



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA**

ANNA FLÁVIA BEZERRA PENHA

**ANÁLISE DA EFETIVIDADE DOS CANABINOIDES PARA O
TRATAMENTO DO ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO, TRASTORNO DO
PÂNICO, TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA, TRANSTORNO
DA ANSIEDADE SOCIAL E FOBIAS ESPECÍFICAS EM ADULTOS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

**Barreiras-BA
2023**

ANNA FLÁVIA BEZERRA PENHA

**ANÁLISE DA EFETIVIDADE DOS CANABINOIDES PARA O
TRATAMENTO DO ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO, TRASTORNO DO
PÂNICO, TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA, TRANSTORNO
DA ANSIEDADE SOCIAL E FOBIAS ESPECÍFICAS EM ADULTOS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Monografia apresentada à Universidade Federal do
Oeste da Bahia como requisito para encerramento da
matéria Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientador: Prof. Gustavo Roberto Villas Boas

Barreiras-Ba

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

P399 Penha, Anna Flávia Bezerra.

Análise da efetividade dos canabinóides para o tratamento do estresse pós-traumático, transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social e fobias específicas em adultos: uma revisão sistemática com meta-análise. / Anna Flávia Bezerra Penha – 2023.

77f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Roberto Villas Boas.

Monografia (Graduação) – Bacharelado em Farmácia. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2023.

1. Processos neurobiológicos. 2. Farmacologia. 3. Canabinoides. I. Villas Boas, Gustavo Roberto. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia – Centro Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 615.7827

Anna Flávia Bezerra Penha

**ANÁLISE DA EFETIVIDADE DOS CANABINOIDES PARA O
TRATAMENTO DO ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO, TRASTORNO DO
PÂNICO, TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA, TRANSTORNO
DA ANSIEDADE SOCIAL E FOBIAS ESPECÍFICAS EM ADULTOS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Monografia apresentada à Universidade Federal do
Oeste da Bahia como requisito para encerramento da
matéria Trabalho de Conclusão de Curso.

Aprovado em: 21 / 07 / 2023

Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente
 **Gustavo Roberto Villas Boas**
Data: 25/07/2023 06:31:29-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Gustavo Roberto Villas Boas

Professor Orientador

Documento assinado digitalmente
 **MARCUS VINICIUS GONZAGA SILVA**
Data: 25/07/2023 06:21:09-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Marcus Vinicius Gonzaga Silva

Avaliador

Documento assinado digitalmente
 **PABLINNY MOREIRA GALDINO DE CARVALHO**
Data: 24/07/2023 19:10:52-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Pablinny Moreira Galdino de Carvalho

Avaliador

Dedico este trabalho a meus pais, Maria Valneir e Francisco Barreto.

AGRADECIMENTOS

Expresso minha profunda gratidão a Deus por conceder-me força, sabedoria e persistência, permitindo-me concluir este trabalho de conclusão de curso, o qual marca o término de uma jornada repleta de desafios, aprendizados e conquistas.

Não posso deixar de agradecer aos meus pais por todo o apoio e pela oportunidade de dedicar-me integralmente aos meus estudos. Eles não pouparam esforços para suprir minhas necessidades, e sem eles, nada disso seria possível.

Agradeço também ao meu namorado, que diariamente compartilha comigo minhas inseguranças, medos e anseios. Aos meus companheiros de jornada, Valéria, Mariane, Lucas e Larissa, que estiveram ao meu lado ao longo desses anos, dividindo os encargos e angústias da faculdade, tornando o caminho mais leve e divertido. E a todos os meus familiares e amigos por todo apoio e compreensão.

Não poderia deixar de mencionar minha gratidão a todas as pessoas que contribuíram para o sucesso deste projeto. Em especial, meu orientador, Gustavo Roberto Villas Boas, que esteve sempre disponível para me guiar. Sua dedicação e expertise foram fundamentais para minha formação acadêmica e crescimento pessoal.

Agradeço também ao professor Nelson Carvas por toda assistência prestada durante a realização da meta-análise, sua ajuda e instruções foram indispensáveis para essa etapa. E agradeço ao meu amigo Hudson por ter se disponibilizado a me ajudar neste trabalho.

Por fim, expresso meu agradecimento à Universidade Federal do Oeste da Bahia e ao corpo docente do curso de Farmácia por oferecerem uma formação sólida e humanitária.

“A conquista do conhecimento é o primeiro passo rumo à transformação pessoal e social,
iluminando caminhos para um futuro promissor.”

Anna Flávia Penha

RESUMO

O estresse pós-traumático (TEPT) e os transtornos de ansiedade como o transtorno do pânico (TP), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de ansiedade social (TAS) e fobias específicas são distúrbios cada vez mais prevalentes na sociedade moderna. Por este motivo, há uma preocupação quanto aos atuais tratamentos farmacológicos disponíveis, por apresentarem um alto índice de efeitos adversos, risco de dependência e baixa eficácia em alguns transtornos. De modo geral, evidências crescentes sugerem um papel essencial do sistema endocanabinoide na modulação das habilidades cognitivas como humor, estresse, sono e em aspectos relacionados com o desenvolvimento de diversos tipos de transtornos mentais. Nesse sentido, os canabinoides por atuarem no sistema endocanabinoide têm se mostrado uma alternativa no manejo da ansiedade devido à suas ações em áreas relacionadas à ansiedade. À vista disso, foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica e um estudo meta-analítico das evidências encontradas a respeito da efetividade dos canabinoides para o tratamento de TEPT, TP, TAG, TAS e fobias específicas por meio de levantamento bibliográfico em três bases de dados: MedLine/PubMed, Cochrane Library e BVS. A revisão foi previamente registrada no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) e foi executada com base nas recomendações PRISMA. Os resultados, a partir da meta-análise, indicaram não haver efeito favorável para o uso de canabinoides no tratamento da ansiedade (DMP = 0.06; IC-95%: -0.27; 0.38; $I^2=52\%$; $p=0.73$).

Palavras-chave: Processos neurobiológicos, Farmacologia dos Canabinoides e Transtornos de ansiedade.

ABSTRACT

Anxiety disorders such as post-traumatic stress disorder (PTSD), panic disorder (PD), generalized anxiety disorder (GAD), social anxiety disorder (SAD), and specific phobias are increasingly prevalent in modern society. For this reason, there is concern about the current pharmacological treatments available due to their high incidence of adverse effects, risk of dependency, and low efficacy in some disorders. Overall, growing evidence suggests an essential role of the endocannabinoid system in modulating cognitive abilities such as mood, stress, sleep, and aspects related to the development of various types of mental disorders. In this regard, cannabinoids, by acting on the endocannabinoid system, have shown to be an alternative in the management of anxiety due to their actions in anxiety-related areas. Accordingly, a systematic review of the scientific literature and a meta-analysis of the evidence regarding the effectiveness of cannabinoids for the treatment of PTSD, PD, GAD, SAD, and specific phobias were conducted through a literature search in three databases: MedLine/PubMed, Cochrane Library, and BVS. The review was previously registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) and was executed based on PRISMA recommendations. The results, based on the meta-analysis, indicated no favorable effect for the use of cannabidiol in the treatment of anxiety (MAD = 0.06; 95% CI: -0.27; 0.38; $I^2=52\%$; $p=0.73$).

Keywords: Neurobiological processes, Pharmacology of cannabinoids, Anxiety disorders.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Principais regiões envolvidas na geração e regulação das emoções	16
Figura 2: Estruturas químicas dos principais canabinóides (endo, fito e sintéticos)	26
Figura 3: Diagrama das etapas de seleção dos estudos para Revisão Sistemática com Meta-Análise	49
Figura 4: Resultado da análise do risco de viés.	55
Figura 5: Risco de viés dos domínios analisados.	56
Figura 6: Análise da certeza de evidência. A figura foi obtida através da ferramenta GRADEpro	57
Figura 7: Metanálise da comparação entre a intervenção com <i>canabinóide</i> e o placebo para o desfecho da redução dos sintomas dos transtornos de ansiedade.	58

TABELAS

Tabela 1: Estratégia PICO (População, Intervenção, Comparador e Desfecho) e buscadores centrais para estudos regulares.	38
Tabela 2: Resultados dos estudos incluídos na revisão.	50

ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina
5-HT_{1A}	Receptor serotoninérgico
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AMPc	Adenosina monofosfato cíclica
APA	Associação Psiquiátrica Americana
BOLD	Avaliação do nível de oxigênio no sangue
CB1, CB2	Receptores endocanabinoides
CCA	Córtex cingulado anterior
CID	Classificação estatística internacional de doenças
CPF	Córtex pré-frontal
CPF_{vm}	Córtex pré-frontal ventromedial
COMT	Catecol-O-metiltransferase
CYP2C9	Enzimas do complexo citocromo P450
CYP2C19	Enzimas do complexo citocromo P450
CYP3A4	Enzimas do complexo citocromo P450
DA	Dopamina
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais
ENT1	Transportador de nucleosídeo equilibrado 1
FABP	Proteína ligadora de ácidos graxos
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GPR55	Receptor acoplado a proteína G
HPA	Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
ISRSs	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
MAO-A	Enzima monoamina oxidase-A
NA	Noradrenalina
NET	Transportador de noradrenalina
NR3C1	Gene do receptor de glicocorticoides
NRF2	Fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2
PAM	Pressão arterial média

PKA	Proteína quinase A
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
RM	Ressonância magnética
SCPd	Substância cinzenta periaquedutal dorsal
SECB	Sistema endocanabinoide
SFP	Simulação de falar em público
SNC	Sistema nervoso central
SPECT	Tomografia computadorizada de emissão de fóton único
TAG	Transtorno de ansiedade generalizada
TAS	Transtorno de ansiedade social
TEPT	Transtorno do estresse pós-traumático
TDM	Transtorno depressivo maior
THC	Tetra hidrocarbinol
TP	Transtorno do pânico
TRODAT	Biomarcador de transportadores pré-sinápticos de dopamina
TRPV1	Receptor de potencial transitório vaniloide
VDAC1	Canal aniônico voltagem Dependente 1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	PROBLEMA	15
3	OBJETIVO GERAL	15
4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
5	JUSTIFICATIVA	15
6	REFERENCIAL TEÓRICO	16
6.1	NEUROBIOLOGIA E CARACTERÍSTICAS DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE	16
6.1.1	Estresse pós-traumático (TEPT)	18
6.1.2	Transtorno do pânico (TP)	20
6.1.3	Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)	21
6.1.4	Transtorno de Ansiedade Social (TAS)	23
6.1.5	Fobias específicas (FE)	24
6.2	CANABINOIDES	25
6.2.1	Farmacocinética dos canabinoides	26
6.2.2	Farmacodinâmica dos canabinoides	27
6.2.3	Efeitos Adversos	29
6.2.4	Proibição e estigma no uso de canabinoides	29
6.3	EVIDÊNCIAS PRÉ CLÍNICAS E CLÍNICAS DO USO DOS CANABINOIDES NOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE	30
6.3.1	Efeitos dos canabinoides no estresse pós-traumático (TEPT)	31
6.3.2	Efeitos dos canabinoides no transtorno do pânico (TP)	32
6.3.3	Efeitos dos canabinoides no transtorno da ansiedade generalizada (TAG)	33
6.3.4	Efeitos dos canabinoides no transtorno de ansiedade social (TAS)	34
6.3.5	Efeitos dos canabinoides nas fobias específicas	35
7	METODOLOGIA	36
7.1	CrITÉRIOS de elegibilidade e caracterização da Intervenção (I)	36
7.2	Estratégia de pesquisa e triagem preliminar	37
7.3	Descrição da extração de dados e triagem final	46
7.4	Desfecho principal e desfechos secundários	47
7.5	Análise de risco de viés e certeza da evidência	47
7.6	Estratégia de síntese de dados e análises estatísticas	47

8	RESULTADOS	48
8.1	Resultados da pesquisa	48
8.2	Estudos incluídos	49
8.3	Risco de viés nos estudos incluídos e análise da certeza de evidência	55
8.4	Meta-análise	57
8.5	Limitações	58
8.6	Perspectiva	59
9	DISCUSSÃO	59
10	CONCLUSÃO	63
	REFERÊNCIAS	64

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, existem cerca de 264 milhões de pessoas no mundo que sofrem de transtornos de ansiedade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). O grupo de transtornos de ansiedade inclui: transtorno do pânico (TP), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de ansiedade social (TAS) e fobias específicas, além desses, tem-se o TEPT que apesar de não estar mais classificado como transtorno de ansiedade na recente revisão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-5, também têm a ansiedade excessiva como a sintomatologia central, sendo esses os transtornos psiquiátricos mais prevalentes e uma das principais causas de incapacidade. A literatura, no entanto, indica que apenas 60 à 85% dos pacientes com transtornos de ansiedade respondem aos tratamentos biológicos e psicológicos atuais e somente metade dos que respondem alcançam a recuperação definitiva (BYSTRITSKY, 2006).

Os tratamentos farmacológicos atualmente disponíveis incluem inibidores da recaptação da serotonina, inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina, benzodiazepínicos, inibidores da monoaminoxidase, medicamentos antidepressivos tricíclicos e agonistas parciais do receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT). Porém, esses medicamentos estão associados a taxas de resposta limitadas, sintomas residuais e efeitos adversos que limitam a tolerabilidade e a adesão (BLESSING et al., 2015). Em consideração a isso, como alternativa aos tratamentos existentes, surge a possibilidade de substâncias que atuem no sistema endocanabinoide, pois em termos de plausibilidade biológica, existe um potencial papel do sistema endocanabinoide (receptores CB1 e CB2), na redução dos sintomas de ansiedade, uma vez que pesquisas neurobiológicas envolvendo humanos e animais começaram a demonstrar as funções e complexidades desse sistema, bem como seu papel na modulação do medo, ansiedade e humor (PACHER; KOGAN; MECHOULAM, 2020).

Dessa maneira, os canabinoides por agirem nesses receptores têm sido propostos como um tratamento eficaz de curto prazo para indivíduos com transtorno de ansiedade. As evidências do uso de cannabis (planta que contém mais de 400 substâncias químicas, das quais 60 são classificadas na categoria dos canabinoides) em condições de saúde mental são notavelmente antigas. Entretanto, embora as evidências para aplicações medicinais de canabinoides estejam se desenvolvendo, os profissionais da saúde precisam de diretrizes baseadas em evidências para ajudar e orientar os planos de tratamento dos pacientes (KANCHERLA et al., 2021).

Ao considerar a eficácia da cannabis para uma determinada condição, os pesquisadores devem levar em consideração os múltiplos componentes da cannabis. O tetraidrocarbinol (THC) é o componente mais psicoativo e responsável por efeitos intoxicantes e neurocognitivos que podem levar ao desenvolvimento de transtorno por uso de cannabis e outras consequências adversas. Em contraste, o canabidiol (CBD) não é considerado viciante. Além disso, a cannabis contém outros canabinoides, incluindo mais de 100 compostos fenólicos que podem ter atividade fisiológica em humanos (ADAMS; MARTIN, 1996; MECHOULAM et al., 2014).

Ademais, uma pesquisa de laboratório envolvendo humanos saudáveis avaliou o impacto do THC e, em menor grau, do CBD, no humor e na ansiedade. E como resultado a administração de THC aumentou a ansiedade, disforia, experiências psicóticas e sedação entre 33% dos participantes saudáveis. O CBD, por outro lado, não causou esses efeitos, sendo por essa razão uma melhor escolha para tratar a ansiedade (MARTIN-SANTOS et al., 2012).

Para relacionar a eficácia clínica do CBD com seus mecanismos farmacológicos de ação, Mandolini et al., (2018) realizou uma pesquisa bibliográfica no Pubmed sobre todos os estudos clínicos que investigam o uso do CBD como tratamento de sintomas psiquiátricos, e os achados apontaram que até o momento sugere-se que (a) a administração de CBD pode exibir efeitos ansiolíticos agudos em pacientes com transtorno de ansiedade através da modificação do fluxo sanguíneo cerebral em locais específicos do cérebro e agonismo do receptor de serotonina 1A; (b) O CBD pode reduzir os sintomas de abstinência e a dependência de cannabis/tabaco através da modulação do sistema endocanabinoide, sistemas serotoninérgicos e glutamatérgicos; (c) os efeitos pró-cognitivos e pré-clínicos do CBD ainda carecem de resultados significativos em transtornos psiquiátricos.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática abrangente sobre a eficácia da terapia com canabinoides no tratamento de transtornos de ansiedade, incluindo estresse pós-traumático, transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno da ansiedade social e fobias específicas. O intuito foi fornecer um conjunto consistente de evidências que reflitam o estado atual do conhecimento nessa área. Essa pesquisa se torna especialmente relevante devido à necessidade urgente de intervenções terapêuticas que possam melhorar a saúde e a qualidade de vida dos indivíduos afetados por esses transtornos, minimizando ao máximo os efeitos adversos associados.

2 PROBLEMA

Dada a população de pacientes com diagnóstico de Estresse pós-traumático (TEPT), transtorno do pânico (TP), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de Ansiedade Social (TAS) e fobias específicas (**P**), o tratamento com canabinoides em monoterapia e/ou associação com outra farmacoterapia (**I**), quando comparado ao tratamento com placebo (**C**) em pacientes com o mesmo diagnóstico, é efetivo para reduzir os sinais e sintomas da doença (**O**)?

3 OBJETIVO GERAL

Revisar, sistematicamente, a literatura disponível sobre a efetividade do tratamento com canabinoides em pacientes diagnosticados com transtornos de ansiedade.

4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Revisar pressupostos teóricos a respeito da farmacologia dos canabinoides;
- ✓ Revisar sistematicamente a literatura atual sobre o uso dos canabinoides no tratamento dos transtornos de ansiedade.
- ✓ Desenvolver a meta-análise, quando aplicável, com os dados coletados durante a execução da pesquisa.

5 JUSTIFICATIVA

A justificativa para essa pesquisa se baseia na necessidade de explorar alternativas terapêuticas promissoras para o tratamento dos distúrbios de ansiedade. Considerando os avanços na compreensão dos efeitos dos canabinoides no sistema nervoso central e sua interação com os receptores endocanabinoides, há um crescente interesse em investigar o potencial terapêutico dessas substâncias no tratamento dos distúrbios de ansiedade. Desse modo, esse trabalho pode fornecer novos insights sobre os mecanismos subjacentes à ansiedade e auxiliar no desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras.

6 REFERENCIAL TEÓRICO

6.1 NEUROBIOLOGIA E CARACTERÍSTICAS DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade, incluindo o estresse pós-traumático, transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social e fobias específicas, constituem o maior grupo de transtornos mentais na maioria das sociedades ocidentais (WITTCHEN et al., 2011). As características essenciais desses transtornos de ansiedade são medo excessivo e duradouro, ansiedade ou evitação de ameaças percebidas e podem incluir até ataques de pânico. Para elucidar esses transtornos, os aspectos neurobiológicos são indispensáveis e apesar da neurobiologia dos transtornos de ansiedades individuais apresentarem particularidades, algumas generalizações foram identificadas para a maioria dos transtornos, como alterações no sistema límbico, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e fatores genéticos (CRASKE et al., 2017).

Em relação ao sistema límbico, dentre as várias regiões do cérebro que têm sido implicadas na modulação de saídas relevantes para a ansiedade e respostas à ameaça, inclui-se a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal medial (incluindo os córtices pré-frontal, ventromedial e cingulado anterior). O hipotálamo, o mesencéfalo e o tronco encefálico (CRASKE et al., 2017) (**Figura 1**).

