiolíticos significativos no fator médio de ansiedade PDEH
(18)	Investigar as bases neurofisiológicas dos efeitos do CBD em pacientes com TAS	Controlado e randomizado intrassujeitos	10 sujeitos	EVSH; RMf	Cápsula gelatinosa de CBD 400 mg administrada via oral em 2 doses, com intervalo de uma semana	↓ansiedade, os efeitos parecem relacionados às áreas límbicas e paralímbicas do cérebro.
(9)	Avaliar os efeitos subjetivos e fisiológicos do TSFP em pacientes com TAS	Desenho duplo-cego e randomizado	36 sujeitos (12 GE, 12 GC e 12 no GP)	EVSH; EAN; PA; FC e RCP.	Cápsula gelatinosa de CBD 600 mg via oral em dose única	↓ansiedade, do comprometimento cognitivo, do desconforto em desempenho de fala, e o alerta em discurso antecipatório.
(19)	Avaliou a eficácia do tratamento com óleo de cânhamo	Desenho duplo-cego	37 sujeitos (17 GP e 20 GP)	EASL; QANM	CBD 300 mg uma vez por dia durante 4 semanas	↓ansiedade
(22)	Avaliou se o uso de CBD melhoraria os efeitos da terapia da exposição nos pacientes refratários ao tratamento padrão	Desenho randomizado, duplo-cego, paralelo controlado por placebo.	80 sujeitos (39 GE e 41 no GCP)	QM; IAB e terapia de exposição.	Cápsula de CBD 300 mg via oral em 8 doses	Não alterou a eficácia de terapias de exposição.

Legenda: PDEH (Perfil dos Estados de Humor); TSFP (Teste de Simulação de Falar em Público); EVSH (Escala Visual Analógica de Humor); RMf (ressonância magnética funcional); TAS (transtorno de ansiedade social); EAN (Escala de Autoafirmação Negativa); PA (pressão arterial); FC (frequência cardíaca); RCP (resposta de condutância da pele); QM (Questionário do Medo); IAB (Inventário de Ansiedade); GE (grupo experimental); GC (grupo controle); GP (grupo placebo); GCP (grupo controle/placebo); EASL (Escala de Ansiedade Social de Liebowitz); QANM (Questionário de Avaliação Negativa do Medo). Fonte: elaborada pelos autores.

Glass *et al.* (20) avaliaram os efeitos da administração oral de nabilona, um análogo sintético do THC, em quatro indivíduos ansiosos, através da autoavaliação conhecida como perfil dos estados de humor (do inglês POMS - *Profile of Mood States*), além de medidas fisiológicas (frequência e batimentos cardíacos). Durante cada sessão o indivíduo recebia o esquema de tratamento e era submetido ao teste de autoavaliação subjetiva e à tarefa de esquivas inibitória por 6 horas. As avaliações do POMS eram feitas antes, durante e após as avaliações. Foi observada uma redução do nível de ansiedade apenas após a administração de doses baixas de nabilona (1 ou 2 mg). A nabilona não afetou o desempenho na tarefa de esquivas inibitória, porém os voluntários apresentaram efeitos adversos relevantes, como sedação, agitação, irritabilidade, náuseas, vômitos, sentimentos de irrealidade e mudanças perceptivas. Esses efeitos foram mais frequentes e pronunciados com o aumento da dose. A nabilona produziu efeitos adversos cardiovasculares sutis, exceto em doses elevadas (4-5 mg) onde causou hipotensão ortostática, tonturas e ataxia em vários indivíduos.

Bergamaschi *et al.* (9) utilizaram o teste de simulação da fala em público, onde os

indivíduos receberam uma única dose de CBD (600 mg via oral) ou placebo em participantes com transtorno de ansiedade social (TAS) e grupo controle. Foram aplicadas três escalas validadas para avaliar o nível de ansiedade e para detectar sintomas físicos, além de medidas fisiológicas tais como nível de condutância da pele, pressão arterial e frequência cardíaca. Esse estudo demonstrou que o pré-tratamento com CBD reduziu significativamente a ansiedade, o comprometimento cognitivo e o desconforto durante a fala, bem como diminuiu o alerta em seu discurso antecipatório em pacientes com TAS. Não foram detectadas diferenças nas medidas fisiológicas entre os grupos que receberam CBD ou placebo. Embora o autorrelato de sintomas somáticos tenha sido significativamente maior em pacientes com TAS que receberam placebo.

Em um estudo relacionado, Crippa et al. (18) investigaram as bases neurofisiológicas dos efeitos do CBD em 10 indivíduos (universitários) do sexo masculino, diagnosticados com TAS. Durante a realização da tomografia foi aplicada a escala visual analógica de humor. O procedimento de tomografia é considerado *per se* uma situação ansiogênica, o que permite avaliar os possíveis efeitos ansiolíticos do CBD sobre o fluxo sanguíneo cerebral regional em repouso e sobre as medidas subjetivas da escala de humor frente a uma situação ansiogênica. Os resultados demonstram que, em comparação com o placebo, uma única dose de CBD reduziu de maneira significativa o estado de ansiedade antes e após a situação ansiogênica (tomografia). A administração aguda de 400 mg de CBD facilitou a habituação da ansiedade antecipatória na fobia social. Sabe-se que tanto a ansiedade de evitação quanto a ansiedade antecipatória são consideradas características-chave no TAS e constituem alvos importantes para o manejo clínico desse transtorno (23). Além disso, esse estudo mostrou que o CBD reduziu a captação do ligante marcado no giro parahipocampal esquerdo, hipocampo e giro temporal inferior e um aumento da captação no giro cingulado posterior direito, sugerindo que os efeitos ansiolíticos do CBD parecem envolver regiões límbicas e paralímbicas do cérebro.

Masataka (19) avaliou a eficácia do tratamento com óleo de cânhamo - uma variedade de *Cannabis*, com teores muito baixos de THC – em 37 indivíduos de ambos os sexos com TAS e transtorno de personalidade evitativa, entre 18 a 19 anos. Os sintomas de TAS foram medidos no início e no final do período de tratamento utilizando diferentes escalas de ansiedade e medo. O estudo mostrou que o uso terapêutico do óleo de cânhamo contendo a dose diária de 300 mg de CBD durante quatro semanas diminuiu a ansiedade dos pacientes quando comparado ao grupo placebo.

Kwee et al., (22) realizaram um estudo multicêntrico na Holanda com 80 pacientes entre 18-65 anos de idade com transtorno do pânico, agorafobia ou TAS refratários ao tratamento convencional. O objetivo do estudo era avaliar se o CBD (300 mg) aumentaria a eficácia de terapias de exposição. As medidas de ansiedade e medo foram avaliadas no início do tratamento, durante as sessões e 3 a 6 meses depois do tratamento. Contrariamente à expectativa, o estudo indicou que a administração do CBD antes das sessões de terapia não produziu uma resposta precoce ao tratamento, a extensão do medo dentro da sessão ou o aprendizado da extensão, e bem como não melhorou o resultado do tratamento após a administração de CBD durante oito sessões.

3.2 Estudos que avaliaram o efeito do tratamento com canabinoides sobre o estado de ansiedade em voluntários hígidos

Foram agrupados nessa categoria quatro estudos conduzidos com indivíduos saudáveis em que se investigou o efeito da administração de canabinoides sobre o estado de ansiedade, os quais se encontram sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2 - Estudos que avaliaram os efeitos de canabinoides estado/traço de ansiedade em indivíduos hígidos

Autor	Objetivo	Metodologia	Amostra	Avaliação	Tratamento	Resultados
(17)	Investigou o mecanismo de ação de CBD no cérebro	Desenho duplo-cego cruzado	10 intra sujeitos	EVSH; RMf	Cápsula gelatinosa de CBD (400 mg) via oral em 2 doses com intervalo de uma semana	↓ansiedade subjetiva e aumentou a sedação
(14)	Investigou as bases neurofisiológicas dos efeitos do THC e do CBD na ansiedade utilizando RMf	Desenho duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	15 intra sujeitos	RMf; AED, EVSH, IDATE-S; IDATE-B, EAI; ESNP	Cápsula gelatinosa de THC (10 mg) ou CBD (600 mg) via oral administrada em 3 doses com intervalo de um mês	CBD ↓ansiedade e THC ↑ansiedade
(25)	Avaliou se a administração de um agonista CB1 exógeno aumentaria a memória e a manutenção da extinção do medo	Desenho randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	29 sujeitos (14 GE e 15 GCP)	EC; RCP	Cápsula de THC (7,5 mg) via oral administrado em 3 doses em dias consecutivos	THC facilita a extinção do medo condicionado
(24)	Examinou os efeitos comportamentais e neurais de CBD em comparação com placebo em métricas emocionais	Desenho randomizado duplo-cego, controlado por placebo	24 sujeitos (12 GE e 12 GCP)	EAV, tarefa de classificação facial; tarefa aritmética mental, FC; PA; RMf	Cápsula de CBD (600 mg) via oral administrado em 2 doses com intervalo de uma semana	Não alterou as medidas de ansiedade

Legenda: EVSH (Escala Visual Analógica de Humor); RMf (ressonância magnética funcional); PA (pressão arterial); FC (frequência cardíaca); RCP (resposta de condutância da pele); EC (estímulos condicionados) EAV (Escala Analógica Visual); AED (atividade eletrodérmica); IDATE-S (Inventário de Ansiedade Traço-estado); IDATE-B (Inventário de Ansiedade Traço-Estado); ESNP (Escala de Síndrome Negativa e Positiva); EAI (Escala Analógica de Intoxicação); GE (grupo experimental); GCP (grupo controle/placebo). Fonte: elaborada pelos autores.

Bloomfield et al. (24) examinaram os efeitos agudos da administração de uma dose única de CBD (600 mg) em indivíduos saudáveis sobre o processamento emocional e medidas cognitivas (avaliação emocional) durante ressonância magnética funcional, bem como sobre a resposta subjetiva à ansiedade induzida experimentalmente em uma amostra de 24 indivíduos não ansiosos, de ambos os sexos, entre 18 e 70 anos de idade. Cada sessão consistiu em uma bateria de procedimentos e medidas, tais como medidas fisiológicas (pressão arterial e frequência cardíaca) e subjetivas de humor; ressonância magnética funcional, coleta de sangue e realização das tarefas comportamentais (i.e. aritmética mental). O estudo demonstrou que o CBD não alterou as medidas relacionadas à ansiedade, tampouco modulou os correlatos neurais ou comportamentais do processamento emocional, e não teve efeito nas respostas subjetivas e cardiovasculares ao estresse induzido experimentalmente.