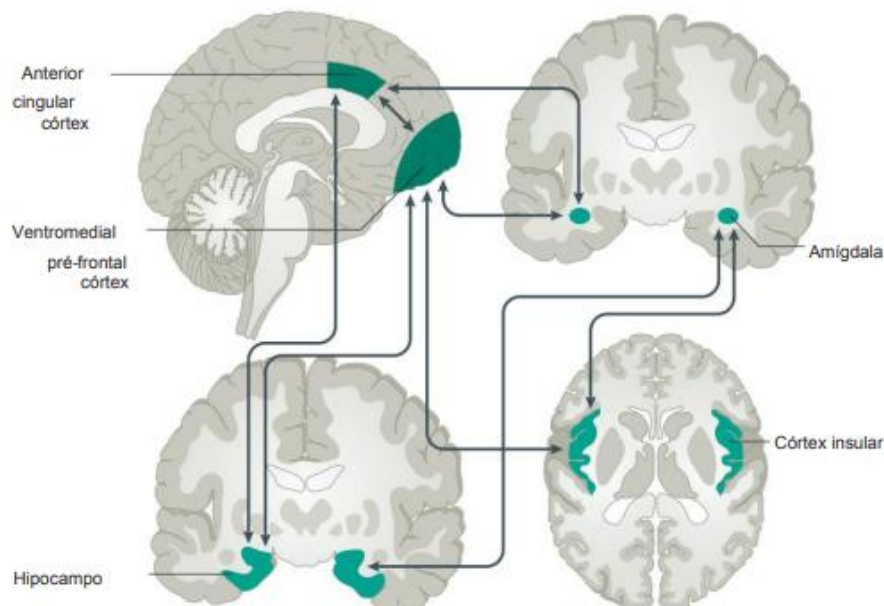


Figura 1: Principais regiões do cérebro envolvidas na geração e regulação das emoções. Nesse modelo, o medo e a ansiedade causados pela amígdala são regulados por meio de conexões bidirecionais com o córtex pré-frontal ventromedial (CPFvm) e o córtex cingulado anterior (CCA), juntamente com o *crosstalk* funcional entre essas regiões e o hipocampo. Fonte: (CRASKE et al., 2017)

A amígdala é uma estrutura que exerce ligação essencial entre as áreas do córtex cerebral, recebendo informações de todos os sistemas sensoriais. Estas, por sua vez, projetam-se de forma específica aos núcleos amigdalianos, permitindo a integração da informação proveniente das diversas áreas cerebrais, através de conexões excitatórias e inibitórias a partir de vias corticais e subcorticais. Os núcleos basolaterais são as principais portas de entrada da amígdala, recebendo informações sensoriais e auditivas; já a via amigdalofugal ventral e a estria terminal estabelecem conexão com o hipotálamo, permitindo o desencadeamento do medo. A estria terminal está relacionada à liberação dos hormônios de estresse das glândulas hipófise e suprarrenal durante o condicionamento (ANTONIO et al., 2008).

Uma ideia apoiada em estudos sobre o medo realizados em primatas e roedores é que a atividade elevada da amígdala aumenta, por sua vez, a atividade do núcleo paraventricular do hipotálamo através de projeções diretas (KALIN *et al.*, 2004; MORROW *et al.*, 2000). A glândula pituitária é, portanto, ativada a partir do hormônio liberador de corticotrofina liberado pelo núcleo paraventricular do hipotálamo e a hipófise, por sua parte, aumenta os níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) periférico, que estimula as glândulas adrenais a secretar glicocorticoide (principalmente cortisol em primatas e corticosterona em roedores) (GARCIA, 2017a). Dessa maneira, o cortisol é liberado na corrente sanguínea pela glândula adrenal em resposta a um aumento do ACTH e quando o núcleo central da amígdala é ativado, interfere no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), emitindo uma resposta de estresse, por essas razões quando esse funcionamento ocorre de forma aumentada, podem aparecer os sintomas de ansiedade.

A glândula adrenal também produz dois outros hormônios, epinefrina e norepinefrina, em resposta ao ACTH. O papel desses hormônios é controlar a resposta do corpo e do sistema nervoso periférico, por exemplo, reduzindo a digestão e a função imunológica enquanto aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial de forma aguda. O que se confirmou nos estudos com roedores que mostrou que esses hormônios podem desempenhar papéis-chave na ativação da amígdala em resposta ao cheiro do predador. Primeiro, o odor do predador causa aumento do metabolismo da dopamina na amígdala (MORROW et al., 2000), o que, por sua vez, reduz o controle inibitório GABAérgico que normalmente aparece em condições de repouso, onde a amígdala é inibida por uma extensa rede de ácido gama-aminobutírico (GABA) e os neurônios exibem baixas taxas de disparo. A redução da atividade GABAérgica é, portanto, necessária para facilitar a ativação da amígdala, que é essencial para a expressão do medo (QUIRK; DONALD, 2003).

Ademais, a amígdala também recebe projeções serotoninérgicas densas do núcleo dorsal da rafe e expressa vários subtipos de receptores 5-HT (SADIKOT; PARENT, 1990). Esses neurotransmissores exercem um duplo papel na regulação da ansiedade: agem como ansiogênico na amígdala e ansiolítico na matéria cinzenta periaquedutal dorsal (KONKIEWITZ et al., 2010). Essas ações são confirmadas pela ação positiva de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs) em transtornos de ansiedade, pois essas drogas atuam inibindo a recaptação dos neurotransmissores de serotonina, fazendo com que uma quantidade maior desse neurotransmissor fique disponível na fenda sináptica, por conta da diminuição da sua recaptação. Com uma maior quantidade desses neurotransmissores disponíveis, menor é o nível de ansiedade (MORENO *et al.*, 1999).

Acerca dos fatores genéticos, estudos com gêmeos demonstraram que os transtornos de ansiedade são moderadamente hereditários. Porém a maior parte do risco desses transtornos é de natureza ambiental, onde é provável que os fenótipos ansiosos sejam influenciados por fatores mais sutis, como a interação entre um pai ansioso e uma criança cuja vida inicial é definida em parte pela adaptação ao comportamento desse pai. Esses achados demonstram que herdabilidade, inclui mecanismos epigenéticos, tanto comportamentais quanto moleculares, e que a herança não é um fator estritamente genético. (BARTLETT *et al.*, 2017).

Por fim, questões contextuais como ancestralidade e sexo também parecem influenciar a expressão do risco genético. Achados epidemiológicos, por exemplo, sugerem que mulheres tenham duas vezes mais chances de ter um transtorno de ansiedade (LEBRON-MILAD; MILAD, 2012). Um dos motivos que justificam esses resultados é a descoberta que hormônios testiculares apresentam efeito ansiolítico, desse modo, os homens têm um efeito neuroprotetor maior contra os distúrbios afetivos e as mulheres acabam tornando-se mais suscetíveis (BOIVIN et al., 2017).

6.1.1 Estresse pós-traumático (TEPT)

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é um transtorno psiquiátrico debilitante e muitas vezes crônico que se desenvolve após a exposição a um trauma grave. Normalmente está associado a memórias intrusivas, sonhos angustiantes, reações dissociativas, estímulos relacionados ao trauma, humor negativo, aumento da excitação, irritabilidade e sofrimento clinicamente significativo (KOENEN et al., 2017).

Os estressores traumáticos são frequentemente associados a respostas de estresse

crônicas (exposição de dias a semanas) que são prejudiciais ao cérebro e geralmente são acompanhadas com distúrbios comportamentais (MCEWEN, 2017). Desse modo, essas respostas são geradas em sua grande maioria por conta da exposição repetida ao evento traumático, porém em alguns casos desenvolve-se com a presença em somente um estressor agudo, como por exemplo, um tiroteio em massa ou um estupro.

Embora historicamente os sintomas de TEPT tenham sido descritos desde meados da 1ª Guerra Mundial, principalmente em soldados expostos ao combate, somente com o desenvolvimento de estudos sobre as “neuroses traumáticas” foram-se criados os primeiros critérios diagnósticos do transtorno de estresse pós-traumático, contidos na 3ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM III), publicado pela Associação Psiquiátrica Americana (APA), em 1980. Atualmente, está classificado na Classificação Estatística Internacional de Doenças como CID – 10 e é caracterizada como “uma resposta retardada a uma situação ou evento estressante, de natureza ameaçadora ou catastrófica, que provoca sintomas evidentes de perturbação na maioria dos indivíduos”.

Taxas mais alta de TEPT foram documentadas entre pessoas socialmente desfavorecidas, pessoas mais jovens, mulheres, militares, policiais, bombeiros e socorristas em desastres e traumas em massa (KARAM et al., 2014). A probabilidade condicional de desenvolver TEPT varia de acordo com o sexo e o tipo de trauma, por exemplo, as respectivas probabilidades para homens e mulheres são 65% e 46% após estupro, 2% e 22% após agressão física e 6% e 9% após acidente. A probabilidade é maior em países de alta renda do que em países de baixa renda. Essas diferenças provavelmente refletem os papéis do sexo e fatores sociais e situacionais no desenvolvimento, expressão e persistência dos sintomas de TEPT (SHALEV et al., 2017).

O sistema nervoso central (SNC) envolve uma surpreendente variedade de estruturas e processos que controlam e influenciam a resposta ao estresse traumático. No entanto, os mecanismos pelos quais o estresse traumático afeta o cérebro humano não são totalmente conhecidos. Porém, extensas evidências de estudos em animais e dados piloto em humanos sugerem que o estresse traumático atinge o cérebro alterando as conexões entre os neurônios (MCEWEN, 2017).

Acredita-se que nosso comportamento e as principais funções cerebrais sejam criticamente dependentes de conexões adequadas entre os neurônios. Essas conexões sinápticas estão se adaptando continuamente com base em nossas experiências de vida. Mas experiências traumáticas que levam a um estado de estresse crônico são frequentemente prejudiciais ao

cérebro, resultando na redução de sinapses em várias regiões do cérebro que são críticas para o comportamento adaptativo e para o processamento de emoções, motivação e memórias (MARKUS et al., 2016).

Por conseguinte, os sistemas neurobiológicos que regulam as respostas ao estresse incluem certas vias endócrinas e neurotransmissoras, bem como uma rede de neurônios e regiões conhecidas por regular o comportamento do medo nos níveis consciente e inconsciente. As características endócrinas centrais do TEPT incluem a regulação anormal do cortisol e dos hormônios tireoidianos como resultados de danos a haste hipofisária (SHERIN; NEMEROFF, 2011).

De acordo com Markus et al. (2016) em estudos com animais, as reduções das conexões dos neurônios após o estresse crônico traumático foram encontradas principalmente no hipocampo e no córtex pré-frontal, uma região do cérebro envolvida no controle cognitivo do comportamento. Outra desregulação da conexão de neurônios (aumento e diminuição) também foi documentada na amígdala após estresse traumático.

Há evidências de que o hipocampo de pessoas expostas ao trauma tem ativação diminuída e níveis mais baixos de metabolismo do que em pessoas que não vivenciaram eventos traumáticos, especialmente durante memórias de trauma (BREMNER et al., 1999). Por conseguinte, o menor volume no hipocampo parece resultar da deterioração ou atrofia dos processos neuronais (DUMAN et al., 2001). Essas alterações podem ser causadas pela exposição excessiva a hormônios e neurotransmissores relacionados ao estresse, como corticosteroides e glutamato (VERMETTEN et al., 2002).

Esses déficits neuronais explicam o porquê ocorrem sintomas de evitação e entorpecimento em indivíduos com TEPT, como incapacidade de recordar fatos e detalhes do trauma, fragmentação de vários aspectos de uma memória, experiências dissociativas ou amnésia total para o trauma quando o hipocampo está lesionado (WEISS, 2007).

6.1.2 Transtorno do pânico (TP)

O transtorno do pânico é uma síndrome de ansiedade humana muitas vezes crônica que frequentemente resulta em comorbidades psiquiátricas e médicas graves. Surgiu como entidade diagnosticada há apenas 25 anos, com a publicação do DSM III e hoje é descrito na Classificação Internacional de Doenças como (CID-10). Abrange aspectos do medo agudo (pânicos espontâneos), ansiedade crônica (medo antecipatório), sensibilidade à sensação

interoceptiva e, em 30-50% dos casos, se torna mais complicado por conta da agorafobia (uma forma extrema de evitação fóbica). Atualmente, o diagnóstico requer a presença de ataques de pânico recorrentes acompanhados de vários sintomas cardiorrespiratórios, otoneurológicos, gastrointestinais ou autonômicos (perda repentina e momentânea da consciência seguida da recuperação completa e espontânea, em poucos segundos) (GODDARD, 2017; ROY-BYRNE *et al.*, 2006).

No que se refere aos principais fatores de risco para o desenvolvimento do TP, salienta-se componentes genéticos e biológicos (personalidade, gênero, psicopatologia familiar) e componentes ambientais, que compreende as interferências de desenvolvimento (adversidades perinatais e/ou na infância, características psicossociais, distúrbios psiquiátricos), sendo que a sua etiologia pode residir numa combinação única destes fatores (BANDELOW *et al.*, 2015; GODDARD, 2017; MEURET *et al.*, 2017).

Em relação às estruturas envolvidas no processamento do medo, Goddard (2017) salienta três com elevada correlação com o TP: a amígdala, a ínsula e o córtex cingulado anterior. Diferenças estruturais na amígdala, particularmente reduções no volume da substância cinzenta no hemisfério direito, foram associadas ao TP, uma vez que as referidas alterações morfológicas podem conferir maior risco pré-mórbido e/ou ser uma consequência da exposição ao estresse crônico. O estresse crônico tem sido associado como um fator de risco relevante para o TP. Estudos com o isolamento neonatal de ratos, um modelo de ansiedade de separação na infância (fator de risco potencial para a TP humano), pesquisadores observaram que em animais estressados, a estimulação elétrica da substância cinzenta periaquedutal dorsal produziu respostas marcadas do tipo pânico (QUINTINO-DOS-SANTOS *et al.*, 2014).

No TP salienta-se uma maior atividade e secreção basal de noradrenalina (NA), que teve sua intervenção na fisiopatologia do TP confirmada por estudos recentes, que remetem para variações nos genes que modulam o sistema noradrenérgico, nomeadamente, a catecol-O-metiltransferase (COMT), a enzima monoamina oxidase-A (MAO-A) e o transportador de noradrenalina (NET). Além disso, o GABA, principal neurotransmissor inibitório do SNC, encontra-se igualmente envolvido no TP, tendo sido relatadas variações nas suas concentrações e anomalias nos seus receptores (SOBANSKI; WAGNER, 2017).

6.1.3 Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é uma condição de saúde mental

prevalente e altamente incapacitante, no entanto, ainda há muito a aprender em relação aos biomarcadores pertinentes, bem como ao diagnóstico, pois a sobreposição entre o TAG e outros transtornos, especialmente o transtorno depressivo maior (TDM), complica o diagnóstico e apresenta problemas para os investigadores do TAG. Os principais recursos diagnósticos para o TAG estão descritos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) onde diz que a ansiedade deve ocorrer por um período de pelo menos 6 meses e ser acompanhada por 3 ou mais dos seguintes sintomas: inquietação, fadigabilidade, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular e distúrbios do sono (MARON; NUTT, 2017; STEIN, 2009).

Há evidências de que o TAG é caracterizado por mudanças anatômicas significativas no cérebro, particularmente nas regiões relacionadas ao neurocircuito da ansiedade e a regulação emocional, incluindo a amígdala, córtex cingulado anterior (CCA), CPF medial, CPF ventrolateral, CPF dorso lateral e algumas outras (MARON; NUTT, 2017). Além disso, o envolvimento de regiões corticais foi evidenciado por Blair *et al.*, (2008) através de estudos que avaliaram a resposta a expressões emocionais, aonde foi observado que em resposta a rostos irritados ou expostos a uma preocupação, pacientes com TAG demonstraram aumento das respostas dependentes do nível de oxigênio no sangue (BOLD) em uma região lateral do giro frontal médio.

Ademais, através de estudos realizados com PET (Tomografia por emissão de pósitrons) que têm grande potencial para explorar os efeitos neuroquímicos no cérebro humano, foi observado que ao contrário do TDM e de outros transtornos de ansiedade, no TAG o número de locais de recaptação de 5-HT disponíveis no cérebro permaneceu inalterado. Em contraste, a densidade do local de recaptação de dopamina medida por biomarcador de transportadores pré-sinápticos de dopamina (TRODAT) no corpo estriado foi significativamente menor nos pacientes com TAG do que nos controles saudáveis (LEE *et al.*, 2015).

Sobre a genética, estima-se que os genes contribuam de 30% a 50% para o desenvolvimento de um transtorno de ansiedade. Por outro lado, o desenvolvimento de um transtorno de ansiedade devido a fatores não genéticos é de aproximadamente 50% a 70% (HETTEMA *et al.*, 2001). Fatores ambientais (por exemplo, estresse, trauma, etc.) contribuem para o desenvolvimento de transtornos de ansiedade por meio de mecanismos epigenéticos, que são aqueles que fazem pequenas alterações químicas na sequência de DNA. Exemplo disso são mães diagnosticadas com transtorno de ansiedade que não receberam medicação para ansiedade e demonstraram metilação alterada do DNA da região promotora do gene do receptor de

glicocorticoides (NR3C1) no sangue do cordão umbilical e no genoma o que pode aumentar o risco de seus filhos desenvolverem ansiedade transtorno (NON et al., 2014).

Em relação à prevalência de transtornos psiquiátricos um estudo realizado nos Estados Unidos por Kessler *et al.*, (1994) identificou que o TAG parece ser prevalente de forma diferenciada entre os gêneros e grupos culturais. O transtorno ocorre aproximadamente duas vezes mais em mulheres do que em homens. Além disso, alguns fatores de risco para a condição psicológica foram observados, como possuir baixa renda, ser viúva, separado ou divorciado. Já os grupos que apresentaram um risco menor de TAG foram: adultos asiáticos, latinos e negros.

6.1.4 Transtorno de Ansiedade Social (TAS)

O TAS é um distúrbio de ansiedade com variada gravidade que é definido pelo DSM-V como um medo acentuado e persistente de situações sociais em que a pessoa é exposta a pessoas desconhecidas. O indivíduo teme agir de uma maneira (mostrar sintomas de ansiedade) que será humilhante ou constrangedor. Além disso, a situação social pode induzir um ataque de ansiedade semelhante a um ataque de pânico. A pessoa reconhece que seu medo é irracional e evita a situação temida ou a suporta com profunda angústia e ansiedade, o que afeta sua vida social, acadêmica e/ou profissional. Os sintomas físicos relatados por pessoas com TAS são: sudorese, tremores, rubor, palpitações, náuseas e diarreia (MARCIN; NEMEROFF, 2003).

O transtorno de ansiedade social tem início precoce com uma idade média de 14 a 16 anos e tem uma prevalência ao longo da vida de 13,3% sendo mais comum em mulheres 15,5% do que em homens 11,1%, talvez por causa dos papéis tradicionais de gênero e expectativas sociais (POLLACK, 2001). Ademais, existe uma ligação bem conhecida entre o temperamento inibido na infância e a ocorrência de TAS na adolescência. Em estudo Schwartz *et al.*, (1999) observou que 61% dos adolescentes que tinham sido inibidos quando crianças apresentavam TAS atualmente, em comparação com apenas 27% dos indivíduos que tinham sido desinibidos - um aumento de duas vezes. Dessa maneira, existe uma predominância da herdabilidade devido aos fatores ambientais, de aproximadamente dois terços, enquanto devido à genética corresponde a apenas um terço (MORENO *et al.*, 2016).

Em relação às alterações neuroanatômicas específicas, de adultos com TAS, quando comparados a controles, exibem atividade diminuída no córtex visual secundário, parietal direito, retrosplenial, temporal direito e córtex insular em resposta a uma tarefa estressante, como falar em público. Além disso, o aumento da frequência cardíaca e ansiedade antecipatória

têm sido associados com fluxo sanguíneo cerebral regional elevado no córtex pré-frontal dorsolateral direito, córtex temporal inferior esquerdo e região amígdala-hipocampal esquerda em exames de PET em pacientes com fobia social (LORBERBAUM et al., 2005; TILLFORS et al., 2002).

Disfunções dos sistemas dopaminérgicos também foram observadas, *Tiihonen et al.*, (1997) realizou estudos de imagem em pacientes com TAS que mostrou alterações no sistema dopaminérgico estriatal. A imagem de tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) foi usada para demonstrar que os pacientes com TAS têm densidades de recaptação de dopamina (DA) significativamente mais baixas do que os controles pareados. Esses achados foram interpretados como uma indicação de um número reduzido de sinapses de DA ou menos sítios de recaptação de DA por neurônio.

6.1.5 Fobias específicas (FE)

As fobias específicas são medos extremos e persistentes de certos objetos, situações, atividades ou pessoas. As pessoas que sofrem de FE trabalham duro para evitar sua fobia, mesmo sabendo que não há ameaça ou perigo eles se sentem impotentes para deter seu medo irracional. É considerado um dos transtornos de ansiedade mais frequentes e está entre os transtornos psiquiátricos mais comuns na população geral, com prevalência de cerca de 12,5% (KESSLER et al., 2015). O DSM-V definiu os seguintes subtipos de FE: animais, ambiente natural, lesão por injeção de sangue, situacional (vôos, escuridão, água) e outros, que podem resultar de um evento traumático (fobia específica experiencial) ou não (fobia específica não experiencial) (GARCIA, 2017b).

A fobia específica experiencial resulta de uma infeliz experiência e tem sido sugerido que sua aquisição se deve ao condicionamento clássico do medo, enquanto sua manutenção se deve ao condicionamento do medo operante, que, por sua vez, reforça o comportamento de evitação. Já a fobia específica não experiencial é causada e ativada por estímulos que despertam medo sem prévia ou aprendizagem associativa indireta. Por exemplo: muitas crianças sentem medo do escuro, que, em certos casos, pode ser sensibilizado. A sensibilização é uma forma de aprendizagem não associativa que se manifesta por reações emocionais exageradas a estímulos específicos (GARCIA, 2017b).