Por outro lado, Crippa et al. (17) investigaram as possíveis regiões encefálicas envolvidas nos efeitos ansiolíticos subjetivos do CBD em uma amostra de 10 pacientes hígidos através da medida do fluxo sanguíneo cerebral regional por cintilografia de perfusão cerebral. Cada sujeito foi avaliado em duas ocasiões diferentes, com intervalo de 1 semana. Na primeira sessão, os indivíduos receberam uma dose única de CBD (400 mg) ou placebo por via oral. A aquisição da neuroimagem pela tomografia foi realizada

após o tratamento e a escala analógica de humor foi aplicada em diferentes momentos antes, durante e após o tratamento. Ao contrário do estudo de Bloomfield et al. (24), este estudo encontrou uma significativa redução na ansiedade subjetiva e um aumento na sedação mental após a administração do CBD, sugerindo que as possíveis ações do CBD sob o estado de ansiedade em indivíduos saudáveis parecem ser mediadas por mudanças nas atividades em regiões límbicas e paralímbicas do encéfalo, as quais têm sido implicadas na fisiopatologia da ansiedade.

Fusar-Poli et al. (14) observaram os efeitos neurofisiológicos dos principais fitocannabinoides, THC e CBD, sobre a função cerebral durante o processamento emocional de 15 sujeitos do sexo masculino, saudáveis e que usaram maconha até 15 vezes ao longo da vida. Os participantes foram estudados em 3 ocasiões separadas por meio da ressonância magnética funcional associada ao paradigma de imagem de rostos que implicitamente provocaram diferentes níveis de ansiedade. Cada sessão de digitalização foi precedida pela ingestão de 10 mg de THC, 600 mg de CBD ou placebo. As medidas de desfecho foram (i) a ativação cerebral regional, condutância da pele e (iii) avaliações objetivas e subjetivas de ansiedade. A ressonância magnética e a atividade eletrodérmica foram coletadas entre 1 e 2 horas após a administração do medicamento. Enquanto as avaliações psicopatológicas ocorreram periodicamente ao longo dos experimentos por meio de diferentes escalas. O estudo mostrou que o THC aumentou a ansiedade, os níveis de intoxicação, sedação e sintomas de psicose. Em contrapartida, foi observada uma tendência de redução da ansiedade após a administração do CBD. O número das flutuações da resposta de condutância da pele durante o processamento de rostos de medo aumentou após a administração do THC, mas diminuiu após a administração de CBD. O CBD atenuou o nível de oxigenação do sangue na amígdala e nas regiões anterior e posterior do córtex cingulado, quando os indivíduos avaliavam os rostos intensamente amedrontados. Os autores sugerem que as ações do CBD sobre as regiões límbicas e paralímbicas podem contribuir para sua capacidade de reduzir a excitação autonômica e a ansiedade subjetiva, enquanto os efeitos ansiogênicos do THC parecem envolver outras regiões do cérebro. Nenhum evento adverso grave ocorreu durante o estudo, com exceção de três indivíduos que apresentaram reação psicótica e manifestação clínica após a administração de THC e foram excluídos por não conseguirem realizar os testes.

Rabinak et al. (25) conduziram um estudo em 29 indivíduos saudáveis, de ambos os sexos, entre 21 e 45 anos de idade, combinando um clássico paradigma de extinção do medo aprendido através de condicionamento pavloviano e o registro simultâneo da resposta de condutância da pele após um desafio farmacológico agudo com dronabinol oral (THC sintético) ou placebo, 2 horas antes do aprendizado da extinção. O procedimento de aquisição e extinção do condicionamento aversivo ocorreu durante 3 dias consecutivos. Em comparação com os indivíduos que receberam placebo, os que receberam dronabinol mostraram baixa resposta de condutância da pele para um estímulo condicionado previamente extinto quando a retenção da memória foi testada 24 h após a extinção do aprendizado. Os autores sugerem que o THC sintético impediu a recuperação do medo aprendido e facilitou a extinção do aprendizado associativo aversivo.

3.3 Estudos que avaliaram a ansiedade secundária ao uso de medicamentos à base de *Cannabis* ou canabinoides isolados em voluntários hígidos.

Foram agrupados nessa categoria cinco estudos em que se investigou ansiedade secundária ao uso da *Cannabis* em indivíduos saudáveis e/ou usuários de *Cannabis*, excluindo aqueles com condições médicas pré-existentes. Esses estudos encontram-se sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3 - Estudos que avaliaram a ansiedade induzida pela administração de canabinoides em voluntários hígidos

Autor	Objetivo	Metodologia	Amostragem	Avaliação	Tratamento	Resultados
(26)	Verificou se o CBD reduz a ansiedade provocada pelo THC e qual o mecanismo envolvido	Desenho duplo-cego	8 intra sujeitos	IDATE-S; ECPD; EVSH; ESC; FC	Solução de THC (0,5mg/kg) ou CBD (1mg/kg) ou THC com CBD administradas via oral em 5 doses com uma semana de intervalo	CBD suprimiu a ansiedade provocada pelo THC
(27)	Avaliou os efeitos fisiológicos e subjetivos após a administração controlada de Sativex e THC	Desenho randomizado e controlado	9 intra sujeitos	EAV; ECPD; IDATE-S; RMf; PA; FC	THC (5 ou 15 mg) por via oral, Sativex (5,4 mg THC e 5 mg de CBD ou 16,2 mg de THC e 15 mg de CBD) sublingual em 5 doses com intervalo mínimo de 5 dias	Não houve uma redução nas pontuações na escala de ansiedade após nenhuma das doses de Sativex.
(16)	Investigou os efeitos agudos do THC na saliência atencional e no processamento emocional e seus substratos neurofisiológicos	Desenho randomizado e controlado	36 sujeitos (não usuários, n=12 versus usuários, n=12; 12 GC)	ESNP; IDATE-S; EVSH; EAI; RMf	Cápsula gelatinosa de THC 10 mg administrado por via oral em 2 doses com intervalo mínimo de um mês	A administração aguda do THC promoveu um aumento significativo na ansiedade e não houve diferença nos sintomas de ansiedade ou sedação entre os grupos
(9)	Examinou os efeitos comportamentais e neurais de CBD em comparação com placebo em métricas emocionais	Desenho randomizado duplo-cego, controlado por placebo	24 sujeitos (12 GE e 12 GCP)	EAV, tarefa de classificação facial; tarefa aritmética mental, FC; PA; RMf	Cápsula opaca de CBD (600 mg) via oral administrado em 2 doses com intervalo de uma semana	Não teve nenhum efeito nas medidas relacionadas à ansiedade
(28)	Examinou se a ansiedade após doses únicas vaporizadas de canabinoides pode ser explicada pelos níveis de estado e traço de ansiedade no início do estudo	Desenho randomizado controlado por placebo	26 intra sujeitos	IDATE-B; EST; IDATE-S; EAV	Administração de THC (3,75 mg) ou CBD (13,75 mg) ou THC e CBD vaporizado em 4 doses com intervalo de uma semana	Forte correlação negativa entre a ansiedade induzida por THC e a redução dos sintomas de ansiedade pela coadministração de CBD. Cannabis equivalente a THC/CBD induz menos estado de ansiedade do que Cannabis THC dominante
(30)	Avaliar se a expectativa do CBD sozinha pode influenciar o estresse, humor e a ansiedade	Desenho cruzado randomizado	43 sujeitos	ECN; IDATE-S, FC; FCv	Óleo de semente de cânhamo sem CBD sublingual administrado em 2 doses com intervalo de uma semana a um mês	Pacientes que acreditavam no efeito ansiolítico de CBD apresentaram menos ansiedade, apesar de não terem sido expostos ao CBD

Legenda: EVSH (Escala Visual Analógica de Humor); ESC (Escala de Sintomas Corporais); RMf (ressonância magnética funcional); ECPD (Escala de Inventário do Centro de Pesquisa de Dependência); PA (pressão arterial); FC (frequência cardíaca); FCv (variação da frequência cardíaca); ECN (Escala de Classificação Numérica); EAV (Escala Analógica Visual); IDATE-S (Inventário de Ansiedade Traço-estado); IDATE-B (Inventário de Ansiedade Traço-Estado); ESNP (Escala de Síndrome Negativa e Positiva); EAI (Escala Analógica de Intoxicação); GC (grupo controle). Fonte: elaborada pelos autores.

Zuardi et al. (26) investigaram o efeito do CBD sobre a ansiedade induzida pela administração de THC em oito voluntários hígidos, os quais receberam, em cada sessão, um dos seguintes tratamentos: 0,5 mg/kg de THC, 1 mg/kg de CBD, uma mistura contendo 0,5 mg/kg de THC e 1 mg/kg de CBD, placebo e Diazepam (10 mg) como controle. Os voluntários foram submetidos a quatro escalas de autoavaliação de ansiedade, humor, intoxicação e de sintomas corporais (29). O estudo demonstrou que após a administração do THC os voluntários apresentaram um aumento significativo no nível de ansiedade. O CBD inibiu a ansiedade induzida pelo THC, este efeito supressor se estendeu a outras manifestações subjetivas induzidas pelo THC, mas não afetou os efeitos cardiovasculares produzidos pelo THC.