Em estudo *Linares et al.*, (2012) revisou a literatura acerca de técnicas de neuroimagem funcional para avaliar a resposta cerebral frente à exposição a imagens relacionadas à fobia, os

resultados apontaram consistentemente para ativação principalmente da amígdala, CCA e córtex insular. E apesar da alta prevalência de FE na população geral, apenas dois estudos de ressonância magnética (RM) sobre o transtorno foram encontrados, onde foi investigado a existência de correlação entre o grau de sensibilidade à ansiedade e a espessura cortical da ínsula anterior direita em pacientes com fobia de animais e indivíduos saudáveis. Porém, os autores observaram que não houve diferença na espessura cortical ou volume da ínsula em ambos os grupos (ROSSO et al., 2010).

6.2 CANABINOIDES

Os canabinoides constituem uma grande família de moléculas capazes de ativar os receptores canabinoides (CB1 e CB2) que juntamente com os seus ligantes endógenos, denominados endocanabinoides e respectivas enzimas metabólicas formam o sistema endocanabinoide (SECB). Este sistema está amplamente distribuído no organismo e é responsável pela regulação de várias funções fisiológicas, incluindo a percepção da dor, funções cognitivas e motoras, plasticidade sináptica e regulação do apetite. Além disso, está envolvido na resposta ao stress via modulação do eixo hipotálamo-hipófise, constituindo assim, um potencial alvo terapêutico para várias patologias (FONSECA et al., 2019).

Inicialmente, o termo 'canabinoides' era usado para designar apenas um grupo de compostos específicos presentes na *Cannabis sativa*, planta que é conhecida por seus efeitos psicoativos e que tem sido usada na medicina desde os tempos antigos (MORALES et al., 2017). Essa espécie contém mais de 500 compostos, dos quais mais de 100 são canabinoides, e os dois componentes mais abundantes e terapeuticamente relevantes da planta são o THC e o CBD (FONSECA, et al., 2019). Hoje o termo canabinoide não inclui apenas canabinoides vegetais, também conhecidos como fitocanabinoides, mas também endocanabinoides e análogos sintéticos de ambos os grupos (Figura 2) (FRAGUAS-SÁNCHEZ; TORRES-SUÁREZ, 2018).

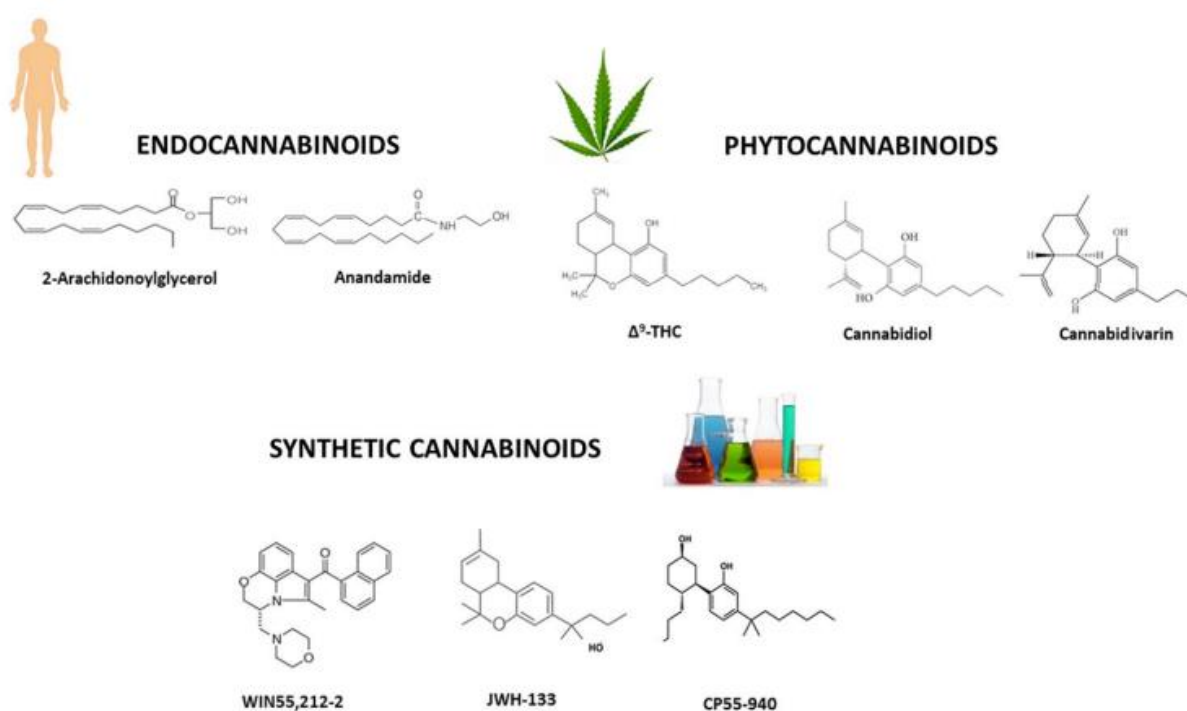


Figura 2: Estruturas químicas dos principais canabinoides (endo, fito e sintéticos)

Fonte: (FRAGUAS-SÁNCHEZ; TORRES-SUÁREZ, 2018)

Em virtude do perfil farmacológico, muitos pesquisadores estudaram a potencial utilidade terapêutica do CBD em diferentes doenças, apontando sua possível eficácia antimicrobiana, imunossupressora, antiemética, antirreabsorção, espasmolítica, antitumoral, antifibrótica, anti-inflamatória e anticonvulsivante (PISANTI et al., 2017). Algumas dessas propriedades foram mais exploradas levando à sua aprovação para o tratamento da espasticidade na esclerose e mais recentemente para o tratamento de convulsões associadas às síndromes de Lennox-Gastaut ou Dravet em crianças (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020).

Por fim, a farmacologia da cannabis está em constante crescimento, e as propriedades terapêuticas dos agonistas e antagonistas do receptor CB têm sido sugeridas para o tratamento de diferentes distúrbios humanos por observações pré-clínicas e clínicas nas quais as interações nos locais CB 1 e/ou CB 2 parecem afetar mecanismos moleculares que são responsável pelo início ou progressão de uma série de doenças (DI MARZO, 2008). Nessa linha, um interesse particular foi despertado pela descoberta de que esses agentes podem ser protetores em algumas doenças neurodegenerativas e transtornos psiquiátricos (IUVONE et al., 2009; PISANTI et al., 2017).

6.2.1 Farmacocinética dos canabinoides

A farmacocinética e os efeitos observados com os medicamentos à base de cannabis dependem da formulação e via de administração (NEWMAYER et al., 2016). Em relação à biodisponibilidade, como a maioria dos fitocanabinóides, o CBD apresenta alta lipossolubilidade. A administração oral de CBD apresenta baixa biodisponibilidade (6-19%) principalmente devido ao seu extenso metabolismo de primeira passagem. Para aumentar sua disponibilidade oral, recomenda-se administrar CBD junto com alimentos (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020).

Fumar é a via mais comum de administração e proporciona altas concentrações em pouco tempo, mas riscos respiratórios são associados ao fumo por conta da exposição a compostos pirolíticos tóxicos formados pela combustão. Em relação à administração transdérmica, apesar de evitar o metabolismo de primeira passagem, tem natureza hidrofóbica que limita a difusão através da camada aquosa da pele. Dessa maneira, o mais recomendado é a administração inalatória ou intravenosa, pois proporcionam melhores concentrações mais rapidamente e evitam ou reduzem o extenso metabolismo de primeira passagem observado após a administração oral de canabinoides (LUCAS et al., 2018).

Como resultado da sua alta lipossolubilidade os canabinoides distribuem-se rapidamente em órgãos bem vascularizados como: pulmão, coração, cérebro, fígado, com subsequente equilíbrio em tecidos menos vascularizados. A distribuição pode ser afetada pelo tamanho e composição corporal, e estados de doença que influenciam a permeabilidade das barreiras hemato tissulares (LUCAS et al., 2018).

Já a metabolização dos canabinoides é predominantemente hepática, através das isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 do citocromo P450 (CYP 450) por diferentes mecanismos (incluindo oxidação, β -oxidação, hidroxilação, conjugação de glicuronídeos e epoxidação). O metabolismo também ocorre em tecidos extra-hepáticos que expressam CYP450, incluindo o intestino delgado e o cérebro (WALL et al., 1983). Por fim, ocorre a eliminação onde mais de 65% são excretados nas fezes e 20% na urina como metabólito ou derivado de glicuronídeos. Existem diferentes metabólitos do CBD (cerca de 53), alguns deles em estudo para determinar seu potencial envolvimento em algumas de suas ações (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020; LUCAS et al., 2018).

6.2.2 Farmacodinâmica dos canabinoides

Os canabinoides desempenham os seus efeitos pela interação com os receptores canabinoides endógenos CB1 e CB2 que são acoplados à proteína G 55 (GPR55), ou ainda intercedidos por mais de 65 alvos-chave, incluindo o receptor de serotonina 1A (5-HT_{1A}), o receptor de potencial transitório vanilóide 1 (TRPV1), transportador de nucleosídeo equilibrado 1 (ENT1), proteína ligadora de ácidos graxos (FABP), fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (NRF2), canais de cálcio tipo T ativados por voltagem, receptores de adenosina e glicina, receptores opioides μ e Δ , canal aniônico voltagem Dependente 1 (VDAC1) e entre outros (BIH et al., 2015; GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020).

Os receptores CB1 se encontram espalhados pelo córtex cerebral, área límbica, cerebelo, gânglio basal, tálamo, tronco cerebral e nos terminais nervosos pré-sinápticos. Estas áreas são responsáveis pela memória, cognição, dor, ansiedade, percepção sensorial, coordenação motora e está relacionado com as causas psicotrópicas dos canabinoides e neurocomportamentais. Já o receptor CB2 está presente no baço, nos macrófagos, estando também contido em outras células do sistema imunológico. Os receptores CB1 e CB2 estão acoplados a proteína G inibitória que quando acionada, promove o bloqueio da enzima adenilato ciclase, provocando a diminuição dos níveis de adenosina monofosfato cíclica (AMPC) e a inibição de canais de cálcio (ASSUNÇÃO; SILVA, 2022; SILVA, 2017). Quando os receptores CB1 e CB2 estão unidos a proteína G, acionada por seu ligante, endógeno ou não, ocorre a inibição da adenilato ciclase e, em consequência, da AMPC também, como resultado diminui-se o processo de fosforilação que depende da ativação da proteína quinase A (PKA), ocasionando fechamento dos canais de cálcio, e a abertura dos canais de potássio, o que reduz a liberação de neurotransmissores (DIEGO, 2022; SAITO *et al.*, 2010).

O CBD parece agir mais como um modulador alostérico negativo de CB1, modificando o poder e a eficiência com que os canabinoides endógenos ativam o receptor. No caso do CB2, o CBD atua como um agonista inverso, mas apenas em concentrações muito altas. Além disso, o CBD também atua como antagonista dos receptores relacionados aos canabinoides, pois o GPR55 é considerado um dos principais alvos pelos quais o CBD exerce suas propriedades (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020).

Já o THC se liga aos receptores CB1 e CB2 atuando como um agonista parcial exercendo uma atividade neural mista, excitatória e inibitória, em divergentes áreas do cérebro, e não exclusivamente em receptores canabinoides exclusivos. Além disso, o THC pode reduzir a dopamina no *núcleo accumbens* e no córtex pré-frontal. Sua natureza hidrofóbica da facilidade em sua absorção no organismo com uma consequente velocidade no aparecimento dos seus

efeitos psicoativos (ASSUNÇÃO; SILVA, 2022).

6.2.3 Efeitos Adversos

Os medicamentos contendo compostos canabinoides como princípios ativos são, em geral, bem tolerados e os efeitos adversos mais comuns incluem cefaleias, desorientação, confusão, sonolência e boca seca (WHITING et al., 2015). Em comparação com outras substâncias psicoativas, os canabinoides têm um risco relativamente baixo de toxicidade porque estudos em animais mostraram que as doses necessárias para induzir um efeito fatal estão muito além daquelas consumidas por humanos (COHEN *et al.*, 2019).

Por outro lado, apesar do potencial terapêutico sugerido de medicamentos à base de canabinoides, alguns efeitos colaterais agudos podem ocorrer na função psicológica, como: ansiedade, reações de pânico, alterações cognitivas, sintomas psicóticos, dificuldade no processamento de informações, alterações na memória, atenção, na impulsividade motora e no tempo de reação que, portanto, afeta o desempenho na condução e manuseamento de máquinas. Além de distúrbios respiratórios e cardiovasculares (COHEN *et al.*, 2019; SACHS *et al.*, 2015).

Há também evidências de impactos negativos na saúde materno-infantil. O uso de cannabis durante a gravidez está associado a maus resultados físicos, incluindo defeitos congênitos, baixo peso ao nascer e aumento do risco de câncer infantil, bem como maus resultados de desenvolvimento neurológico. Por exemplo, crianças que foram expostas à maconha no pré-natal são mais propensas a demonstrar diminuição nas habilidades de resolução de problemas, bem como memória e atenção fracas (GOLDSCHMIDT *et al.*, 2000).

Segundo Grotenhermen (2007) a utilização em longo prazo da Cannabis Sativa não está relacionada com o aumento da mortalidade de animais muito menos de humanos. Embora haja efeitos crônicos que afetam o sistema endócrino, imunológico, trato respiratório (quando inalado) e psicológico a probabilidade de a Cannabis Sativa ocasionar dependência é baixa quando comparada com opióides, álcool, tabaco e benzodiazepinas (ASSUNÇÃO; SILVA, 2022).

6.2.4 Proibição e estigma no uso de canabinoides

Na maioria dos países ocidentais, a cannabis e os canabinoides continuam proibidos mesmo para fins medicinais. Até canabinoides individuais (dronabinol, nabilone) ou preparações de

canabis que podem ser prescritos legalmente em alguns países, tem difícil acesso e custos elevados. Apesar de o uso terapêutico causar repercussões consideráveis para o paciente que o necessita, muitas vezes eles tem que obtê-lo ilegalmente, o que resulta em medo de processos criminais, de exposição à possível contaminação com medicamentos de baixa qualidade e uso de uma concentração desconhecida de THC com possível variabilidade na dosagem (GOLDSCHMIDT *et al.*, 2000).

Como a cannabis pode ser um analgésico eficaz e as pessoas que sofrem de dor crônica correm alto risco de cometer suicídio, a proibição do uso medicinal da cannabis pode aumentar a mortalidade entre esse grupo de pacientes (EDWARDS *et al.*, 2006). O argumento de que existem outros analgésicos eficazes não serve de consolo para aqueles cuja dor não é efetivamente tratada por eles. Dessa maneira, com as evidências emergentes dos benefícios dos canabinoides, é hora de começar a planejar ensaios robustos em pacientes e abandonar o estigma. Já que os canabinoides tem grande potencial, deve-se começar a avaliá-los e discuti-los adequadamente.

6.3 EVIDÊNCIAS PRÉ CLÍNICAS E CLÍNICAS DO USO DOS CANABINOIDES NOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Kwee *et al.*, (2022) relata que estudos em humanos investigaram canabinoides em relação à extinção do medo. Dentre esses, o THC pode ser menos adequado para aplicações clínicas devido à indução de sintomas psicóticos e de ansiedade em alguns indivíduos. Em contraste, o CBD parece exercer um efeito ansiolítico em animais experimentais e humanos sem efeitos psicotrópicos, juntamente com um perfil de segurança favorável e baixo potencial de abuso.

Em relação ao possível efeito terapêutico dos canabinoides nos transtornos de ansiedade, Assunção e Silva (2022) observaram que estudo realizado em seres humanos saudáveis com o uso de CBD (por via oral, inalatória ou endovenosa), através de um procedimento feito por simulação do falar em público (SFP), onde fizeram comparativo entre o canabidiol (300mg), placebo e dois ansiolíticos, o ipsapirona (5mg) e a diazepam (10mg) em um método duplo cego, teve como resultado que tanto o canabidiol (CBD) como os dois ansiolíticos reduziram a ansiedade induzida pela SFP, não ocorrendo nenhum efeito colateral significativo (CRIPPA; ZUARDI; HALLAK, 2010).

Ademais, os efeitos ansiolíticos do canabinoides em modelos de ansiedade foram

associados a mecanismos específicos de receptores e regiões cerebrais. A substância cinzenta periaquedutal dorsal (SCPd) do mesencéfalo é parte integrante da ansiedade, orquestrando respostas autonômicas e comportamentais à ameaça, e a estimulação da SCPd em humanos produz sentimentos de angústia e pavor intensos (BANDLER; SHIPLEY, 1994). E estudo relatou que a micro injeção de CBD na SCPd produziu efeitos ansiolíticos nos testes do labirinto em cruz elevado, do conflito de Vogel e labirinto em T elevado demonstrando assim seu potencial terapêutico no tratamento de distúrbios da ansiedade (SOARES et al., 2010).

Dessa maneira, diversos estudos utilizando modelos animais e neuroimagem vem sendo realizados para avaliar o uso de canabinoides no tratamento de diferentes transtornos de ansiedade, como: TEPT, TP, TAG, TAS e fobias específicas, para assim obter respostas e interpretá-las de modo a buscar novas formas de tratamento com menos efeitos colaterais e riscos para os pacientes.

6.3.1 Efeitos dos canabinoides no estresse pós-traumático (TEPT)

Apesar de existirem várias abordagens terapêuticas disponíveis, tanto farmacológicas como psicológicas, recentemente um interesse crescente na utilização da cannabis e dos canabinoides sintéticos decorre da consideração de alternativas mais eficientes e toleradas para o tratamento do TEPT, isso ocorre por conta da percepção de segurança dos usuários em comparação com compostos psicofarmacológicos, que acabam por desencadear efeitos colaterais indesejados, que vão desde perda de acuidade cognitiva, retraimento sociais até a perda da satisfação e interesse em realizar as atividades do dia a dia a diminuição do desejo sexual/libido, o que normalmente os canabinoides não causam (ELLIOTT et al., 2017).

Em estudo de tomografia por emissão de pósitrons (PET) os pacientes com TEPT apresentaram níveis aumentados de receptores canabinoides e níveis periféricos reduzidos de neurotransmissores endógenos como a anandamida, sugerindo que a *up-regulation* do receptor CB1 pode ser resultado da baixa ocupação do receptor (NEUMEISTER et al., 2013). Consistente com essas observações, estudos começaram a indicar que a potencialização do SECB através do CBD poderia de fato facilitar a extinção do medo em diferentes tarefas comportamentais (CHHATWAL et al., 2005; DO MONTE et al., 2013)

As evidências atuais sobre o uso de CBD para TEPT em humanos ainda são mínimas. Porém estudo em ratos já indicam que o CBD pode contribuir para um aumento na duração, profundidade do sono e na diminuição das respostas de ansiedade induzidas por esses distúrbios do sono, que são sintomas característicos do TEPT (CHAGAS et al., 2013). Essa ideia foi

comprovada em relato de caso, onde Shannon e Opila-Lehman (2016) demonstraram esses efeitos positivos, pois a administração oral de 12 a 37 mg de CBD diariamente foi associada à redução dos sintomas de ansiedade e distúrbios do sono em um paciente de 10 anos com TEPT devido a trauma sexual.

Em relação aos canabinoides sintéticos, a nabilona parece ser a mais explorada no tratamento do TEPT, ela é um agonista canabinoide sintético já aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, e tem se mostrado um tratamento promissor para insônia e pesadelos relacionados ao TEPT com aumento do tempo de sono e redução de flashbacks diurnos. Em relação a isso, estudo cruzado duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 29 militares canadenses do sexo masculino com TEPT documentado, que receberam tratamento com 0,5 mg de nabilona ou placebo e foram acompanhados até 7 semanas, os escores de sonhos angustiantes recorrentes foram significativamente reduzidos no grupo nabilona em comparação com o placebo (JETLY et al., 2015a).

Por fim, os efeitos benéficos sobre a ansiedade dependem do agonismo dos canabinoides nos receptores CB₁, modelos animais mostram um efeito dose-dependente bifásico, que produz efeitos ansiolíticos em baixas doses e resposta ansiogênica em doses mais altas, possivelmente relacionado a diferenças de sensibilidades dos receptores CB₁ em sistemas neuronais (ORSOLINI et al., 2019).

6.3.2 Efeitos dos canabinoides no transtorno do pânico (TP)

Estudos de ressonância magnética funcional e outros estudos de neuroimagem revelaram ativação da amígdala, atividade aumentada no hipocampo, hipotálamo e córtex cingulado posterior em pacientes com TP durante ou na antecipação do pânico (DRESLER et al., 2013; PANNEKOEK et al., 2013). Levando-se isso em consideração, Crippa *et al.*, (2004) realizou um estudo de neuroimagem funcional para investigar as áreas cerebrais recrutadas após a administração de CBD em humanos. E o resultado mostrou que uma dose única de CBD, administrada por via oral em voluntários saudáveis, promoveu uma redução na ansiedade e alterou a atividade de repouso em áreas cerebrais límbicas e paralímbicas.