O estudo de Karschner et al. (27), avaliou os efeitos subjetivos e fisiológicos, incluindo a ansiedade, após administração do spray Sativex (Mevatyl®), e do THC oral ou placebo de maneira aleatória em nove voluntários entre 18 e 45 anos de idade, fumantes de maconha. Os participantes foram treinados em tarefas neurocognitivas em um aparelho simulado de ressonância magnética funcional antes da primeira sessão. Após o tratamento, os participantes eram submetidos a testes neurocognitivos (inventários e escalas) dentro do aparelho de ressonância (considerado um ambiente claustrofóbico). Cada participante recebeu 5 diferentes tratamentos, com intervalo de pelo menos 5 dias, em ordem aleatória: (i) 5 mg de THC oral e seis aplicações de spray-placebo; (ii) 15 mg de THC oral e seis aplicações de spray-placebo; (iii) placebo oral mais duas aplicações de Sativex (5,4 mg de THC e 5,0 mg de CBD) e quatro aplicações de spray-placebo e (iv) placebo oral mais seis aplicações de Sativex (16,2 mg de THC e 15,0 mg de CBD) e (v) placebo oral e seis atuações de spray-placebo. Não foi observada uma redução da ansiedade após a administração do Sativex, diferentemente do estudo anterior que havia demonstrado uma redução da ansiedade após a coadministração de CBD e THC na proporção de 2:1 ou 1:1 (26). Em doses terapêuticas, não houve alteração substancial dos efeitos (subjetivos e fisiológicos) do THC pelo CBD. Além disso, o CBD não diminuiu os “efeitos benéficos do THC”, mas parece ter atenuado a sensação “euforizante”, a qual foi significativamente maior, em relação ao placebo, após a administração de 15 mg de THC, mas não após a dose alta de Sativex.

Colizzi et al. (16) avaliaram o efeito de uma dose desafio aguda de THC, sobre a saliência atencional e processamento emocional em participantes do sexo masculino saudáveis categorizados como usuários ou não de *Cannabis*. A pesquisa investigou os fundamentos neurofisiológicos envolvidos nos efeitos ansiogênicos e psicotomiméticos induzidos pela administração oral e aguda de THC (10 mg) em função da exposição prévia à *Cannabis*. Os 36 participantes foram divididos em dois *tercis* extremos em termos de padrão de uso de *Cannabis* na vida, o *tercil* inferior usou até cinco vezes na vida e foi categorizado como não usuário, enquanto o *tercil* superior fumou em média 24,5 vezes na vida. A administração aguda do THC aumentou a ansiedade, bem como dos sintomas psicóticos. No entanto, não houve diferença significativa nos sintomas de ansiedade ou sedação induzidos pelo THC entre os grupos. O estudo também sugeriu que mesmo o uso esporádico de *Cannabis* pode estar associado a disfunção neurofisiológica residual em áreas cerebrais relevantes para o processamento de atenção e medo. Usuários moderados apresentaram respostas atenuadas aos efeitos neurocomportamentais agudos. Além disso, foi observado que quanto maior a exposição prévia à *Cannabis*, maior a tolerância ao efeito agudo do THC, sendo que, em usuários modestos, a tolerância aos efeitos do THC persiste mesmo após um período de abstinência. Por fim, os efeitos sintomáticos, comportamentais e neurofisiológicos agudos do THC foram mais marcantes em pessoas que nunca usaram *Cannabis*.

Hutten et al. (28) examinaram se a ansiedade após doses únicas de THC, CBD em

doses equivalentes de THC e CBD vaporizados poderia ser explicada pelos níveis de estado e traço de ansiedade dos indivíduos antes do início do estudo. O estudo contou 26 participantes saudáveis usuários recreacionais de *Cannabis* que usaram (i) *Cannabis* vaporizada com predomínio de THC (13,75 mg); (ii) predomínio de CBD (13,75); (iii) com quantidade equivalente (13,75 mg THC e de CBD) ou (iv) *Cannabis* placebo. A ansiedade foi medida pelo Inventário de Ansiedade Traço-Estado (51), por uma escala analógica visual e, objetivamente, pelo desempenho na tarefa computadorizada emocional de Stroop (29). A vaporização da *Cannabis* com predomínio de THC e a equivalente em THC/CBD, aumentaram significativamente o estado de ansiedade comparado com o placebo. O estado de ansiedade após a vaporização da *Cannabis* equivalente em THC/CBD foi significativamente menor do que após o uso daquela predominante em THC. Isso sugere que a ansiedade induzida pelo THC foi independente da ansiedade no início do estudo. Quando a ansiedade inicial era baixa, o CBD neutralizou completamente a ansiedade induzida pelo THC. No entanto, quando a ansiedade inicial era alta, o CBD não neutralizou a ansiedade induzida pelo THC. Nenhum dos tratamentos alterou o desempenho na tarefa emocional de Stroop.

Em contraste com as outras pesquisas, Spinella *et al.* (30) investigaram se a simples expectativa do CBD poderia ter um impacto sobre a ansiedade, o estresse e o humor de indivíduos saudáveis. O estudo utilizou óleo de semente de cânhamo sem CBD, administrado por via sublingual, em uma amostra de 43 indivíduos saudáveis de idade igual ou superior a 19 anos com alguma experiência prévia igual ou superior à 1 uso na vida), critério adotado na tentativa de padronizar as expectativas. O estudo utilizou o Teste de Estresse Agudo de Maastricht (31) para a indução do estresse e estado ansioso. Os estados subjetivos foram aferidos em três momentos distintos (no estado basal, após 90 min da administração do óleo e após o teste de estresse) utilizando diferentes escalas para avaliar os efeitos subjetivos e fisiológicos. Os resultados apontaram que os participantes com crenças pré-existentes mais fortes a respeito dos efeitos ansiolíticos do CBD apresentaram significativamente menos ansiedade quando levados a acreditar que estavam recebendo óleo de CBD em detrimento do óleo sem o referido canabinoide. Como o efeito placebo foi observado para o CBD, isso sugere que esse fitocanabinoide pode interferir na expectativa de atenuar as respostas relacionadas ao estresse e à ansiedade, o que implica na necessidade de se conduzir estudos com placebo totalmente balanceados.