Em modelos animais, o ataque de pânico ocorre dependendo da presença ou ausência do predador e da sua distância da presa. De acordo com essa hipótese, os ataques de pânico estariam relacionados às respostas defensivas de fuga e congelamento ocasionadas por ameaças

próximas. Assim, as respostas de fuga e congelamento por estímulos, como predadores naturais, espaços desprotegidos e estimulação química de áreas cerebrais (como a SCPd ou o hipotálamo medial), têm sido utilizadas para estudar vários aspectos do TP (MOREIRA et al., 2013).

Dessa maneira, em estudo sobre os efeitos anti-aversivos do canabidiol em comportamentos inatos induzidos pelo medo evocado por ataques de pânico com o encontro entre o rato e uma cobra selvagem do tipo *Epicrates cenchria crassus* vários comportamentos defensivos foram provocados. E em seguida, com a administração aguda de CBD (0,3-30 mg/Kg) diminuiu-se a expressão de comportamentos relacionados ao pânico, como imobilidade defensiva, fuga explosiva e fuga total dos camundongos (URIBE-MARÍO et al., 2012).

Além disso, ratos tratados com altas doses de 2 µg de CBD intracerebroventricular antes do treinamento de extinção do medo apresentaram menor tempo de congelamento em comparação com o grupo tratado com placebo. Esse efeito, que só ocorreu com essa alta dose, persistiu após um dia, o que sugere a facilitação da extinção em longo prazo (BITENCOURT et al., 2008).

Já em estudo realizado em humanos saudáveis o efeito no aprendizado da extinção com 32 mg de CBD vaporizado ou placebo antes ou após o treinamento foi estudado, e o resultado demonstrou que a administração após o treinamento de extinção levou a uma menor expectativa de choque na apresentação do estímulo condicionado 24 h após o condicionamento em comparação ao placebo (DAS et al., 2013).

6.3.3 Efeitos dos canabinoides no transtorno da ansiedade generalizada (TAG)

De acordo com Blanco et al., (2002) o TAG é uma das condições de ansiedade mais comuns e prejudiciais. Porém, o tratamento farmacológico do TAG permanece problemático, pois é mal controlado pelos medicamentos atualmente disponíveis, com apenas cerca de 30% dos indivíduos alcançando uma verdadeira recuperação ou remissão. No entanto, estudos têm observado que indivíduos com TAG são mais propensos a usar cannabis do que aqueles com outros transtornos de ansiedade, estes utilizam a fim de 'automedicar' reações de ansiedade (BUCKNER et al., 2008). Desse modo, pesquisas pré-clínicas e clínicas começaram a ser exploradas com a finalidade de elucidar os possíveis efeitos dos canabinoides para esta condição psiquiátrica.

Crippa et al., (2011) realizou um estudo com dez homens diagnosticados com TAG, que foram recrutados de uma amostra epidemiológica de 2.320 estudantes universitários, onde

foram administradas cápsulas gelatinosas idênticas contendo aproximadamente 400mg de CBD dissolvido em óleo de milho e placebo para os pacientes. Este estudo demonstrou que a administração aguda de CBD, um dos principais constituintes psicoativos da *Cannabis sativa*, pode reduzir a ansiedade subjetiva em pacientes diagnosticados clinicamente com TAG. Além disso, o presente estudo indica que essa resposta comportamental está associada a alterações na atividade funcional de áreas cerebrais implicado no processamento da ansiedade

Ademais, em relação à utilização de um canabinoide sintético no TAG, Fabre e McLendon (1981) identificaram uma melhora estatisticamente significativa nos sintomas de ansiedade em um grupo que fez o uso da nabilona quando comparados com os que receberam placebo ($p < 0,001$). Porém, já outro estudo com a mesma vertente não foram encontrados efeitos ansiolíticos significativos com o uso da nabilona. Dessa maneira, ainda se encontra uma fragilidade nos reais efeitos que este canabinoide sintético pode proporcionar.

Por fim, de acordo com achados dos estudos de imagem que implicaram regiões límbicas, paralímbicas e corticais nos circuitos cerebrais relacionados aos transtornos de ansiedade em geral e ao TAG em particular, esses efeitos ansiolíticos do CBD no nível comportamental foram significativamente associados a alterações na atividade funcional dessas áreas corticais límbicas e paralímbicas, com efeitos no giro parahipocampal e hipocampo esquerdo, e no giro cingulado posterior direito (CRIPPA et al., 2011a).

6.3.4 Efeitos dos canabinoides no transtorno de ansiedade social (TAS)

A medicação psicotrópica e a terapia cognitiva comportamental (TCC) são as opções terapêuticas mais comuns para o TAS. No entanto, adolescentes socialmente ansiosos raramente procuram ajuda devido ao potencial estigma associado a problemas mentais e ao medo de interagir com terapeutas e psiquiatras (TEO, 2010). Em contrapartida, um estudo duplo cego realizado no Japão com trinta e sete adolescentes japoneses com TAS, que fizeram o uso de óleo de cannabis ($n = 17$) contendo 300 mg de CBD ou placebo ($n = 20$) diariamente durante 4 semanas, com os sintomas medidos no início e no final do período de tratamento, teve como resultado que os pacientes que usaram o óleo com CBD tiveram diminuição significativa da ansiedade. Além disso, o estudo também demonstrou que muitos dos participantes tratados com CBD tornaram-se positivos em relação à procura de tratamento, o que se torna uma opção eficaz para reduzir as barreiras enfrentadas por pacientes com TAS que precisam de tratamento (MASATAKA, 2019).

Em outro estudo cruzado, duplo cego, controlado por placebo, pacientes virgens de tratamento com Transtorno de Ansiedade Social (TAS) e sem nenhum outro transtorno psiquiátrico comórbido, foram randomizados para receber placebo ou 400 mg de CBD, 110 min antes da análise de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT). A SPECT é uma técnica de imagem, e foi usada neste experimento com o objetivo de comparar os efeitos do CBD e do placebo no fluxo sanguíneo cerebral regional em repouso. Os níveis de ansiedade subjetiva foram mensurados 30 minutos antes, no momento e 60, 75 e 140 minutos após a ingestão da droga. Os resultados mostraram uma diminuição significativa nos níveis de ansiedade no grupo CBD, 60, 75 e 140 min após a ingestão da droga (CRIPPA et al., 2011a; ELSAID; KLOIBER; LE, 2019).

Também merece destaque os achados preliminares de um estudo que investigou a eficácia do CBD em pacientes com TAS. Nesse estudo, 12 pacientes com TAS receberam uma dose única de CBD (600 mg). Quando a ansiedade induzida por falar em público simulado foi comparada entre o pré-tratamento e o pós-tratamento, seu nível mostrou uma diminuição significativa após o tratamento, enquanto tal mudança não foi observada no grupo placebo de outros 12 pacientes (BERGAMASCHI et al., 2011b).

6.3.5 Efeitos dos canabinoides nas fobias específicas

Os transtornos de ansiedade fóbica estão entre os transtornos psiquiátricos mais prevalentes e são onerosos em termos de perda de qualidade de vida e produtividade no trabalho. Os tratamentos baseados em evidências são relativamente bem-sucedidos na maioria dos pacientes, especialmente a terapia de exposição. No entanto, um subconjunto substancial de pacientes não consegue atingir ou permanecer em remissão. Desse modo, pesquisas pré-clínicas e genéticas produziram evidências de que o sistema canabinoide está envolvido na extinção do medo, supostamente subjacente aos efeitos benéficos da terapia de exposição em distúrbios fóbicos. Um constituinte canabinoide que pode aumentar a sinalização endocanabinoide é o canabidiol (CBD), um componente não psicoativo da cannabis. Portanto, espera-se que a adição de CBD à terapia de exposição fortaleça os efeitos do tratamento (FLIER et al., 2022).

Em modelos animais de ansiedade contextual induzida, os efeitos ansiolíticos do CBD foram avaliados quanto aos sintomas de fobias específicas. Ou seja, um medo condicionado a um contexto específico é medido pela reexposição do animal a um ambiente previamente

pareado com o estímulo aversivo. Essas situações levam ao comportamento de congelamento, associado à resposta autonômica, como aumento da pressão arterial média (PAM) e da frequência cardíaca. E assim como nos demais modelos de ansiedade, o pré-tratamento com ansiolíticos tende a aliviar os sintomas induzidos pelo medo contextual. Dessa maneira, em um experimento no qual o CBD foi microinjetado no córtex pré-frontal, a resposta de congelamento ao choque elétrico foi reduzida. Nesse caso, a câmara de choque elétrico serviu como estímulo condicionado, pois os camundongos foram condicionados a temer a câmara ao receber o choque elétrico. Mais especificamente, o pré-tratamento com CBD diminuiu a resposta de congelamento à câmara de choque elétrico, a PAM e frequência cardíaca (FOGAÇA *et al.*, 2014).

7 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura científica e um estudo metanalítico das evidências encontradas. Este estudo foi desenvolvido a partir de método descritivo de busca, e análise crítica, de pesquisas que correlacionassem à temática “Análise da efetividade dos canabinoides para o tratamento de Estresse pós-traumático, transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de Ansiedade Social e fobias específicas em adultos”. A revisão foi previamente registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) e foi executada em conformidade com as recomendações PRISMA), que contribui para otimização do relato de revisão sistemática, bem como é útil para a avaliação crítica de revisões que já foram publicadas.

A elaboração da pergunta norteadora da pesquisa foi determinada seguindo o acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparador e Desfecho, do inglês, *Population; Intervention; Comparator; Outcome*). Deste modo a pergunta é: “Dada a população de pacientes com diagnóstico de Estresse pós-traumático (TEPT), transtorno do pânico (TP), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), Transtorno de Ansiedade Social (TAS) e fobias específicas. (**P**), o tratamento com canabinoides em monoterapia e/ou associação com outra farmacoterapia (**I**), quando comparado ao tratamento com placebo (**C**) em pacientes com o mesmo diagnóstico, é efetivo para reduzir os sinais e sintomas da doença (**O**)”?.

7.1 Critérios de elegibilidade e caracterização da Intervenção (I)

Esta revisão incluiu ensaios clínicos randomizados que aplicaram como intervenção os *canabinoides* em indivíduos diagnosticados com transtornos de ansiedade. Os *canabinoides em monoterapia e/ou associação com outra farmacoterapia* foram comparados com tratamento com *placebo* através de escalas que mensurassem a ansiedade. Os estudos foram elegíveis, independentemente do status de publicação e idioma.

As seguintes etapas/critérios foram seguidas: (1) foram coletados estudos que, de algum modo, observaram a efetividade nos pacientes com diagnóstico de Estresse pós-traumático (TEPT), transtorno do pânico (TP), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), Transtorno de Ansiedade Social (TAS) e fobias específicas com tratamentos que tem como base os *canabinoides*; (2) Foram inseridos estudos publicados em qualquer idioma e ano; (3) Foram incluídos indivíduos com idade entre 18-65 anos; (4) Foram incluídos indivíduos que fazem tratamento somente com *canabinoides* ou com associação a outras terapias; (5) estudos que, obrigatoriamente, avaliaram o desfecho da redução da ansiedade por meio de uma escala apropriada para tal finalidade.

Por fim, conforme foi estabelecido no protocolo PROSPERO, o ponto de corte para os parâmetros que evidenciam a efetividade dos *canabinoides* nos transtornos de ansiedade, foi definido de acordo com os critérios adotados em cada artigo incluído nesta revisão. Posteriormente, essa avaliação foi considerada na delimitação das categorias adotadas na etapa de extração de dados.

7.2 Estratégia de pesquisa e triagem preliminar

A estratégia de busca central foi realizada *online* em 3 bases de dados: *Portal regional da BVS, MedLine/PubMed e Cochrane Library*.

Foi realizada uma busca avançada de artigos científicos publicados no período de 2000 a 2022, que tinham como tema a efetividade e aceitabilidade dos *canabinoides* para o tratamento de Estresse pós-traumático, transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de Ansiedade Social e fobias específicas em adultos.

Para os estudos publicados, a estratégia adotada foi baseada na estrutura PICO, sendo adotadas palavras-chaves relacionadas e sinônimos mais comuns (Tabela 1). Para estudos não publicados, a busca será delineada de forma ampla, sendo composta pelos descritores de busca:

Tabela 1 Estratégia PICO (População, Intervenção, Comparador e Desfecho) e buscadores centrais para estudos regulares.

ALVO	DESCRIÇÃO	UNITERMOS (CÓDIGO DE PROGRAMAÇÃO UTILIZADO NA BASE DE DADOS) TERMO DeCS (BVS), MeSH (MEDLINE) E COCHRANE LIBRARY
ESTRATÉGIA UTILIZADA NO PORTAL REGIONAL DA BVS		
POPULAÇÃO/ CONDIÇÃO	1. Pacientes com diagnóstico de Estresse pós-traumático (TEPT), transtorno do pânico (TP), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de Ansiedade Social (TAS) e fobias específicas.	#1. MH:(Transtornos de Ansiedade) OR (Transtornos de Ansiedade) OR (Anxiety Disorders) OR (Trastornos de Ansiedad) OR (Distúrbios de Ansiedad) OR (Estados de Ansiedad Neurótica) OR (Neurose de Ansiedade) OR (Transtornos Ansiosos) OR (Transtornos de Angústia) OR (Anxiety Disorder) OR (Anxiety Neuroses) OR (Anxiety State, Neurotic) OR (Anxiety States, Neurotic) OR (Disorder, Anxiety) OR (Disorders, Anxiety) OR (Neuroses, Anxiety) OR (Neurotic Anxiety State) OR (Neurotic Anxiety States) OR (State, Neurotic Anxiety) OR (States, Neurotic Anxiety) OR (Estados de Ansiedad Neurótica) OR (Neurosis de Ansiedad) OR (Trastornos de Angustia) OR MH:F03.080\$ OR MH:(Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos) OR (Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos) OR (Stress Disorders, Post-Traumatic) OR (Trastornos por Estrés Postraumático) OR (Dano Moral) OR (Estresse Pós-Traumático) OR (Neurose Pós-Traumática) OR (Perturbações Pós-Estresse Traumático) OR PTSD OR (Stress Pós-Traumático) OR (Transtorno de Estresse Pós-Traumático) OR (Transtorno de Estresse Pós-Traumático Agudo) OR (Transtorno de Estresse Pós-Traumático Crônico) OR (Transtorno de Estresse Pós-Traumático de Início Tardio) OR (Transtorno de Estresse Pós-Traumático Tardio) OR (Transtornos de Stress Pós-Traumáticos) OR (Transtornos Pós-Traumáticos de Estresse) OR (Transtornos Pós-Traumáticos de Stress) OR (Acute Post Traumatic Stress Disorder) OR (Acute Post-Traumatic Stress Disorder) OR (Chronic Post Traumatic Stress Disorder) OR (Chronic Post-Traumatic Stress Disorder) OR (Delayed Onset Post Traumatic Stress Disorder) OR (Delayed Onset Post-Traumatic Stress Disorder) OR (Moral Injury) OR (Neuroses, Post Traumatic) OR (Neuroses, Post-Traumatic) OR (Neuroses, Posttraumatic) OR (Post Traumatic Stress Disorder) OR (Post Traumatic Stress Disorders) OR (Post-Traumatic Neuroses) OR (Post-Traumatic Stress Disorder) OR (Post-Traumatic Stress Disorders) OR (Posttraumatic Neuroses) OR (Posttraumatic Stress Disorder) OR (Posttraumatic Stress Disorders) OR PTSD OR (Stress Disorder, Post Traumatic) OR (Stress Disorder, Post-Traumatic) OR (Stress Disorder, Posttraumatic) OR (Stress Disorders, Posttraumatic) OR (Estrés Postraumático) OR (Neurosis Postraumática) OR TEPT OR (Transtorno de Estrés Postraumático) OR (Trastornos Postraumáticos de Estrés) OR (Trastornos de Estrés Postraumático) OR MH:F03.950.750.500\$

INTERVENÇÃO**1. Tratamento com
canabinoides**

OR MH:(Transtornos de Pânico) OR (Transtornos de Pânico) OR (Panic Disorder) OR (Transtorno de Pânico) OR (Ataques de Pânico) OR (Attack, Panic) OR (Attacks, Panic) OR (Disorder, Panic) OR (Disorders, Panic) OR (Panic Attack) OR (Panic Attacks) OR (Panic Disorders) OR (Ataques de Pânico) OR MH:F03.080.700\$ OR MH:(Fobia Social) OR (Fobia Social) OR (Phobia, Social) OR (Fobia Social) OR (Anxiety Disorder, Social) OR (Anxiety Disorders, Social) OR (Disorder, Social Anxiety) OR (Disorders, Social Anxiety) OR (Phobias, Social) OR (Social Anxiety Disorder) OR (Social Anxiety Disorders) OR (Social Phobia) OR (Social Phobias) OR (Trastorno de Ansiedad Social) OR MH:F03.080.725.500\$ OR MH:(Transtornos Fóbicos) OR (Transtornos Fóbicos) OR (Phobic Disorders) OR (Trastornos Fóbicos) OR Claustrofobia OR (Fobia Escolar) OR Fobias OR (Neurose Fóbica) OR (Transtorno de Ansiedade Social) OR Claustrophobia OR Claustrophobias OR (Disorder, Phobic) OR (Disorders, Phobic) OR (Neuroses, Phobic) OR Phobia OR (Phobia, School) OR Phobias OR (Phobias, School) OR (Phobic Disorder) OR (Phobic Neuroses) OR (School Phobia) OR (School Phobias) OR Claustrofobia OR (Fobia Escolar) OR Fobias OR (Neurosis Fóbica) OR MH:F03.080.725\$

#2.

MH:Canabinoides OR Cannabinoids OR Cannabinoides OR Canabinoide OR Cannabinoid OR Canabinoides OR Cannabinoide OR MH:D02.455.849.090\$ OR MH:(Antagonistas de Receptores de Canabinoides) OR (Antagonistas de Receptores de Canabinoides) OR (Cannabinoid Receptor Antagonists) OR (Antagonistas de Receptores de Cannabinoides) OR (Antagonista Canabinoide) OR (Antagonista do Receptor de Canabinoide) OR (Bloqueador Canabinoide) OR (Bloqueador de Receptor de Canabinoide) OR (Antagonist, Cannabinoid) OR (Antagonist, Cannabinoid Receptor) OR (Antagonists, Cannabinoid) OR (Antagonists, Cannabinoid Receptor) OR (Blocker, Cannabinoid) OR (Blocker, Cannabinoid Receptor) OR (Blockers, Cannabinoid) OR (Blockers, Cannabinoid Receptor) OR (Cannabinoid Antagonist) OR (Cannabinoid Antagonists) OR (Cannabinoid Blocker) OR (Cannabinoid Blockers) OR (Cannabinoid Receptor Antagonist) OR (Cannabinoid Receptor Blocker) OR (Cannabinoid Receptor Blockers) OR (Receptor Antagonist, Cannabinoid) OR (Receptor Antagonists, Cannabinoid) OR (Receptor Blocker, Cannabinoid) OR (Receptor Blockers, Cannabinoid) OR (Antagonista de los Cannabinoides) OR (Antagonista de los Receptores de los Cannabinoides) OR (Antagonistas de Receptores de Canabinoides) OR (Bloqueador de los Cannabinoides) OR (Bloqueador de los Receptores de los Cannabinoides) OR MH:D27.505.519.625.085.750\$ OR MH:D27.505.696.399.472.188.750\$ OR MH:(Agonistas de Receptores de Canabinoides) OR (Agonistas de Receptores de Canabinoides) OR (Cannabinoid Receptor Agonists) OR (Agonistas de Receptores de Cannabinoides) OR (Agonista Canabinoide) OR (Agonista de Receptor de Canabinoide) OR (Activators, Cannabinoid Receptor) OR (Agonist, Cannabinoid) OR (Agonist, Cannabinoid Receptor) OR (Agonists, Cannabinoid) OR (Agonists, Cannabinoid

Receptor) OR (Cannabinoid Agonist) OR (Cannabinoid Agonists) OR (Cannabinoid Receptor Activators) OR (Cannabinoid Receptor Agonist) OR (Receptor Activators, Cannabinoid) OR (Receptor Agonist, Cannabinoid) OR (Receptor Agonists, Cannabinoid) OR (Agonista de los Cannabinoides) OR (Agonista de los Receptores de los Cannabinoides) OR (Agonistas de Receptores de Canabinoides) OR MH:D27.505.519.625.085.500\$ OR MH:D27.505.696.399.472.188.500\$ OR MH:(Maconha medicinal) OR (Maconha medicinal) OR (Medical Marijuana) OR (Marihuana Medicinal) OR (Cannabis, Medical) OR (Cannabis, Medicinal) OR (Dispensaries, Marijuana) OR (Marijuana Dispensaries) OR (Marijuana Treatment) OR (Marijuana, Medical) OR (Marijuana, Medicinal) OR (Medical Cannabis) OR (Medicinal Cannabis) OR (Medicinal Marijuana) OR (Treatment, Marijuana) OR MH:F03.080.725.500\$ OR MH:(Moduladores de Receptores de Canabinoides) OR (Moduladores de Receptores de Canabinoides) OR (Cannabinoid Receptor Modulators) OR (Moduladores de Receptores de Cannabinoides) OR (Modulators, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Modulators, Cannabinoid) OR (Moduladores de Receptores de Canabinoides) OR MH:D27.505.519.625.085\$ OR MH:D27.505.696.399.472.188\$

OPERADOR BOOLEANO

OR e AND

#3
#1 AND #2

ESTRATÉGIA UTILIZADA NO BANCO DE DADOS DA MEDLINE VIA PUBMED

POPULAÇÃO/ CONDIÇÃO

1. Pacientes com diagnóstico de Estresse pós-traumático (TEPT), transtorno do pânico (TP), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de Ansiedade Social (TAS) e fobias específicas.

#1.
"Anxiety Disorders"[Mesh] OR (Anxiety Disorders) OR (Anxiety Disorder) OR (Disorder, Anxiety) OR (Disorders, Anxiety) OR (Neuroses, Anxiety) OR (Anxiety Neuroses) OR (Anxiety States, Neurotic) OR (Anxiety State, Neurotic) OR (Neurotic Anxiety State) OR (Neurotic Anxiety States) OR (State, Neurotic Anxiety) OR (States, Neurotic Anxiety) OR "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] OR (Stress Disorders, Post-Traumatic) OR (Post-Traumatic Stress Disorder) OR (Stress Disorder, Post-Traumatic) OR (Neuroses, Post-Traumatic) OR (Neuroses, Post Traumatic) OR (Post-Traumatic Neuroses) OR PTSD OR (Neuroses, Posttraumatic) OR (Posttraumatic Neuroses) OR (Post-Traumatic Stress Disorders) OR (Post Traumatic Stress Disorders) OR (Posttraumatic Stress Disorders) OR (Posttraumatic Stress Disorder) OR (Stress Disorder, Posttraumatic) OR (Stress Disorders, Posttraumatic) OR (Post Traumatic Stress Disorder) OR (Stress Disorder, Post Traumatic) OR (Delayed Onset Post-Traumatic Stress Disorder) OR (Delayed Onset Post Traumatic Stress Disorder) OR (Chronic Post-Traumatic Stress Disorder) OR (Chronic Post Traumatic Stress Disorder) OR (Moral Injury) OR (Injury, Moral) OR (Moral Injuries) OR (Acute Post-Traumatic Stress Disorder) OR (Acute Post Traumatic Stress Disorder) OR "Panic Disorder"[Mesh] OR (Disorder, Panic) OR

INTERVENÇÃO**1. Tratamento com
canabinoides****OPERADOR
BOOLEANO**

OR e AND

(Disorders, Panic) OR (Panic Disorders) OR (Panic Attacks) OR (Attack, Panic) OR (Attacks, Panic) OR (Panic Attack) OR "Phobia, Social"[Mesh] OR (Phobia, Social) OR (Social Phobia) OR (Social Phobias) OR (Social Evaluation Phobia) OR (Phobia, Social Evaluation) OR (Social Evaluation Phobias) OR (Social Anxiety Disorder) OR (Anxiety Disorder, Social) OR (Disorder, Social Anxiety) OR (Social Anxiety Disorders) OR Sociophobia OR Sociophobias OR (Fear of Social Evaluation) OR (Evaluation Fear, Social) OR (Social Evaluation Fear) OR "Phobic Disorders"[Mesh] OR (Disorder, Phobic) OR (Phobic Disorder) OR (Neuroses, Phobic) OR (Phobic Neuroses) OR Phobias OR Phobia OR (Phobia, School) OR (School Phobia) OR Scolionophobia OR Claustrophobia

#2.

"Cannabinoids"[Mesh] OR Cannabinoids OR Cannabinoid OR "Cannabinoid Receptor Antagonists"[Mesh] OR (Cannabinoid Receptor Antagonists) OR (Antagonists, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Antagonists, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Antagonist) OR (Antagonist, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Receptor Blockers) OR (Blockers, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Blockers, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Receptor Blocker) OR (Blocker, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Blocker, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Antagonists) OR (Antagonists, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Blockers) OR (Blockers, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Receptor Antagonist) OR (Antagonist, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Antagonist, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Blocker) OR (Blocker, Cannabinoid) OR "Cannabinoid Receptor Agonists"[Mesh] OR (Agonists, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Agonists, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Receptor Agonist) OR (Agonist, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Agonist, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Receptor Activators) OR (Activators, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Activators, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Agonist) OR (Agonist, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Agonists) OR (Agonists, Cannabinoid) OR "Medical Marijuana"[Mesh] OR (Marijuana, Medical) OR (Medicinal Cannabis) OR (Cannabis, Medicinal) OR (Marijuana Treatment) OR (Treatment, Marijuana) OR (Medicinal Marijuana) OR (Marijuana, Medicinal) OR (Medical Cannabis) OR (Cannabis, Medical) OR (Marijuana Dispensaries) OR (Dispensaries, Marijuana) OR "Cannabinoid Receptor Modulators"[Mesh] OR (Cannabinoid Receptor Modulators) OR (Modulators, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Modulators, Cannabinoid)

#3

#1 AND #2

ESTRATÉGIA UTILIZADA NO BANCO DE DADOS DA CENTRAL VIA COCHRANE LIBRARY

**POPULAÇÃO/
CONDIÇÃO**

1. Pacientes com diagnóstico de Estresse pós-traumático (TEPT), transtorno do pânico (TP), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de Ansiedade Social (TAS) e fobias específicas.

#1.

MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] explode all trees

#2.

(Anxiety Disorders) OR (Anxiety Disorder) OR (Disorder, Anxiety) OR (Disorders, Anxiety) OR (Neuroses, Anxiety) OR (Anxiety Neuroses) OR (Anxiety States, Neurotic) OR (Anxiety State, Neurotic) OR (Neurotic Anxiety State) OR (Neurotic Anxiety States) OR (State, Neurotic Anxiety) OR (States, Neurotic Anxiety)

#3.

#1 OR #2

#4.

MeSH descriptor: [Stress Disorders, Post-Traumatic] explode all trees

#5.

(Stress Disorders, Post-Traumatic) OR (Post-Traumatic Stress Disorder) OR (Stress Disorder, Post-Traumatic) OR (Neuroses, Post-Traumatic) OR (Neuroses, Post Traumatic) OR (Post-Traumatic Neuroses) OR PTSD OR (Neuroses, Posttraumatic) OR (Posttraumatic Neuroses) OR (Post-Traumatic Stress Disorders) OR (Post Traumatic Stress Disorders) OR (Posttraumatic Stress Disorders) OR (Stress Disorders, Posttraumatic) OR (Post Traumatic Stress Disorder) OR (Stress Disorder, Posttraumatic) OR (Stress Disorders, Posttraumatic) OR (Post Traumatic Stress Disorder) OR (Stress Disorder, Post Traumatic) OR (Delayed Onset Post-Traumatic Stress Disorder) OR (Delayed Onset Post Traumatic Stress Disorder) OR (Chronic Post-Traumatic Stress Disorder) OR (Chronic Post Traumatic Stress Disorder) OR (Moral Injury) OR (Injury, Moral) OR (Moral Injuries) OR (Acute Post-Traumatic Stress Disorder) OR (Acute Post Traumatic Stress Disorder)

#6.

#4 OR #5

#7.

MeSH descriptor: [Panic Disorder] explode all trees

#8.

(Disorder, Panic) OR (Disorders, Panic) OR (Panic Disorders) OR (Panic Attacks) OR (Attack, Panic) OR (Attacks, Panic) OR (Panic Attack)

Cannabinoid

#19.

#17 OR #18

#20.

MeSH descriptor: [Cannabinoid Receptor Antagonists] explode all trees

#21.

(Cannabinoid Receptor Antagonists) OR (Antagonists, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Antagonists, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Antagonist) OR (Antagonist, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Receptor Blockers) OR (Blockers, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Blockers, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Receptor Blocker) OR (Blocker, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Blocker, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Antagonists) OR (Antagonists, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Blockers) OR (Blockers, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Receptor Antagonist) OR (Antagonist, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Antagonist, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Blocker) OR (Blocker, Cannabinoid)

#22.

#20 OR #21

#23.

MeSH descriptor: [Cannabinoid Receptor Agonists] explode all trees

#24.

(Agonists, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Agonists, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Receptor Agonist) OR (Agonist, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Agonist, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Receptor Activators) OR (Activators, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor Activators, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Agonist) OR (Agonist, Cannabinoid) OR (Cannabinoid Agonists) OR (Agonists, Cannabinoid)

#25

#23 OR #24

#26.

MeSH descriptor: [Medical Marijuana] explode all trees

#27.

(Marijuana, Medical) OR (Medicinal Cannabis) OR (Cannabis, Medicinal) OR (Marijuana

Treatment) OR (Treatment, Marijuana) OR (Medicinal Marijuana) OR (Marijuana, Medicinal)
OR (Medical Cannabis) OR (Cannabis, Medical) OR (Marijuana Dispensaries) OR
(Dispensaries, Marijuana)

#28

#26 OR #27

#29.

MeSH descriptor: [Cannabinoid Receptor Modulators] explode all trees

#30.

(Cannabinoid Receptor Modulators) OR (Modulators, Cannabinoid Receptor) OR (Receptor
Modulators, Cannabinoid)

#31.

#29 OR #30

OPERADOR

BOOLEANO

OR e AND

#32

#19 OR #22 OR #25

OR #28 OR #31

#33.

#16 AND #32

Fonte: autoria própria.

Em todos os casos, os descritores foram escolhidos a partir de resultados de pesquisas preliminares no âmbito da avaliação crítica dos pesquisadores da área integrantes da equipe de revisores. A literatura de revisões sistemáticas relacionadas ao tema proposto no presente estudo também foi consultada, e o critério final para a seleção das palavras-chave foi a sensibilidade, isto é, estratégias mais abrangentes foram preferidas em relação às buscas muito específicas.

As estratégias de buscas foram adaptadas aos padrões de cada base de dados quanto ao uso de filtros e operadores booleanos. Foram utilizados filtros de seleção para o comparador. Essa etapa foi realizada de forma independente em três diferentes redes de acesso entre março e abril de 2023, e a busca que retornou os resultados mais amplos foi escolhida para a triagem. Além disso, estudos elegíveis das referências bibliográficas dos estudos incluídos também foram incluídos.

Para garantir a eficiência e precisão de todo o processo de inclusão dos estudos, a triagem foi realizada por duas pessoas em um procedimento cego composto por duas etapas sequenciais e cumulativas, a partir dos critérios de verificação, sendo: A) Análise do título e do resumo; B) Análise do texto completo; utilizando o aplicativo Rayyan (disponível em: <https://rayyan.qcri.org/welcome>), que propicia agilidade e seleção dos artigos para inclusão (ou exclusão) no estudo. Quando ocorreu empate houve o desempate por uma terceira pessoa.

Nesta triagem inicial, pela possibilidade haver alto grau de variabilidade metodológica, foi estabelecido no protocolo PROSPERO a possibilidade de adição de novos critérios de inclusão e exclusão a fim de analisar quais métodos de medida e tipos de dados serão mais prevalentes e mais homoganeamente utilizados na avaliação de tais consequências.

7.3 Descrição da extração de dados e triagem final

O *software Excel®* do pacote *Office Microsoft 365* foi utilizado para planilhar os dados coletados, o banco de dados foi composto pelos principais campos fornecidos para dados paramétricos e não paramétricos dos estudos incluídos. A extração foi iniciada apenas quando os dois revisores responsáveis por esta etapa apresentaram resultados convergentes.

Os dados foram coletados de acordo com os seguintes critérios: 1) Tipo de estudo; 2) Tempo e metodologia utilizada na pesquisa; 3) Detalhamento da exposição 4) Características sociodemográficas da população em estudo, quando disponíveis; 5) Resultados obtidos;

Além disso, foram coleadas informações que permitiram a análise de risco de viés e

medidas de efeito, bem como os métodos utilizados para sua mensuração. Objetivando aumentar o poder de comparação, homogeneidade dos desenhos experimentais e avanço científico real, em relação aos dados descritos na literatura.

7.4 Desfecho principal e desfechos secundários

O desfecho principal a ser analisado foi a taxa de efetividade, isto é, a eficácia do tratamento para o transtorno de estresse pós-traumático, transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social e fobias específicas, definida como uma melhora em uma escala de avaliação dos transtornos de ansiedade durante o estudo.

Os desfechos secundários incluem 1) resposta antidepressiva, definida como > 50% de melhora na escala de classificação de transtornos de ansiedade, 2) remissão dos transtornos, com base em definições específicas do estudo e 3) taxas de descontinuação, definidas como interrupção do tratamento antes do final do estudo.

As medidas de efeito que foram analisadas nos desfechos são: média, desvio padrão, mediana e intervalos de confiança, além do tamanho da amostra dos grupos Tratado e Controle (intervenção com canabinoides ou placebo). Essas medidas foram extraídas, considerando a avaliação inicial e o seguimento após a intervenção.

7.5 Análise de risco de viés e certeza da evidência

Dois autores avaliaram, independentemente, o risco de viés nos estudos incluídos, em acordo com os critérios propostos pela Colaboração Cochrane, que se baseia nos seguintes domínios: 1) geração de sequências aleatórias; 2) Ocultação de alocação; 3) Cegamento de participantes e pessoal incompleto; 4) Cegamento da avaliação de resultados, dados de resultados, relatórios seletivos e outras fontes de viés. O risco de viés para cada domínio analisado foi julgado como baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco incerto de viés. As discordâncias entre os autores quanto à avaliação do risco de viés foram resolvidas por meio de discussão. Após analisar o risco de viés, a ferramenta GRADE (*Grades of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation Working Group*) foi usada para analisar a certeza das evidências.

7.6 Estratégia de síntese de dados e análises estatísticas

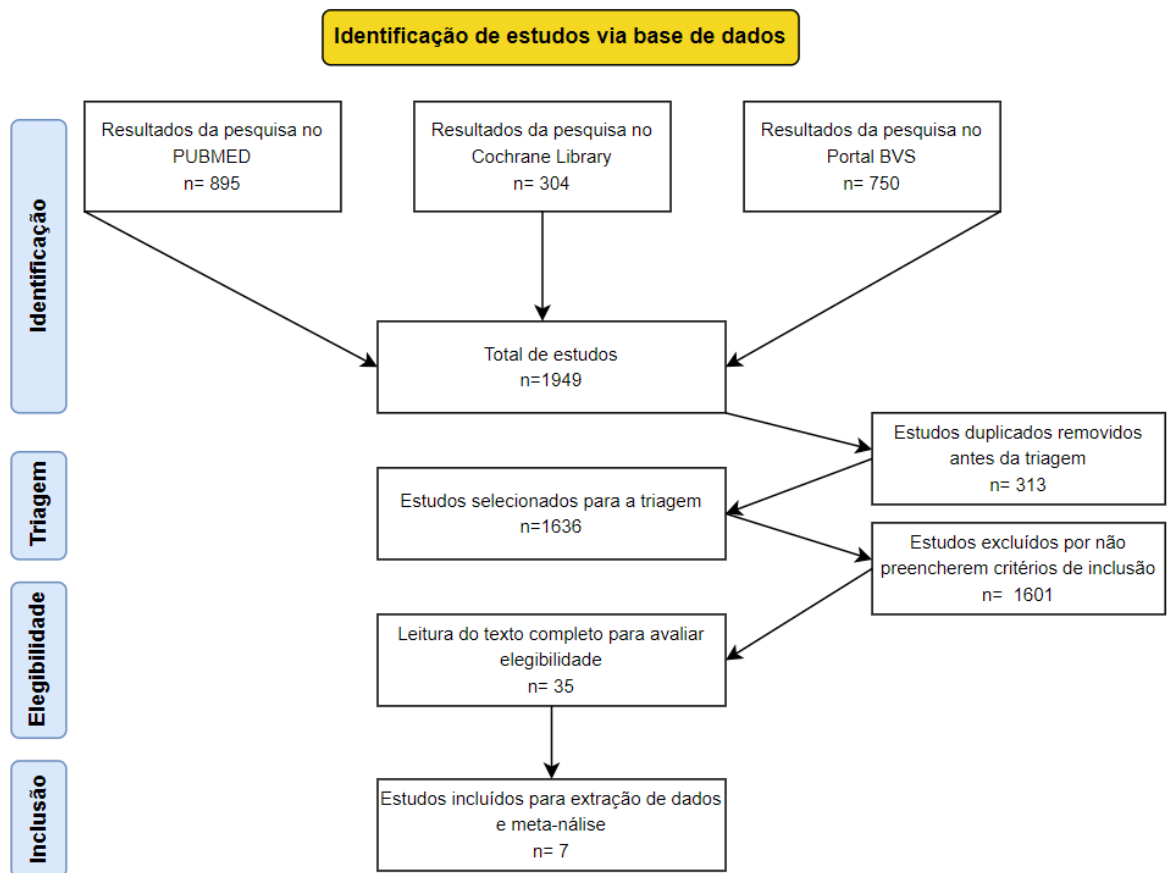
O pacote meta (versão 6.5-0) implementado em linguagem R foi utilizado para realizar as meta-análises. A ansiedade, medida entre os estudos por diferentes escalas, foi expressa por diferenças de médias padronizadas com seus respectivos intervalos de confiança de 95% usando o método g de Hedges. Quando um estudo utilizou múltiplas escalas para avaliar a ansiedade, foi priorizada a escala com maior impacto clínico e científico. As meta-análises foram calculadas com modelos de efeitos aleatórios usando o método da máxima verossimilhança restrita (REML). A heterogeneidade estatística foi medida usando o teste Q de Cochran, tau (τ^2) e I² de Higgins com a inspeção visual do Forest Plot. Assumiu-se que um valor P do teste χ^2 menor que 0.10 e um I² maior ou igual a 50% indicam uma heterogeneidade estatisticamente significativa. Para explorar potenciais fontes de heterogeneidade, foi realizada análise de sensibilidade.

8 RESULTADOS

8.1 Resultados da pesquisa

As buscas nas bases de dados BVS, *Pubmed* e *Cochrane Library* resultaram, inicialmente, em 1.949 estudos. 313 trabalhos duplicados foram excluídos, restando 1636 para a triagem. Após a primeira etapa de leitura de títulos e resumos, 35 estudos foram selecionados para a leitura do texto completo. Posteriormente, 28 estudos foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão. Dessa forma, 7 trabalhos foram eleitos para a inclusão nesta revisão e os seus dados foram submetidos à meta-análise (Figura 9).

Figura 3. Diagrama das etapas de seleção dos estudos para Revisão Sistemática com Meta-Análise.



Fonte: autoria própria.

8.2 Estudos incluídos

Os sete trabalhos incluíram somente pacientes acima de 18 anos que foram diagnosticados com algum dos transtornos de ansiedade (TAG, TAS, TEPT, TP ou FE). Quanto à intervenção, cada estudo comparou o uso de *canabinoides* em monoterapia ou associado com outro tipo de abordagem terapêutica com o placebo. Em todos eles, o desfecho primário foi o mesmo – avaliar a redução da ansiedade após a intervenção. Para a avaliação da intensidade dos sintomas da ansiedade, foram utilizadas escalas adequadas para esta finalidade, como a escala CAPS (Clinical Assessment in Psychiatric Syndromes), Fear Questionnaire (FQ), Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) e as Unidades Subjetivas de Angústia (SUDS). (ver Tabela 2).

Tabela 2 Resultados dos estudos incluídos na revisão.

Autores/Ano	Design Metodológico	Participantes	Grupo Controle	Protocolo de Intervenção	Desfecho Primário	Resultados
(JETLY et al., 2015b)	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-Cego	10 (Entre 18- 65 anos)	Placebo	Os indivíduos (pacientes com diagnóstico de TEPT) foram designados aleatoriamente pelo farmacêutico chefe no início do estudo em uma proporção de 1:1 para os seguintes grupos de tratamento: Grupo 1 — Período 1 nabilona (NAB); Período 2 placebo (PBO), Grupo 2 — Período 1 placebo (PBO); Período 2 nabilona (NAB). A dosagem começou em 0,5 mg e foi titulada semanalmente até um máximo de 3,0 mg com base na eficácia (supressão de pesadelos) e tolerabilidade. A dose alcançada na semana 5 foi mantida nas 2 semanas finais. Todas as dosagens foram 1 h antes de dormir. Uma lavagem de 2 semanas separou o Período 1 e 2.	Redução média nas pontuações de sonhos recorrentes e angustiantes do CAPS (Frequência + Intensidade).	No final do período de tratamento com NAB, 7 em cada 10 indivíduos (70%) apresentaram pontuações de "muito melhorado" ou "melhorado" em comparação com 2 em cada 9 (22%) no final do período de tratamento com PBO. A medida primária de eficácia foi a redução média das pontuações de Sonhos Recorrentes e Perturbadores no CAPS (Frequência + Intensidade), que foi significativa. Essa redução também foi mantida ao analisar separadamente a Frequência: NAB -1.9 ± 1.3 , PBO -0.4 ± 1.4 , $p = 0.05$, e a Intensidade: NAB -1.7 ± 1.3 , PBO -0.6 ± 1.1 , $p = 0.06$.