4. Discussão

De um modo geral os estudos selecionados sugerem que o uso de canabinoides derivados ou não da *Cannabis* podem causar diversos impactos no sistema nervoso central, particularmente, sobre os estados de ansiedade e de humor, podendo produzir efeitos tanto ansiolíticos quanto ansiogênicos, a depender da substância (CBD, THC ou combinação desses agentes), da dosagem, dos sujeitos e do desenho experimental do estudo. Os estudos analisados nesta revisão utilizaram majoritariamente escalas validadas para avaliar sintomas subjetivos, com destaque para o Inventário de Ansiedade Traço-estado (32), especialmente nas pesquisas que exploram a ansiedade de maneira secundária. A análise dos estudos clínicos revelou que os compostos majoritários da *Cannabis*, THC e CBD, parecem ter efeitos distintos sobre a ansiedade. O CBD isolado promove efeitos ansiolíticos mais consistentes do que sedativos quando comparados ao THC, tanto em indivíduos com diagnóstico clínico de transtornos de ansiedade e, bem como em indivíduos hígidos sem diagnóstico clínico de ansiedade colocado em situações ansiogênicas. Além disso, a maioria dos estudos investigou os

efeitos do CBD sobre a ansiedade de maneira aguda (33,34).

O THC administrado em baixas doses apresentou efeitos ansiolíticos (20) e facilitou a extinção do medo condicionado em humanos (25), por outro lado, em doses mais elevadas foi associado a um aumento na ansiedade (14, 26, 28). O CBD parece mitigar os efeitos ansiogênicos do THC (26, 28, 35), a exemplo do que tem sido relatado com outros efeitos indesejados do THC (36, 37). Os efeitos ansiolíticos do CBD parecem estar associados à modulação da atividade em regiões límbicas e paralímbicas do cérebro (18,21).

Em relação aos efeitos dos canabinoides sobre o estado de ansiedade de indivíduos hígidos, os resultados são menos conclusivos. Alguns estudos indicam que o CBD pode ter um efeito ansiolítico, porém esse efeito não foi observado no estudo de Bloomfield et al. (24). Enquanto Fusar-Poli et al. (14) relataram efeitos ansiolíticos do CBD, Bloomfield e coautores não encontraram afeto de maneira significativa as medidas de ansiedade ou o processamento emocional em voluntários hígidos, submetidos a metodologia de estudo semelhante a do primeiro estudo. A discrepância entre esses dois estudos pode estar relacionada com as diferentes formulações farmacêuticas diferentes, ou ainda com as diferenças da população utilizada ou com os desenhos experimentais dos estudos.

Evidências sugerem que as respostas ao placebo podem ser responsáveis por uma parte significativa da resposta terapêutica a medicamentos. A expectativa de receber o CBD foi associada a um aumento da sedação e alteração de variação da frequência cardíaca acompanhada de um aumento na regulação do estresse antecipatório no estudo de Spinella et al. (30). De um modo geral, esse estudo (30) reflete a complexidade de se investigar os efeitos farmacológicos promovidos pelos compostos canabinoides através da avaliação de alterações emocionais e/ou cognitivas utilizando escalas validadas ou instrumentos psicométricos. Embora ensaios clínicos conduzidos com grupos fármaco *versus* placebo possam, em parte, controlar alguns possíveis vieses, não é possível discriminar completamente o efeito placebo (expectativa do alívio dos sintomas pelo tratamento) dos efeitos farmacológicos de uma substância (38, 39).

No geral, os estudos avaliados apresentam dois perfis de análise intersujeitos e intra-sujeitos. Nos estudos de comparação intra-sujeito, cada indivíduo serve como seu próprio controle, o que pode ser considerado um ponto fraco no desenho experimental, principalmente quando a amostra é pequena e homogênea. Nesse contexto, se considerarmos o tipo de desenho experimental de comparação entre os sujeitos seria crucial para minimizar os possíveis vieses das pesquisas com escalas psicométricas (40).

A maioria dos estudos analisados os avaliou os efeitos da intervenção farmacológica aguda ou esporadicamente. Apenas um estudo (19) investigou os efeitos da exposição repetida (1 vez ao dia por 4 semanas) sobre a ansiedade dos pacientes. Nesse sentido, não é possível inferir a respeito da tolerância, tolerabilidade ou sobre a manifestação de efeitos adversos pelo uso repetido. Ademais, nenhum deles comparou o efeito dos agentes canabinoides concomitante ao ansiolítico convencionalmente utilizado na clínica. Poucos estudos utilizaram estratégias validadas para mensurar os possíveis efeitos adversos dos canabinoides. Sendo que em sete estudos sequer mencionaram possíveis eventos adversos dos participantes. Tendo em vista que o análogo sintético do THC, a nabilona, produziu desde manifestações cardiovasculares sutis, até hipotensão ortostática, tonturas e ataxia dependendo da dose. Além disso, o THC também pode produzir efeitos indesejados relevantes do ponto de vista clínico, seria importante mensurar essa questão nos estudos futuros.