(KWEE et al., 2022b)	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-Cego	80 (Entre 18-65 anos)	Placebo	Foram realizadas oito sessões de exposição in vivo assistida por terapeutas (semanais, ambulatoriais), que foram complementadas com 300 mg de CBD oral (n = 39) ou placebo (n = 41). O Questionário de Medo (FQ) foi avaliado no início, durante e após o tratamento, e após 3 e 6 meses de acompanhamento.	Pontuação no Questionário de Medo que mede o nível de evitação como resultado do transtorno de ansiedade.	Os resultados indicaram que 300 mg de CBD antes de sessões de tratamento não levaram a uma melhora dos sintomas em comparação com o placebo. Além disso, O CBD não melhorou a extinção do medo dentro da sessão, nem afetou a consolidação do aprendizado da extinção.
(BONN-MILLER et al., 2021)	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-Cego	80 (Entre 18-45 anos)	Placebo	Os participantes foram aleatoriamente designados para receber três semanas de tratamento ativo (cannabis fumada) ou placebo no Estágio 1 (Alto THC, Alto CBD, THC+CBD e placebo) e, em seguida, foram randomizados novamente após um período de washout de 2 semanas para receber um dos outros três tratamentos ativos no Estágio 2.	Mudança na gravidade dos sintomas de TEPT desde a linha de base até o final do tratamento no Estágio 1 medida através da escala CAPS.	O estudo não encontrou uma diferença significativa dos sintomas de TEPT entre as concentrações ativas de cannabis e placebo no final do Estágio 1 [F (3, 73) = 1,85, p = 0,15]. Todos os quatro grupos de tratamento, incluindo placebo, alcançaram reduções significativas nas pontuações totais de gravidade total do CAPS-5 desde a linha de base do Estágio 1 (consulta 0) até o final do tratamento (consulta 5). Especificamente, os participantes que receberam placebo no Estágio 1 relataram uma redução média de

(BERGAMASCHI et al., 2011a)	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-Cego	24 (Entre 20-25 anos)	Placebo	Pacientes com TAS que nunca haviam recebido tratamento foram designados para receber CBD (600 mg; n = 12) ou placebo (n = 12) em um delineamento randomizado duplo-cego, uma hora e meia antes do teste de simulação de falar em público.	Redução da ansiedade medida através de avaliações subjetivas na Escala Visual Analógica de Humor (EVAH)	13,1 pontos (DP = 12,10, $p < 0,001$, $d = -1,30$), os participantes que receberam THC alto relataram uma redução média de 15,2 pontos (DP = 11,3, $p < 0,0001$, $d = -1,99$), participantes com alto CBD relataram uma redução média de 8,4 pontos (DP = 10,09, $p < 0,05$, $d = -0,79$) e os participantes THC+CBD relataram uma redução média de 8,5 pontos (DP = 9,88, $p < 0,05$, $d = -0,83$). O pré-tratamento de pacientes com TAS com CBD reduziu significativamente a ansiedade e o desconforto em seu desempenho de fala (S) ($p = 0,009$) e o alerta em seu discurso antecipatório (A) ($p = 0,047$), indicando que esse canabinóide inibe o medo de falar em público, um dos principais sintomas do TAS.
-----------------------------	---	-----------------------	---------	---	---	---

(CRIPPA et al., 2011b)	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-Cego	10 (Entre 20 e 33 anos)	Placebo	Na primeira sessão, os indivíduos com TAS receberam uma dose oral de CBD (400 mg) ou placebo, em um procedimento duplo-cego. Na segunda sessão, o mesmo procedimento foi realizado com o medicamento não administrado na sessão anterior.	Redução da ansiedade medida através de avaliações subjetivas na Escala Visual Analógica de Humor (EVAH).	Em relação ao placebo, o CBD foi associado a uma ansiedade subjetiva significativamente diminuída ($p < 0,001$).
(BOLSONI et al., 2022)	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-Cego	33 (Entre 18 e 60 anos)	Placebo	Na primeira seção experimental, os participantes diagnosticados com TEPT prepararam o teste comportamental, gravando relatos de seus traumas em áudio digital por um minuto e meio e, em seguida, imaginando o trauma por 30 segundos. Após 7 dias, os participantes receberam CBD (300 mg) ou placebo e realizaram o teste comportamental, ouvindo o relato do trauma e imaginando-se naquela situação. Sete dias depois, os participantes foram submetidos aos	Redução dos sintomas geralmente induzidos pela recordação do evento traumático medidos através da Escala Visual Analógica de Humor (EVAH).	Não houve diferenças significativas $p = 0,11$ entre os efeitos do CBD e do placebo na ansiedade, estado de alerta e desconforto induzidos pela lembrança do evento traumático durante a intervenção farmacológica e na semana subsequente, na ausência dela.

mesmos procedimentos da sessão anterior, mas sem a intervenção farmacológica, para avaliar o efeito na reconsolidação das memórias traumáticas.						
(RABINACK, 2019)	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-Cego	22 (Entre 21-45 anos)	Placebo	Foi administrada uma dose oral única de dronabinol (7,5 mg) ou placebo (PBO) aproximadamente duas horas antes da ressonância magnética funcional e da tarefa de desempenho nos pacientes com TEPT	Redução da ansiedade medida através do teste Unidades subjetivas de angústia (SUDS	O grupo placebo apresentou resultados menores nas Unidades subjetivas de angústia (SUDS), escala que foi usada para medir as classificações de medo/ansiedade "subjetiva"

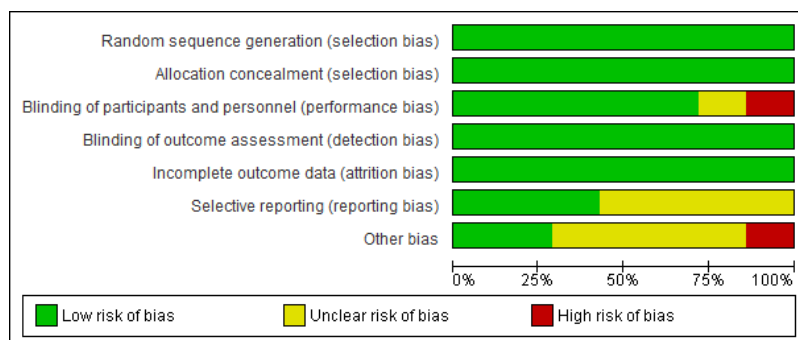
Fonte: autoria própria

8.3 Risco de viés nos estudos incluídos e análise da certeza de evidência

A análise do viés de risco, realizada por meio da ferramenta ROB2, que avalia cinco domínios (randomização do processo, desvio das intervenções planejadas, falta de dados de resultados, mensuração de resultados e seleção de resultados relatados), revelou que, dos sete estudos selecionados, quatro foram classificados como apresentando "algumas preocupações" em relação ao viés, dois foram classificados como "alto risco de viés" e dois foram classificados como "baixo risco de viés". A classificação de "algumas preocupações" foi atribuída aos estudos nos quais os protocolos clínicos não foram encontrados, resultando nessa classificação no domínio "seleção de resultados relatados" que foi decisiva para o risco geral. Já os estudos identificados como apresentando "alto risco de viés", um teve essa classificação por apresentar perda de participantes ao longo da pesquisa, o que levou a um alto risco de viés no domínio "falta de dados de resultados", e no outro estudo, o protocolo clínico não especificava o processo de randomização dos pacientes, resultando em "algumas preocupações" no domínio "randomização do processo", que culminou em alto risco de viés.

Já a análise da certeza de evidência foi realizada através da ferramenta GRADEpro, Ferramenta de Desenvolvimento de Diretrizes, que é uma plataforma que facilita o gerenciamento de um processo de tomada de decisão sistemático e transparente, fundamentado em evidências. Essa ferramenta permite uma abordagem colaborativa na avaliação da qualidade das evidências e na elaboração de recomendações, promovendo uma atuação mais eficiente. A partir da inserção dos dados obtidos pelo estudo e pelo cálculo metanalítico, a qualidade da evidência foi moderada por conta da baixa quantidade de participantes e da variação no intervalo de confiança.

Figura 4. Resultado da análise do risco de viés. A ferramenta Review Manager, da Cochrane Library, foi utilizada para a confecção da figura.



Fonte: autoria própria.

Figura 5. Risco de viés dos domínios analisados. A ferramenta *Review Manager*, da *Cochrane Library*, foi utilizada para a confecção da figura.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bergamaschi 2011	+	+	+	+	+	?	?
Bolsoni 2022	+	+	+	+	+	+	+
Bonn Miller 2021	+	+	?	+	+	+	+
Crippa 2011	+	+	+	+	+	?	?
Jethly 2015	+	+	+	+	+	?	?
Kwee 2022	+	+	+	+	+	?	?
Rabinack 2019	+	+	-	+	+	+	-

Fonte: autoria própria.

Figura 6: Análise da certeza de evidência. A figura foi obtida através da ferramenta GRADEpro.

Sumário de Resultados:**Canabinoide comparado a placebo para transtornos de Ansiedade****paciente ou população:** transtornos de Ansiedade**Contexto:** Redução de sintomas subjetivos da ansiedade**Intervenção:** Canabinoide**Comparação:** placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com Canabinoide				
Redução dos sintomas da ansiedade avaliado com: Escala de mensuram a ansiedade (ex: CAPS, EVAH, FQ, BAI e SUDS Escala de: 0 para 100	A média redução dos sintomas da ansiedade foi 9.59 pontos	MD 0.83 pontos mais alto (3.72 menor para 5.24 mais alto)	-	235 (7 ECRs)	⊕⊕⊕⊖ Moderada ^a	Canabinóides probably results in little to no difference in redução dos sintomas de ansiedade. DMP = 0.06 [-0.27 até 0.38]

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

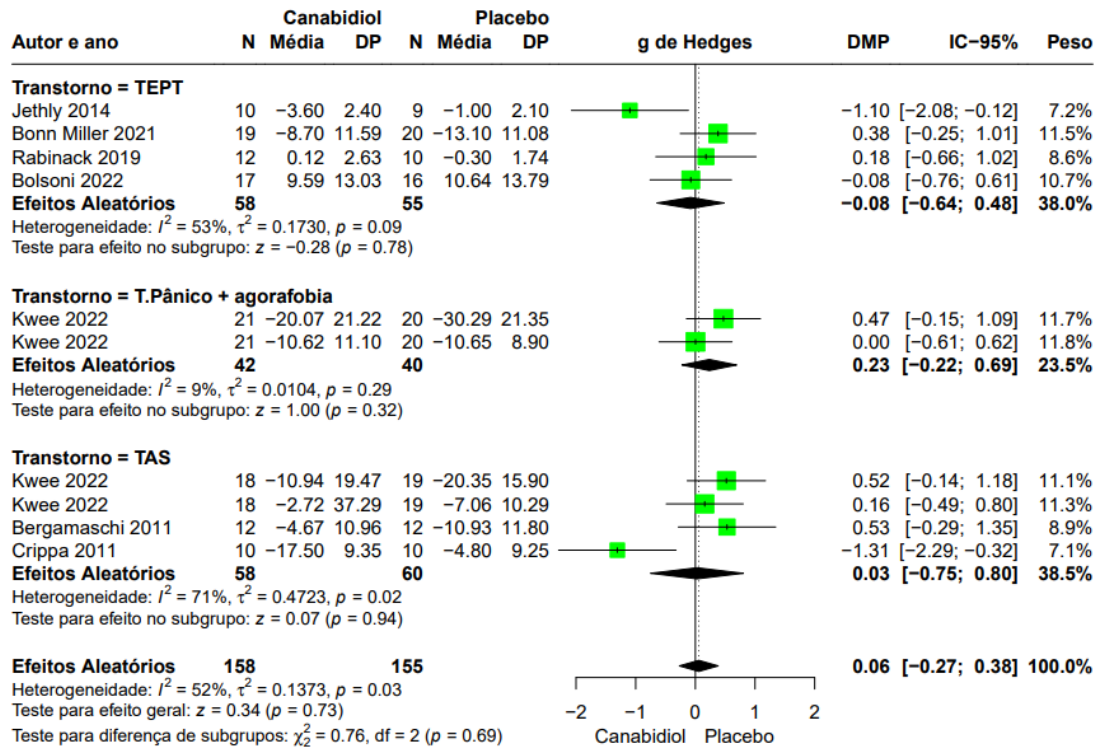
Fonte: autoria própria.

8.4 Meta-análise

Na presente pesquisa, a meta-análise incluiu dados de sete estudos, envolvendo 235 pacientes com diferentes transtornos de ansiedade, onde foi concluído que o uso de canabinoides não demonstrou efeito favorável no tratamento da ansiedade. Os resultados mostraram um pequeno efeito médio ponderado (DMP) de 0,06, com um IC-95% variando de -0,27 a 0,38. Isso indica que não houve uma diferença significativa entre o grupo que recebeu o tratamento com canabinoide e o grupo controle em termos de redução dos sintomas de ansiedade. A heterogeneidade dos estudos foi avaliada pelo valor I^2 , que foi de 52%. Isso sugere uma moderada heterogeneidade entre os estudos incluídos na meta-análise. Além disso, o valor de p de 0,73 indica que a diferença observada não foi estatisticamente significativa. Isso significa que a variação nos resultados pode ser atribuída ao acaso e não a um efeito real dos canabinoides no tratamento da ansiedade.

É importante ressaltar que os resultados da meta-análise são dependentes da qualidade e da heterogeneidade dos estudos incluídos. Portanto, é necessário realizar mais pesquisas para confirmar essas conclusões. Os resultados da meta-análise podem ser visualizados na figura abaixo.

Figura 7. Metanálise da comparação entre a intervenção com o *canabinoide* e o placebo para o desfecho da redução dos sintomas dos transtornos de ansiedade.



Fonte: autoria própria.

8.5 Limitações

Uma limitação importante encontrada em dois dos estudos analisados diz respeito à perda de pacientes ao longo das pesquisas. No estudo de Kwee e colaboradores (2022b), a perda foi derivada de pensamentos suicidas que ocorreram em um paciente em condição placebo, levando à descontinuação do tratamento. Já em Bonn-Miller et al. (2021), 13 participantes no total encerraram o estudo precocemente devido a um evento adverso, sendo que os eventos adversos mais comuns relatados foram tosse (12,3%), irritação na garganta (11,7%) e ansiedade (10,4%). Perder participantes ao longo de um estudo é prejudicial por várias razões. Isso pode introduzir viés de seleção, pois participantes que permanecem no estudo podem ter características diferentes daqueles que abandonaram, o que pode afetar a representatividade da amostra e comprometer a validade dos resultados, além de reduzir o poder estatístico e comprometer a

precisão dos resultados. Outra limitação encontrada está relacionada à presença de heterogeneidade entre os estudos incluídos na meta-análise decorrente das diferentes dosagens, tipos de canabinoides utilizados e instrumentos de medição empregados. Isso pode dificultar a generalização dos resultados e a obtenção de conclusões definitivas.

8.6 Perspectiva

Os transtornos de ansiedade representam um problema de saúde mental significativo que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Diante disso, existe uma crescente busca por alternativas terapêuticas que possam proporcionar alívio dos sintomas e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Os canabinoides têm despertado interesse devido às suas propriedades farmacológicas e seu potencial impacto no sistema endocanabinoide, que está envolvido na regulação do humor e da ansiedade. No entanto, a eficácia dos canabinoides no tratamento da ansiedade ainda é motivo de debate e controvérsia. Portanto, é essencial avaliar criticamente os estudos existentes, utilizando métodos de análise rigorosos e estatísticos, a fim de fornecer uma perspectiva clara sobre a efetividade dos canabinoides no tratamento da ansiedade. Os resultados desta pesquisa podem contribuir para o avanço do conhecimento nessa área e auxiliar na tomada de decisões clínicas, proporcionando informações valiosas para profissionais de saúde e pacientes que buscam opções de tratamento eficazes e seguros para os transtornos de ansiedade.

9 DISCUSSÃO

Segundo a literatura especializada, na área das Ciências da Saúde, a revisão sistemática desempenha um papel crucial na integração de informações, pois reúne, de maneira organizada, uma ampla gama de resultados qualitativos e quantitativos provenientes de pesquisas clínicas. Essa abordagem auxilia na interpretação de possíveis inconsistências encontradas entre os estudos primários que abordam a mesma questão. Dessa forma, a revisão sistemática se estabelece como uma ferramenta eficiente de consolidação de informações, fornecendo uma base confiável para a tomada de decisões (MONTEIRO, 2010). Além disso, quando somada a meta-análise, uma metodologia estatística, empregada na análise dos dados obtidos através da revisão sistemática, consegue-se resumir os resultados de todos os estudos em uma única medida resumo (GONÇALVES; NASCIMENTO; SANTOS NASCIMENTO, 2019). Essa

síntese quantitativa dos resultados é particularmente valiosa para os profissionais da saúde, pois fornece informações mais robustas e precisas sobre a eficácia de determinadas intervenções.

Nos últimos tempos, a busca por alternativas no tratamento da ansiedade despertou um renovado interesse ao uso terapêutico dos canabinoides. Como resultado, tem havido um aumento significativo na realização de estudos ao longo das últimas décadas, com o objetivo de explorar as propriedades farmacológicas e o potencial terapêutico dessa droga (ASSUNÇÃO; SILVA, 2022). E, apesar de seu amplo uso em épocas passadas para uma variedade de propósitos, a percepção negativa do seu uso se estabeleceu devido aos efeitos psicoativos, o que resultou na marginalização e proibição em várias nações, incluindo o Brasil. No entanto, o canabidiol foi recentemente removido da lista de substâncias proibidas da categoria F2 e realocado para a lista C1, que inclui substâncias controladas. Além disso, o Conselho Federal de Medicina (CFM) agora autoriza o uso do canabidiol com prescrição médica para certos pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais (CRIPPA; ZUARDI; HALLAK, 2010).

Entretanto, a Associação Brasileira de psiquiatria afirma ainda faltar evidências científicas sólidas para justificar o uso no tratamento de doenças psiquiátricas. Desse modo, devido à contínua heterogeneidade e polêmica em torno do uso medicinal desse fármaco, o debate persiste (FACCO et al., 2023; SOUSA; SANTOS; ALÉSSIO, 2018). Portanto, esta revisão sistemática com meta-análise teve como objetivo avaliar de forma abrangente os dados disponíveis para determinar se o uso do canabinoide é eficaz para o tratamento dos sintomas de ansiedade de diferentes transtornos. E com base nas informações disponíveis, os dados da presente pesquisa forneceram evidências de que os canabinoides não demonstram um efeito favorável no tratamento da ansiedade.

Esses achados são consistentes com os resultados observados em uma revisão sistemática com meta-análise publicada no periódico Cochrane Database of Systematic Reviews, na qual foram analisados diversos estudos sobre o uso de canabinoides, principalmente THC e CBD, no tratamento de transtornos de ansiedade. Nessa revisão, os resultados indicaram que não havia evidências suficientes para determinar a eficácia dos canabinoides no tratamento da ansiedade (BLACK et al., 2019). Além disso, outros estudos também corroboraram esses resultados, como o relatório de um comitê preparado por especialistas que revisou a base de evidências atual sobre o potencial da cannabis ou canabinoides no tratamento de várias condições de ansiedade. Nesse relatório, concluiu-se que

há evidências limitadas de que os canabinoides podem melhorar os sintomas de ansiedade (KLIMKIEWICZ; JASINSKA, 2018).

Um dos fatores que podem explicar resultados distintos é o efeito dual dos canabinoides no sistema nervoso central, que refere-se ao fato deles poderem ter efeitos diferentes e, às vezes, opostos, dependendo das circunstâncias e da dosagem utilizada. Por exemplo, o THC, o principal componente psicoativo da cannabis, pode ter efeitos estimulantes e eufóricos em baixas doses, mas pode causar ansiedade e paranoia em doses mais altas. Por outro lado, o CBD tem sido objeto de muita atenção devido às suas propriedades terapêuticas potenciais. Embora não seja psicoativo, o CBD pode influenciar várias vias neuroquímicas no sistema nervoso central e demonstrou propriedades ansiolíticas, analgésicas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras em estudos pré-clínicos e clínicos (SARNE, 2019).

Outro ponto importante para ressaltar é que um dos estudos incluídos que demonstrou resultados favoráveis ao uso de canabinoides no tratamento dos sintomas de ansiedade, foi especificamente nos sintomas dos pesadelos associados ao TEPT. Nesse estudo, os pacientes ingeriram a substância uma hora antes de dormir, resultando em uma redução média das pontuações de Sonhos Recorrentes e Perturbadores na escala CAPS (JETLY et al., 2015b). Esse resultado indicou uma melhora no sono dos pacientes. Existem estudos que demonstram a participação do sistema endocanabinoide na regulação do ciclo circadiano sono-vigília, incluindo a promoção e manutenção do sono, o que respalda esse achado (MURILLO-RODRIGUEZ et al., 2012). Um exemplo de estudo explorando esse potencial é o trabalho de Chagas e colaboradores (2013) que investigou os efeitos agudos da administração sistêmica de canabidiol (CBD) no ciclo sono-vigília em ratos. Os resultados desse estudo sugeriram que o CBD aumentou o tempo total de sono e melhorou a qualidade do sono. Essas descobertas fornecem evidências preliminares do potencial dos canabinoides, como o CBD, na regulação do sono e na melhoria da qualidade do sono. No entanto, mais pesquisas são necessárias para compreender melhor os mecanismos envolvidos e a eficácia desses compostos no tratamento da insônia e de outros distúrbios do sono.

O resultado deste trabalho é suportado pelos resultados da meta-análise e análise do risco de viés. Já que durante o desenvolvimento do estudo, uma análise abrangente do risco de viés foi conduzida utilizando a ferramenta ROB2 e os resultados obtidos são encorajadores, pois a maioria dos estudos incluídos foram classificados como "baixo risco" de viés em 5 dos 6 domínios avaliados, enquanto apenas 1 domínio de um estudo foi classificado como "alto risco" de viés. Esses resultados destacam a importância de uma abordagem adequada em vários

aspectos metodológicos, como um processo de randomização robusto, uso de escalas adequadas para a avaliação dos resultados, ausência de desvio das intervenções pretendidas e disponibilidade dos dados de todos os pacientes ao final do estudo. Essas descobertas sustentam a validade interna dos estudos incluídos nesta revisão, aumentando a confiança nas evidências apresentadas. No entanto, é fundamental reconhecer a importância contínua de conduzir estudos com baixo risco de viés em todos os domínios, a fim de fortalecer ainda mais as conclusões e fornece uma base sólida para orientar a prática clínica.

Além disso, nesta revisão, foi realizada uma análise da certeza de evidência utilizando a ferramenta GRADEpro, recurso que facilita o gerenciamento de um processo de tomada de decisão sistemático e transparente, fundamentado em evidências. Essa ferramenta permite uma abordagem colaborativa na avaliação da qualidade das evidências e na elaboração de recomendações, promovendo uma atuação mais eficiente. Os dados obtidos a partir da meta-análise foram inseridos na ferramenta, a qual avalia diversos aspectos, como o risco de viés, a consistência dos resultados, a direção e magnitude do efeito, a precisão dos estudos incluídos e a possibilidade de viés de publicação. Com base nessas análises, o resultado indicou uma moderada certeza de evidência para a eficácia do canabinoide no tratamento da ansiedade. Esse grau de certeza sugere que as evidências disponíveis são suficientemente consistentes e convincentes para apoiar uma determinada conclusão ou recomendação, mas ainda há a possibilidade de futuras pesquisas alterarem ou refinarem essas conclusões. Quando a certeza de evidência é considerada moderada, geralmente significa que os estudos incluídos são de qualidade razoável, mas tem limitações, nesse caso o tamanho amostral relativamente pequeno, inconsistências nos resultados e possíveis vieses dos estudos incluídos geraram o resultado.

Dessa maneira, embora nossas descobertas sejam de interesse para a comunidade de pesquisa que explora novos tratamentos para ansiedade e transtornos de ansiedade, elas devem ser interpretadas levando em consideração as limitações presentes nos estudos incluídos, como o tempo de duração, uma vez que 6 dos 7 artigos incluídos duraram um tempo máximo de 2 semanas. Geralmente, os medicamentos para ansiedade, como os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs), inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSNs) e benzodiazepínicos, não produzem resultados imediatos e podem levar várias semanas para demonstrar eficácia significativa (CARVALHO, NARDI, QUEVEDO, 2015). Desse modo, janelas de tratamento mais longas caracterizariam ainda mais a duração da eficácia do canabinóide, bem como a exploração de sua tolerabilidade e a ocorrência de eventos adversos.

Por fim, a presente revisão sistemática com meta-análise desempenhou um papel fundamental na síntese de evidências científicas no contexto clínico do uso do canabinóide em pacientes com transtornos de ansiedade. Ao compilar os resultados de estudos primários, a meta-análise proporcionou uma avaliação mais precisa do efeito da intervenção e população analisadas, aumentando o poder estatístico e reduzindo a incerteza associada a resultados isolados. Além disso, estudos como este são cruciais para evidenciar tendências e padrões que podem não estar claros em um único estudo, permitindo a generalização dos resultados para uma ampla gama de pacientes. Esses resultados respaldam que ainda há limitações no uso de canabinoides como uma opção terapêutica para transtornos de ansiedade.

10 CONCLUSÃO

Esta meta-análise demonstra que, no tratamento dos sintomas associados a transtornos de ansiedade, as evidências não favorecem as farmacoterapias à base de canabinoides. Na maioria dos estudos, não foram relatados eventos adversos graves, o que sugere que eles são potencialmente bem tolerados como medicamentos. No entanto, devido à falta de consenso em relação aos canabinoides para ansiedade, algumas sugestões para pesquisas futuras são apresentadas: ensaios grandes, duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo, com janelas terapêuticas mais longas, são necessários para fornecer evidências de alta qualidade sobre a eficácia dos canabinoides no tratamento da ansiedade. Neste momento, as farmacoterapias estabelecidas e abordagens psicológicas devem permanecer como a base do tratamento do transtorno de ansiedade até que estudos mais robustos sejam realizados usando terapias com canabinoides.

REFERÊNCIAS

ADAMS, I. B.; MARTIN, B. R. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. **Addiction**, vol. 91, no. 11, p. 1585–1614, 1996. DOI 10.1046/j.1360-0443.1996.911115852.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8972919/>.

ANTONIO, Vanderson; COLOMBO-MAJESKI, Marilia; MONTEVERDE, Diana; MARTINS, Graciele Moraes; FERNANDES, Juliana José; ASSIS, Marjorie; BATISTA, Rodrigo. Neurobiology of the emotions. *[S. l.]*, v. 35, n. 2, p. 55–65, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000200003>.

ASSUNÇÃO, Raimara da Silva; SILVA, Marcos Diego Pereira. Evidências do papel terapêutico e deletério da cannabis sativa em quadros de ansiedade Evidence of the therapeutic and deleterial role of cannabis sativa in anxiety pictures. **Brazilian Journal of Development**, *[S. l.]*, v. 8, n. 6, p. 44202–44221, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n6-106. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/49047/pdf>.

BANDELOW, Borwin; REITT, Markus; RÖVER, Christian; MICHAELIS, Sophie; GÖRLICH, Yvonne; WEDEKIND, Dirk. Efficacy of treatments for anxiety disorders: A meta-analysis. **International Clinical Psychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 30, n. 4, p. 183–192, 2015. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000078. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25932596/>.

BANDLER, Richard; SHIPLEY, Michael T. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? **Trends in Neurosciences**, *[S. l.]*, v. 17, n. 9, p. 379–389, 1994. DOI: 10.1016/0166-2236(94)90047-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7817403/>.

BARTLETT, Andrew A.; SINGH, Rumani; HUNTER, Richard G. Anxiety and Epigenetics. *[S. l.]*, v. 978, p. 127–143, 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-53889-1. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-53889-1>.

BERGAMASCHI, Mateus M. et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. **Neuropsychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 36, n. 6, p. 1219–1226, 2011. a. DOI: 10.1038/npp.2011.6.

BERGAMASCHI, Mateus M.; HELENA, Regina; QUEIROZ, Costa; HORTES, Marcos; CHAGAS, Nisihara; ROESLER, Rafael; SCHRO, Nadja; CRIPPA, Alexandre S.; ZUARDI, Antonio Waldo. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. **Neuropsychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 36, p. 1219–1226, 2011. b. DOI: 10.1038/npp.2011.6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21307846/>.

BIH, Clementino Ibeas; CHEN, Tong; NUNN, Alistair V. W.; BAZELOT, Michaël; DALLAS, Mark; WHALLEY, Benjamin J. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. **Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics**, *[S. l.]*, v. 12, n. 4, p. 699–730, 2015. DOI: 10.1007/s13311-015-0377-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604182/>.

BITENCOURT, Rafael M.; PAMPLONA, Fabrício A.; TAKAHASHI, Reinaldo N. Facilitation of contextual fear memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. **European Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 18, n. 12, p. 849–859, 2008. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2008.07.001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.07.001>.

BLACK, Nicola; STOCKINGS, Emily; CAMPBELL, Gabrielle; TRAN, Lucy T.; ZAGIC, Dino; HALL, Wayne D.; FARRELL, Michael; DEGENHARDT, Louisa. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Psychiatry**, [S. l.], v. 6, n. 12, p. 995–1010, 2019. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30401-8.

BLAIR, Karina et al. Response to emotional expressions in generalized social phobia and generalized anxiety disorder: Evidence for separate disorders. **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 165, n. 9, p. 1193–1202, 2008. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.07071060. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18483136/>.

BLANCO, Carlos; ANTIA, Smita X.; LIEBOWITZ, Michael R. Pharmacotherapy of social anxiety disorder. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 51, n. 1, p. 109–120, 2002. DOI: 10.1016/S0006-3223(01)01294-X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11801236/>.

BLESSING, Esther M.; STEENKAMP, Maria M.; MANZANARES, Jorge; MARMAR, Charles R. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. [S. l.], 2015. DOI: 10.1007/s13311-015-0387-1.

BOIVIN, Josiah R.; PIEKARSKI, David J.; WAHLBERG, Jessica K.; WILBRECHT, Linda. Age , sex , and gonadal hormones di ff erently in fl uence anxiety- and depression-related behavior during puberty in mice. **Psychoneuroendocrinology**, [S. l.], v. 85, n. July, p. 78–87, 2017. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.08.009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.08.009>.

BOLSONI, Livia Maria; CRIPPA, José Alexandre S.; HALLAK, Jaime Eduardo Cecílio; GUIMARÃES, Francisco Silveira; ZUARDI, Antonio Waldo. Effects of cannabidiol on symptoms induced by the recall of traumatic events in patients with posttraumatic stress disorder. **Psychopharmacology**, [S. l.], v. 239, n. 5, p. 1499–1507, 2022. DOI: 10.1007/s00213-021-06043-y.

BONN-MILLER, Marcel O. et al. The short-term impact of 3 smoked cannabis preparations versus placebo on PTSD symptoms: A randomized cross-over clinical trial. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 16, n. 3 March, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0246990.

BREMNER, J. Douglas; STAIB, Lawrence H.; KALOUPEK, Danny; SOUTHWICK, Steven M.; SOUFER, Robert; CHARNEY, Dennis S. Neural Correlates of Exposure to Traumatic Pictures and Sound in Vietnam Combat Veterans with and without Posttraumatic Stress Disorder : A Positron Emission Tomography Study. **Society of Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 45, p. 806–816, 1999. DOI: 10.1016/s0006-3223(98)00297-2.

BUCKNER, Julia D.; SCHMIDT, Norman B.; LANG, Alan R.; SMALL, Jason W.; SCHLAUCH, Robert C.; LEWINSOHN, Peter M. Specificity of social anxiety disorder as a risk factor for alcohol and cannabis dependence. **Journal of Psychiatric Research**, [S. l.], v.

42, n. 3, p. 230–239, 2008. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2007.01.002.

CARVALHO, ANDRE FERRER, NARDI, EGIDIO ANTINIO, QUEVEDO, João. **Transtornos psiquiátricos resistentes ao tratamento**. São Paulo.

CHAGAS, Marcos Hortes N. et al. Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. **Journal of Psychopharmacology**, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 312–316, 2013. DOI: 10.1177/0269881112474524. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23343597/>.

CHHATWAL, Jasmeer P.; DAVIS, Michael; MAGUSCHAK, Kimberly A.; RESSLER, Kerry J. Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 30, n. 3, p. 516–524, 2005. DOI: 10.1038/sj.npp.1300655. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15637635/>.

COHEN, Koby; WEIZMAN, Abraham; WEINSTEIN, Aviv. Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [S. l.], v. 105, n. 5, p. 1139–1147, 2019. DOI: 10.1002/cpt.1381.

CRASKE, Michelle G.; STEIN, Murray B.; ELEY, Thalia C.; MILAD, Mohammed R.; HOLMES, Andrew; RAPEE, Ronald M.; WITTCHEN, Hans Ulrich. Anxiety disorders. **Nature Reviews Disease Primers**, [S. l.], v. 3, n. May, 2017. DOI: 10.1038/nrdp.2017.24.

CRIPPA, José Alexandre S. et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: A preliminary report. **Journal of Psychopharmacology**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 121–130, 2011. a. DOI: 10.1177/0269881110379283. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20829306/>.

CRIPPA, José Alexandre S. et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: A preliminary report. **Journal of Psychopharmacology**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 121–130, 2011. b. DOI: 10.1177/0269881110379283.

CRIPPA, José Alexandre S.; ZUARDI, Antonio Waldo; HALLAK, Jaime E. C. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S. l.], v. 32, n. SUPPL. 1, p. 56–66, 2010. DOI: 10.1590/s1516-44462010000500009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/SLJjHfPvnpyKPQX79wbnztp/?lang=pt>.

DAS, Ravi K.; KAMBOJ, Sunjeev K.; RAMADAS, Mayurun; YOGAN, Kishoj; GUPTA, Vivek; REDMAN, Emily; CURRAN, H. Valerie; MORGAN, Celia J. A. Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. **Psychopharmacology**, [S. l.], v. 226, n. 4, p. 781–792, 2013. DOI: 10.1007/s00213-012-2955-y. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-012-2955-y>.

DE SOUZA CRIPPA, José Alexandre et al. Effects of Cannabidiol (CBD) on Regional Cerebral Blood Flow. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 417–426, 2004. DOI: 10.1038/sj.npp.1300340. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583744/>.

DI MARZO, Vincenzo. Targeting the endocannabinoid system: To enhance or reduce? **Nature Reviews Drug Discovery**, [S. l.], v. 7, n. 5, p. 438–455, 2008. DOI: 10.1038/nrd2553. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18446159/>.

DO MONTE, Fabricio H.; SOUZA, Rimenez R.; BITENCOURT, Rafael M.; KROON, Juliana A.; TAKAHASHI, Reinaldo N. Infusion of cannabidiol into infralimbic cortex facilitates fear extinction via CB1 receptors. **Behavioural Brain Research**, [S. l.], v. 250, p. 23–27, 2013. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.04.045. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643693/>.

DRESLER, Thomas; GUHN, Anne; TUPAK, Sara V.; EHLIS, Ann Christine; HERRMANN, Martin J.; FALLGATTER, Andreas J.; DECKERT, Jürgen; DOMSCHKE, Katharina. Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder. **Journal of Neural Transmission**, [S. l.], v. 120, n. 1, p. 3–29, 2013. DOI: 10.1007/s00702-012-0811-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22692647/>.

DUMAN, Ronald S.; PH, D.; NAKAGAWA, Shin; MALBERG, Jessica; PH, D. Regulation of Adult Neurogenesis by Antidepressant Treatment. **American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [S. l.], v. 25, n. 06, p. 401–407, 2001.

EDWARDS, Robert R.; SMITH, Michael T.; KUDEL, Ian; HAYTHORNTHWAITE, Jennifer. Pain-related catastrophizing as a risk factor for suicidal ideation in chronic pain. **Pain**, [S. l.], v. 126, n. 1–3, p. 272–279, 2006. DOI: 10.1016/j.pain.2006.07.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16926068/>.

ELLIOTT, Luther; GOLUB, Andrew; BENNETT, Alexander; GUARINO, Honoria. PTSD and Cannabis-Related Coping Among Recent Veterans in New York City. **Contemporary Drug Problems**, [S. l.], v. 42, n. 1, p. 60–76, 2017. DOI: 10.1177/0091450915570309.PTSD. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5475281/>.

ELSAID, Sonja; KLOIBER, Stefan; LE, Bernard. **Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders : A review of pre-clinical and clinical findings**. 1. ed. [s.l.] : Elsevier Inc., 2019. v. 167 DOI: 10.1016/bs.pmbts.2019.06.005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.06.005>.

FABRE, Louis F.; MC LENDON, David. The Efficacy and Safety of Nabilone (A Synthetic Cannabinoid) in the Treatment of Anxiety. **Journal of clinical pharmacology**, [S. l.], v. 21, n. S1, p. 377S–382S, 1981. DOI: <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1981.tb02617.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6117575/>.

FACCO, Vinicius Broilo; RODRIGUES, Fernando Gabriel; CASTEL, Giulia Maria Dal; CAMPOS, Larissa Ferreira; DA CAS, Matina Estacia; DARIZ, Pedro Henrique Sarmiento; ESCOBAR, Jefferson José Rodrigues. A Cannabis e os seus dilemas na psiquiatria. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 7423–7426, 2023. DOI: 10.34117/bjdv9n2-084.

FLIER, Febe E. Van Der; KWEE, Caroline M. B.; CATH, Danielle C.; BATELAAN, Neeltje M.; GROENINK, Lucianne; DITS, Puck; VEEN, Date C. Van Der; BALKOM, Anton J. L. M. Van; BAAS, Johanna M. P. Cannabidiol enhancement of exposure therapy in treatment refractory patients with phobias : study protocol of a randomized controlled trial. **BMC psychiatry**, [S. l.], v. 19, n. 2019, p. 1–10, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186%2Fs12888-019-2022-x>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6373100/>.

FOGAÇA, M. V; REIS, F. M. C. V; CAMPOS, A. C. Effects of intra-prelimbic prefrontal cortex injection of cannabidiol on anxiety-like behavior : Involvement of 5HT 1A receptors and previous stressful experience. **European Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 24, n. 3, p. 410–419, 2014. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.10.012. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.012>.

FONSECA, B.M., SOARES, A.; TEIXEIRA, N., CORREIA-DA-SILVA, G. Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia - Porto**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 21–31, 2019. DOI: <https://doi.org/10.25756/rpf.v11i1.210>. Disponível em: <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/211>.

FONSECA, B. M.; COSTA, M. A.; ALMADA, M.; CORREIA-DA-SILVA, G.; TEIXEIRA, N. A. Endogenous cannabinoids revisited: A biochemistry perspective. **Prostaglandins and Other Lipid Mediators**, [S. l.], v. 102–103, n. 228, p. 13–30, 2013. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2013.02.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2013.02.002>.

FRAGUAS-SÁNCHEZ, Ana Isabel; TORRES-SUÁREZ, Ana Isabel. **Medical Use of Cannabinoids**. [s.l.] : Springer International Publishing, 2018. v. 78 DOI: 10.1007/s40265-018-0996-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0996-1>.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, María S.; NAVARRETE, Francisco; GASPARYAN, Ani; AUSTRICH-OLIVARES, Amaya; SALA, Francisco; MANZANARES, Jorge. Cannabidiol: A potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. **Biomolecules**, [S. l.], v. 10, n. 11, p. 1–34, 2020. DOI: 10.3390/biom10111575. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228239/>.

GARCIA, René. Neurobiology of fear and specific phobias. **Learning and Memory**, [S. l.], v. 24, n. 9, p. 462–471, 2017. a. DOI: 10.1101/lm.044115.116.

GARCIA, René. Neurobiology of fear and specific phobias. **Learning and Memory**, [S. l.], v. 24, n. 9, p. 462–471, 2017. b. DOI: 10.1101/lm.044115.116.24. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28814472/>.

GODDARD, Andrew W. The Neurobiology of Panic: A Chronic Stress Disorder. **Chronic Stress**, [S. l.], v. 1, p. 1–14, 2017. DOI: 10.1177/2470547017736038. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219873/pdf/10.1177_2470547017736038.pdf.

GOLDSCHMIDT, Lidush; DAY, Nancy L.; RICHARDSON, Gale A. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. **Neurotoxicology and Teratology**, [S. l.], v. 22, n. 3, p. 325–336, 2000. DOI: 10.1016/S0892-0362(00)00066-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10840176/>.