Os estudos incluídos na revisão administraram os canabinoides, majoritariamente, por via oral, via de administração conhecida por ter sua biodisponibilidade afetada por

diversos fatores (41). Ainda em relação ao desenho experimental, em geral o perfil das amostras foi pequeno, não muito heterogêneo, sem controle de dados sociodemográficos e representatividade de ambos os sexos. Desse modo, são necessários estudos randomizados, multicêntricos, controlados por placebo e/ou padrão ouro com pacientes com diagnóstico primário para diferentes categorias de transtornos de ansiedade. Vale ressaltar que a maioria dos estudos era focada apenas no transtorno de ansiedade social, e uma escassez de estudos que abrangessem outros transtornos de ansiedade (e.g. agorafobia, ansiedade generalizada).

Ademais, identificou-se uma lacuna nos estudos referente à segurança, notando um déficit na caracterização de possíveis efeitos adversos, principalmente, em se tratando de formulações que contém THC. Sete estudos sequer relataram a presença de efeitos adversos. A presente revisão apresenta algumas limitações, uma vez que o levantamento dos artigos foi realizado com base em apenas uma base de dados, além da dificuldade de acesso a alguns artigos que não estavam disponíveis para leitura na integral de maneira gratuita.

5. Considerações finais

A presente revisão evidencia que o uso de substâncias canabinoides, particularmente o CBD, pode ser um recurso terapêutico para o tratamento da ansiedade. Os estudos analisados sugerem que o CBD isolado exerce efeitos ansiolíticos mais consistentes, especificamente, quando comparado ao THC, que dependendo da dose, pode aumentar a ansiedade. Além disso, a padronização das formulações farmacêuticas à base de canabinoides é essencial para garantir o efeito terapêutico desejado, questões que são rigorosamente controladas nos estudos clínicos.

Quanto à segurança do uso de substâncias canabinoides no tratamento de transtornos de ansiedade, os dados ainda são limitados. O CBD parece ser bem tolerado, enquanto a tolerabilidade do THC, especialmente, em doses altas, é questionável, devido ao seu potencial para aumentar a ansiedade. Além disso, muitos estudos não relataram adequadamente os efeitos adversos dos participantes decorrentes do tratamento com canabinoides. A análise dos estudos também revelou que a maioria utilizou administrações agudas ou esporádicas dos canabinoides, com poucos estudos avaliando o uso contínuo, o que limita a compreensão dos efeitos em longo prazo. Portanto, há uma necessidade urgente de estudos mais robustos e bem controlados que abordem a segurança, especialmente das formulações que contenham o THC, e investiguem potenciais efeitos adversos e tolerabilidade em longo prazo.

Por fim, esta revisão propicia uma perspectiva abrangente da literatura existente, apresentando evidências clínicas que indicam que compostos canabinoides apresentam propriedades ansiolíticas relevantes e realçando os potenciais desafios da pesquisa para os estudos futuros. Certamente, são necessários estudos clínicos abrangendo outros transtornos de ansiedade (i.e. ansiedade generalizada), multicêntricos (em diferentes países, populações e culturas diversas), com amostragem mais heterogênea em termos de sexo, idade entre outros aspectos e com rigor científico para caracterizar a prova de conceito de eficácia e segurança do uso medicinal dos canabinoides no tratamento de transtornos de ansiedade, os quais deveriam ser conduzidos em um período de tratamento e de seguimento maiores, a fim de verificar as possíveis recidivas ou abandono do tratamento.

6. Conflito de interesses

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses

7. Referências

1. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurociências desvendando o sistema nervoso. Porto Alegre Artmed; 2002.
2. Spielberger CD. Theory and research on anxiety. Anxiety and behavior. New York: Academic press. 1966.
3. American Psychiatric Association. DSM-5. Artmed Editora; 2014. American Psychiatric Association. What Are Anxiety Disorders? [Internet]. Psychiatry.org. American Psychiatric Association; 2023. Disponível em: <https://www.psychiatry.org/patients-families/anxiety-disorders/what-are-anxiety-disorders>
4. Andreatini R, Boerngen-Lacerda R, Zorzetto Filho D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2001; 23(4): 233–42.
5. Maron E, Nutt D. Biological markers of generalized anxiety disorder. Generalized Anxiety Disorders. 2017; 19(2): 147–58.
6. Stern CAJ, de Carvalho CR, Bertoglio LJ, Takahashi RN. Effects of Cannabinoid Drugs on Aversive or Rewarding Drug-Associated Memory Extinction and Reconsolidation. Neuroscience. 2018; 370:62-80.
7. Bitencourt RM, Pamplona FA, Takahashi RN. Facilitation of contextual fear memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. European Neuropsychopharmacology. 2008; 18(12): 849–59.
8. Cloitre M. Effective psychotherapies for posttraumatic stress disorder: a review and critique. CNS spectrums. 2009; 14(1): 32–43.
9. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, et al. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia patients. Neuropsychopharmacology. 2011; 36(6): 1219–26.
10. Di Marzo V, Bifulco M, Petrocellis LD. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. Nature Reviews Drug Discovery. 2004; 3(9): 771–84.
11. Petrie GN, Nastase AS, Aukema RJ, Hill MN. Endocannabinoids, cannabinoids and the regulation of anxiety. Neuropharmacology. 2021; 195:108626.
12. Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2006; 39(4): 421–9.
13. Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2006; 39(4): 421–9.
14. Fusar-Poli P, Allen P, Bhattacharyya S, et al. Modulation of effective connectivity during emotional processing by Delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. The international journal of neuropsychopharmacology. 2010; 13(4), 421–432.

15. Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, Farrell M, Degenhardt L. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(12):995-1010. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2020 Jan;7(1):e3.
16. Colizzi M, McGuire P, Giampietro V, et al. Previous cannabis exposure modulates the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on attentional salience and fear processing. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2018; 26(6): 582–98.
17. Crippa JA de S, Zuardi AW, Garrido GEJ, et al. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(2): 417–26.
18. Crippa JAS, Derenusson GN, Ferrari TB, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2011; 25(1): 121–30.
19. Masataka N. Anxiolytic effects of repeated cannabidiol treatment in teenagers with social anxiety disorders. *Frontiers in Psychology*. 2019; 10: 2466.
20. Glass RM, Uhlenhuth EH, Hartel FW, et al. A single dose study of nabilone, a synthetic cannabinoid. *Psychopharmacology*. 1980; 71(2): 137–42.
21. Das RK, Kamboj SK, Ramadas M, et al. Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. *Psychopharmacology*. 2013; 226(4): 781–92.
22. Kwee CM, Baas JM, van der Flier FE, et al. Cannabidiol enhancement of exposure therapy in treatment refractory patients with social anxiety disorder and panic disorder with agoraphobia: A randomised controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2022; 59: 58–67.
23. Dunsmoor JE, Bandettini PA, Knight DC. Neural correlates of unconditioned response diminution during Pavlovian conditioning. *Neuroimage*. 2008; 40(2): 811-817.
24. Bloomfield MAP, Yamamori Y, Hindocha C, et al. The acute effects of cannabidiol on emotional processing and anxiety: a neurocognitive imaging study. *Psychopharmacology*. 2022; 239(5): 1539–49.
25. Rabinak CA, Angstadt M, Sripada CS, et al. Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans. *Neuropharmacology*. 2013; 64:396–402.
26. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *Journal of Psychopharmacology*. 1993; 7(1): 82–8.
27. Karschner EL, Darwin WD, McMahon RP, et al. Subjective and physiological effects after controlled sativex and oral THC administration. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 89(3): 400–7.
28. Hutten NRPW, Arkell TR, Vinckenbosch F, et al. Cannabis containing equivalent concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) induces less state anxiety than THC-dominant cannabis. *Psychopharmacology*. 2022; 239(11): 3731–41.
29. Richards A, French CC, Johnson W, et al. Effects of mood manipulation and anxiety on performance of an emotional Stroop task. *British Journal of Psychology*. 1992; 83(4):479–91.

30. Spinella TC, Stewart SH, Naugler J, et al. Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study. *Psychopharmacology*. 2021; 238(7): 1965–77.
31. Smeets T, Cornelisse S, Quaedflieg CWEM, et al. Introducing the Maastricht Acute Stress Test (MAST): A quick and non-invasive approach to elicit robust autonomic and glucocorticoid stress responses. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 3(12): 1998–2008.
32. Spielberger CD. Manual for the state-trait inventory STAI (form Y). Mind Garden, Palo Alto, CA, USA, 1983.
33. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015; 12(4): 825–36.
34. Narayan AJ, Downey LA, Manning B, Hayley AC. Cannabinoid treatments for anxiety: A systematic review and consideration of the impact of sleep disturbance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022; 143:104941.
35. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982; 76(3):245-5.
36. Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP, Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected]. *Br J Psychiatry*. 2010; 197(4): 285-90. Errata em: *Br J Psychiatry*. 2010; 197:416.
37. Schubart CD, Sommer IE, van Gastel WA, Goetgebuer RL, Kahn RS, Boks MP. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res*. 2011; 130(1-3): 216-21.
38. Wampold BE, Minami T, Tierney SC, et al. The placebo is powerful: Estimating placebo effects in medicine and psychotherapy from randomized clinical trials. *Journal of Clinical Psychology*. 2005; 61(7): 835–54.
39. Lund K, Vase L, Petersen GL, Jensen TS, Finnerup NB. Randomised Controlled Trials May Underestimate Drug Effects: Balanced Placebo Trial Design. Sumitani M, editor. *PLoS ONE*. 2014; 9(1): e84104.
40. Huang G, Zhao Z, Zhang S, et al. Discrepancy between inter- and intra-subject variability in EEG-based motor imagery brain-computer interface: Evidence from multiple perspectives. *Frontiers in Neuroscience*. 2023; 17:1122661.
41. Morais JAG. Regulatory requirements for bioavailability studies of new active substances. Disponível em: Blume HH, Midha KK. *Bio-International 2: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies; international conference of F.I.P.* Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1995. p. 171- 179.