GONÇALVES, Hortência de Abreu; NASCIMENTO, Marilene Batista da Cruz; SANTOS NASCIMENTO, Kathia Cilene. Revisão Sistemática E Metanálise: Níveis De Evidência E Validade Científica. **Revista Eletrônica Debates em Educação Científica e Tecnológica**, [S. l.], v. 5, n. 03, p. 193–211, 2019. DOI: 10.36524/dect.v5i03.129.

GROTENHERMEN, Franjo. The toxicology of cannabis and cannabis prohibition. **Chemistry and Biodiversity**, [S. l.], v. 4, n. 8, p. 1744–1769, 2007. DOI: 10.1002/cbdv.200790151. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17712818/>.

HETTEMA, John M.; NEALE, Michael C.; KENDLER, Kenneth S. A Review and Meta-Analysis of the Genetic Epidemiology of Anxiety Disorders. **Psychiatry: Interpersonal and**

Biological Processes, [S. l.], v. 158, n. October, p. 1568–1578, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.10.1568>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24751725/>.

IUVONE, Teresa; ESPOSITO, Giuseppe; DE FILIPPIS, Daniele; SCUDERI, Caterina; STEARDO, Luca. Cannabidiol: A promising drug for neurodegenerative disorders? **CNS Neuroscience and Therapeutics**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 65–75, 2009. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2008.00065.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19228180/>.

JETLY, Rakesh; HEBER, Alexandra; FRASER, George; BOISVERT, Denis. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. **Psychoneuroendocrinology**, [S. l.], v. 51, p. 585–588, 2015. a. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.11.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.11.002>.

JETLY, Rakesh; HEBER, Alexandra; FRASER, George; BOISVERT, Denis. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. **Psychoneuroendocrinology**, [S. l.], v. 51, p. 585–588, 2015. b. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.11.002.

KALIN, Ned H.; SHELTON, Steven E.; DAVIDSON, Richard J. The role of the central nucleus of the amygdala in mediating fear and anxiety in the primate. **Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 24, n. 24, p. 5506–5515, 2004. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0292-04.2004.

KARAM, Elie G. et al. CUMULATIVE TRAUMAS AND RISK THRESHOLDS: 12-MONTH PTSD IN THE WORLD MENTAL HEALTH (WMH) SURVEYS. [S. l.], v. 142, n. August 2013, p. 130–142, 2014. DOI: 10.1002/da.22169.

KESSLER, Ronald C.; BERGLUND, Patricia; DEMLER, Olga; JIN, Robert; MERIKANGAS, Kathleen R.; WALTERS, Ellen E. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of. **Arch Gen Psychiatry**, [S. l.], v. 62, n. 6, p. 593–602, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939837/>.

KESSLER, Ronald C.; MCGONAGLE, Katherine A.; ZHAO, Shanyang; NELSON, Christopher B.; HUGHES, Michael; ESHLEMAN, Suzann; WITTCHEN, Hans-Ulrich; KENDLER, Kenneth S. Lifetime and 12-Month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States Results From the National Comorbidity Survey Background: This study presents estimates of lifetime and 12-month prevalence of 14 DSM-III-R psychiatric disorders from. **Arch Gen Psychiatry**, [S. l.], v. 51, n. 1, p. 8–19, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010008002>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8279933/>.

KLIMKIEWICZ, Anna; JASINSKA, Agata. The health effects of cannabis and cannabinoids. In: **Psychiatry**. Washington, DC. v. 15p. 88–92. DOI: 10.17226/24625.

KOENEN, K. C. et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. **Psychological Medicine**, [S. l.], v. 47, n. 13, p. 2260–2274, 2017. DOI: 10.1017/S0033291717000708.

KONKIEWITZ, Elisabete Castelon; MAGRINELLI, Ariadne Belavenutti; CAROLINE, Dayane; SALES, Sperandio; MAYARA, Elimar; MENEGOTTO, De Almeida. **Tópicos de neurociência clínica**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <http://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/?p=2656>.

KWEE, Caroline MB 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**, [S. l.], v. 59, p. 58–67, 2022. a. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2022.04.003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X22001699?via%3Dihub#bib0011>.

KWEE, Caroline MB 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**, [S. l.], v. 59, p. 58–67, 2022. b. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2022.04.003.

LEBRON-MILAD, Kelimer; MILAD, Mohammed R. Sex differences, gonadal hormones and the fear extinction network: implications for anxiety disorders. **Biology of Mood & Anxiety Disorders**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 1–12, 2012. DOI: 10.1186/2045-5380-2-3.

LEE, Lan Ting et al. Lower availability of striatal dopamine transporter in generalized anxiety disorder: A preliminary two-ligand SPECT study. **International Clinical Psychopharmacology**, [S. l.], v. 30, n. 3, p. 175–178, 2015. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000067.

LINARES, Ila M. P.; TRZESNIAK, Clarissa; CHAGAS, Marcos Hortes N.; HALLAK, Jaime E. C.; NARDI, Antonio E.; CRIPPA, José Alexandre S. Neuroimaging in specific phobia disorder: a systematic review of the literature. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S. l.], v. 34, n. 1, p. 101–111, 2012. DOI: 10.1590/S1516-44462012000100017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22392396/>.

LORBERBAUM, Je P. et al. Neural correlates of speech anticipatory anxiety in generalized social phobia. **Neuroreport**, [S. l.], v. 15, n. January, p. 2701–5, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15597038/>.

LUCAS, Correspondence Catherine J.; MEDICAL, Hunter; BAG, Locked; LAMBTON, New; LUCAS, Catherine J.; SCHNEIDER, Jennifer. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **British Journal of Biomedical Science**, [S. l.], v. 84, p. 2477–2482, 2018. DOI: 10.1111/bcp.13710. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001569/>.

MANDOLINI, G. M.; LAZZARETTI, M.; PIGONI, A.; OLDANI, L.; DELVECCHIO, G.; BRAMBILLA, P. Pharmacological properties of cannabidiol in the treatment of psychiatric disorders: A critical overview. **Epidemiology and Psychiatric Sciences**, [S. l.], v. 27, n. 4, p. 327–335, 2018. DOI: 10.1017/S2045796018000239.

MARCIN, M. S.; NEMEROFF, C. B. The neurobiology of social anxiety disorder: the relevance of fear and anxiety. **Acta Psychiatr Scand**, [S. l.], v. 108, n. 2, p. 51–64, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.108.s417.4.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12950436/>.

MARKUS, Averill; JOHN, A. Boesl; CHADI, H. Krystal; ABDALLAH, Chadi G. Glutamate Dysregulation and Glutamatergic Therapeutics for PTSD: Evidence from Human Studies. **Neuroscience Letters**, [S. l.], p. 147–155, 2016. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.11.064. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.064>.

MARON, Eduard; NUTT, David. Biological markers of generalized anxiety disorder. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 147–158, 2017. DOI: <https://doi.org/10.31887/dcns.2017.19.2/dnutt>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573559/pdf/DialoguesClinNeurosci-19-147.pdf>.

MARTIN-SANTOS, R. et al. Acute Effects of a Single, Oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) Administration in Healthy Volunteers. **Current Pharmaceutical Design**, [S. l.], v. 18, n. 32, p. 4966–4979, 2012. DOI: 10.2174/138161212802884780.

MASATAKA, Nobuo. Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders. **Frontiers in Psychology**, [S. l.], v. 10, n. November, p. 2466, 2019. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.02466. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6117575/>.

MCEWEN, Bruce S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. [S. l.], v. 1, p. 1–11, 2017. DOI: 10.1177/2470547017692328.

MECHOULAM, Raphael; HANUŠ, Lumír O.; PERTWEE, Roger; HOWLETT, Allyn C. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. l.], v. 15, n. 11, p. 757–764, 2014. DOI: 10.1038/nrn3811.

MEURET, Alicia E.; KROLL, Juliet; RITZ, Thomas. Panic Disorder Comorbidity with Medical Conditions and Treatment Implications. **Annual Review of Clinical Psychology**, [S. l.], v. 13, n. March, p. 209–240, 2017. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-021815-093044. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375724/>.

MONTEIRO, Raquel Nunes. **Metodologias de meta-análise aplicadas nas ciências da saúde**. 2010. UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR, [S. l.], 2010. Disponível em: <https://ubithesis.ubi.pt/bitstream/10400.6/1849/1/Meta-Análise.pdf>.

MORALES, Paula; REGGIO, Patricia H.; JAGEROVIC, Nadine. An overview on medicinal chemistry of synthetic and natural derivatives of cannabidiol. **Frontiers in Pharmacology**, [S. l.], v. 8, n. JUN, p. 1–18, 2017. DOI: 10.3389/fphar.2017.00422. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00422/full>.

MOREIRA, Fabrício A.; GOBIRA, Pedro H.; VIANA, Thércia G.; VICENTE, Maria A.; ZANGROSSI, Hélio; GRAEFF, Frederico G. Modeling panic disorder in rodents. **Cell and Tissue Research**, [S. l.], v. 354, n. 1, p. 119–125, 2013. DOI: 10.1007/s00441-013-1610-1.

MORENO, André Luiz; OSÓRIO, Flávia de Lima; MARTIN-SANTOS, Rocio; CRIPPA, José Alexandre S. Heritability of social anxiety disorder: a systematic review of methodological designs. **Clinical Psychiatry**, [S. l.], v. 43, n. 4, p. 83–92, 2016. DOI: 10.1590/0101-60830000000090. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9016274/>.

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Hupfeld Doris; SOARES, Márcia Britto de Macedo. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S. l.], v. 21, p. 24–40, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>.

MORROW, Bret A.; REDMOND, Andy J.; ROTH, Robert H.; ELSWORTH, John D. The predator odor, TMT, displays a unique, stress-like pattern of dopaminergic and endocrinological activation in the rat. **Brain Research**, [S. l.], v. 864, n. 1, p. 146–151, 2000. DOI: [10.1016/S0006-8993\(00\)02174-0](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02174-0).

MURILLO-RODRIGUEZ, Eric; POOT-AKE, Alwin; ARIAS-CARRION, Oscar; PACHECO-PANTOJA, Elda; DE LA FUENTE-ORTEGON, Alfredo; ARANKOWSKY-SANDOVAL, Gloria. The Emerging Role of the Endocannabinoid System in the Sleep-Wake Cycle Modulation. **Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 11, n. 3, p. 189–196, 2012. DOI: [10.2174/187152411798047780](https://doi.org/10.2174/187152411798047780).

NEUMEISTER, A. et al. Elevated brain cannabinoid CB 1 receptor availability in post-traumatic stress disorder: A positron emission tomography study. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], v. 18, n. 9, p. 1034–1040, 2013. DOI: [10.1038/mp.2013.61](https://doi.org/10.1038/mp.2013.61). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2013.61>.

NEWMAYER, Matthew N.; SWORTWOOD, Madeleine J.; BARNES, Allan J.; ABULSEUD, Osama A.; SCHEIDWEILER, Karl B.; HUESTIS, Marilyn A. Free and Glucuronide Whole Blood Cannabinoids ' Pharmacokinetics after Controlled Smoked , Vaporized , and Oral Cannabis Administration in Frequent and Occasional Cannabis Users : Identification of Recent Cannabis Intake. **Clinical Chemistry**, [S. l.], v. 62, n. 12, p. 1579–1592, 2016. DOI: [10.1373/clinchem.2016.263475](https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.263475). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27899456/>.

NON, Amy L.; BINDER, Alexandra M.; KUBZANSKY, Laura D.; MICHELS, Karin B. Genome-wide DNA methylation in neonates exposed to maternal depression, anxiety, or SSRI medication during pregnancy. **Epigenetics**, [S. l.], v. 9, n. 7, p. 964–972, 2014. DOI: [10.4161/epi.28853](https://doi.org/10.4161/epi.28853). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24751725/>.

ORSOLINI, Laura; CHIAPPINI, Stefania; VOLPE, Umberto; DE BERARDIS, Domenico; LATINI, Roberto; PAPANTI, Gabriele Duccio; CORKERY, John Martin. Use of medicinal cannabis and synthetic cannabinoids in post-traumatic stress disorder (PTSD): A systematic review. **Medicina (Lithuania)**, [S. l.], v. 55, n. 9, p. 1–14, 2019. DOI: [10.3390/medicina55090525](https://doi.org/10.3390/medicina55090525). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780141/>.

PACHER, Pal; KOGAN, Natalya M.; MECHOULAM, Raphael. Beyond THC and endocannabinoids. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, [S. l.], v. 60, p. 637–659, 2020. DOI: [10.1146/annurev-pharmtox-010818-021441](https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021441).

PANNEKOEK, Justine Nienke; VAN DER WERFF, Steven J. A.; STEIN, Dan J.; VAN DER WEE, Nic J. A. Advances in the neuroimaging of panic disorder Justine. **Journal Human Psychopharmacology**, [S. l.], v. 28, p. 608–611, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1002/hup.2349>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hup.2349>.

PISANTI, Simona et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. **Pharmacology and Therapeutics**, [S. l.], v. 175, n. 7, p. 133–150, 2017. DOI:

10.1016/j.pharmthera.2017.02.041. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228239/>.

POLLACK, Mark H. Comorbidity, Neurobiology, and Pharmacotherapy of Social Anxiety Disorder. **Clinical Psychiatry**, [S. l.], v. 62, n. 12, p. 24–29, 2001. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11430615/>.

QUINTINO-DOS-SANTOS, Jeyce Willig; MULLER, Cláudia Janaína Torres; BERNABE, Cristie Setúbal; ROSA, Caroline Azevedo; SCHENBERG, Luiz Carlos. Evidence That the Periaqueductal Gray Matter Mediates the Facilitation of Panic-Like Reactions in Neonatally-Isolated Adult Rats. **journal.pone**, [S. l.], v. 9, n. 3, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0090726. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24594924/>.

QUIRK, Gregory J.; DONALD, Gehlert R. Inhibition of the amygdala: key to pathological states? **New York Academy of Sciences**, [S. l.], v. 985, n. 2, p. 263–272, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07087.x>. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.meatsci.2017.01.005%0Ahttps://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0309174016301395>.

ROSSO, Isabelle M. et al. Anxiety sensitivity correlates with two indices of right anterior insula structure in specific animal phobia. **DEPRESSION AND ANXIETY**, [S. l.], v. 27, n. 12, p. 1104–1110, 2010. DOI: 10.1002/da.20765. Anxiety. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21132846/>.

ROY-BYRNE, Peter P.; CRASKE, Michelle G.; STEIN, Murray B. Stein. Panic disorder. **Neuroendocrinology Letters**, [S. l.], v. 368, n. 5, p. 641–651, 2006. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69418-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69418-x). Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16980119/>.

SACHS, Jane; MCGLADE, Erin; YURGELUN-TODD, Deborah. Safety and Toxicology of Cannabinoids. **Neurotherapeutics**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 735–746, 2015. DOI: 10.1007/s13311-015-0380-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604177/>.

SADIKOT, A. F.; PARENT, A. The monoaminergic innervation of the amygdala in the squirrel monkey: An immunohistochemical study. **Neuroscience**, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 431–447, 1990. DOI: 10.1016/0306-4522(90)90439-B.

SAITO, Viviane M.; WOTJAK, Carsten T.; MOREIRA, Fabrício A. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system : new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders? Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S. l.], v. 32, n. 1, p. 57–514, 2010. DOI: 10.1590/S1516-44462010000500004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/dPP9G5tCc8NNkbBj6cbjcwk/abstract/?lang=pt>.

SARNE, Yosef. Beneficial and deleterious effects of cannabinoids in the brain: the case of ultra-low dose THC. **American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, [S. l.], v. 45, n. 6, p. 551–562, 2019. DOI: 10.1080/00952990.2019.1578366. Disponível em:
<https://doi.org/10.1080/00952990.2019.1578366>.

SCHWARTZ, Carl E.; SNIDMAN, Nancy; PH, D.; KAGAN, Jerome; PH, D. Adolescent Social Anxiety as an Outcome of Inhibited Temperament in Childhood. **Journal of the**

American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, [S. l.], v. 38, n. 8, p. 1008–1015, 1999. DOI: 10.1097/00004583-199908000-00017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10434493/>.

SHALEV, Arieh; LIBERZON, M. ..; MARMAR, Charles; M.D. Post-Traumatic Stress Disorder. **The new engl and journal of medicine**, [S. l.], v. 376, n. Table 1, p. 2459–2469, 2017. DOI: 10.1056/NEJMra1612499.

SHANNON, Scott; OPILA-LEHMAN, Janet. Effectiveness of Cannabidiol Oil for Pediatric Anxiety and Insomnia as Part of Posttraumatic Stress Disorder : A Case Report. **The permanent Journal**, [S. l.], v. 20, n. 4, p. 108–111, 2016. DOI: <https://doi.org/10.7812%2FTPP%2F16-005>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5101100/>.

SHERIN, Jonathan E.; NEMEROFF, Charles B. NE. **National Library of Medicine**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 263–278, 2011. DOI: 10.31887/dcns.2011.13.2/jshein.

SILVA, Elen Francis Queiroz. **Revisão de métodos para determinação de canabinoides em matrizes biológicas por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detector de espectrometria de massas**. 2017. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, [S. l.], 2017.

SOARES, Vanessa de Paula; CAMPOS, Alline Cristina; BORTOLI, Valquíria Camin De; ZANGROSSI, Hélio; GUIMARÃES, Francisco Silveira; ZUARDI, Antonio Waldo. Intra-dorsal periaqueductal gray administration of cannabidiol blocks panic-like response by activating 5-HT1A receptors. **Behavioural Brain Research**, [S. l.], v. 213, n. 2, p. 225–229, 2010. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.05.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20457188/>.

SOBANSKI, Thomas; WAGNER, Gerd. World Journal of Psychiatry. **World Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 12–33, 2017. DOI: 10.5498/wjp.v7.i1.12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28401046/>.

SOUSA, Yuri Sá Oliveira; SANTOS, Maria de Fátima de Souza; ALÉSSIO, Renata Lira dos Santos. Marijuana and social representations in newspaper's articles. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, [S. l.], v. 34, 2018. DOI: 10.1590/0102.3772e34420.

STEIN, Murray B. Neurobiology of Generalized Anxiety Disorder. **Jornaul Clin Psychiatry**, [S. l.], v. 70, n. 2, p. 15–19, 2009. DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.s.7002.03>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19371502/>.

TEO, Alan R. A NEW FORM OF SOCIAL WITHDRAWAL IN JAPAN : A REVIEW OF HIKIKOMORI. **The International journal of social psychiatry**, [S. l.], v. 56, n. 2, p. 178–185, 2010. DOI: 10.1177/0020764008100629. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567455/>.

TIIHONEN, Jari et al. Dopamine Reuptake Site Densities in Patients With Social Phobia. **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 154, n. February, p. 239–242, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.154.2.239>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9016274/>.

TILLFORS, Maria; FURMARK, Tomas; MARTEINSDOTTIR, Ina; FREDRIKSON, Mats. Cerebral Blood Flow during Anticipation of Public Speaking in Social Phobia : A PET Study. **Society of Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 52, p. 1113–1119, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01396-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01396-3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12460694/>.

URIBE-MARÍO, Andrés; FRANCISCO, Audrey; CASTIBLANCO-URBINA, Maria Angélica; TWARDOWSCHY, André; SALGADO-ROHNER, Carlos José; CRIPPA, José Alexandre S.; HALLAK, Jaime Eduardo Cecílio; ZUARDI, Antnio Waldo; COIMBRA, Norberto Cysne. Anti-aversive effects of cannabidiol on innate fear-induced behaviors evoked by an ethological model of panic attacks based on a prey vs the wild snake epicrates cenchria crassus confrontation paradigm. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 37, n. 2, p. 412–421, 2012. DOI: 10.1038/npp.2011.188. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21918503/>.

VERMETTEN, Eric; M.D; BRMNER, Douglas; M.D. CIRCUITS AND SYSTEMS IN STRESS. II. APPLICATIONS TO NEUROBIOLOGY AND TREATMENT IN POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER. **DEPRESSION AND ANXIETY**, [S. l.], v. 16, n. September 2001, p. 14–38, 2002. DOI: 10.1002/da.10017.

WALL, Monroe E.; SADLER, Brian M.; BRINE, Dolores; TAYLOR, Harold; PEREZ-REYES, Mario; HILL, Chapel; HILL, Chapel. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. **Clinical pharmacology and therapeutics**, [S. l.], v. 34, n. 3, p. 352–63, 1983. DOI: <https://doi.org/10.1038/clpt.1983.179>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6309462/>.

WEISS, Sandra J. Traumatic Stress. **Perspectives in Psychiatric Care Vol.**, [S. l.], v. Vol. 43, p. 114, 2007. DOI: 10.1111/j.1744-6163.2007.00120.x.

WHITING, Penny F. et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 313, n. 24, p. 2456–2473, 2015. DOI: 10.1001/jama.2015.6358. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103030/>.

WITTCHEN, H. U. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. **European Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 21, n. 9, p. 655–679, 2011. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>.