



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**ALINE DANTAS RIBEIRO**

**A EFICÁCIA DE CANABINOIDES NO ALÍVIO DA ANSIEDADE EM PACIENTES  
COM SÍNDROME DO PÂNICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**CAMPINA GRANDE  
2024**

**ALINE DANTAS RIBEIRO**

**A EFICÁCIA DE CANABINOIDES NO ALÍVIO DA ANSIEDADE EM PACIENTES  
COM SÍNDROME DO PÂNICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Farmácia.

**Orientador:** Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda.

**CAMPINA GRANDE  
2024**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

R484e Ribeiro, Aline Dantas.

A eficácia de canabinoides no alívio da ansiedade em pacientes com síndrome do pânico [manuscrito] : uma revisão sistemática / Aline Dantas Ribeiro. - 2024.

46 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2024.

"Orientação : Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS. "

1. Canabinoide. 2. Transtornos psiquiátricos. 3. Cannabis medicinal. 4. Medo. I. Título

21. ed. CDD 615

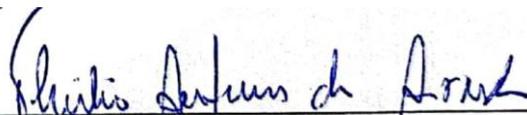
**ALINE DANTAS RIBEIRO**

**A EFICÁCIA DE CANABINOIDES NO ALÍVIO DA ANSIEDADE EM PACIENTES  
COM SÍNDROME DO PÂNICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Departamento do Curso de  
Farmácia da Universidade Estadual da  
Paraíba como requisito parcial à obtenção do  
título de bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 21/05/2024.

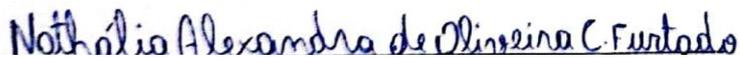
**BANCA EXAMINADORA**



Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda (Orientador)  
Departamento de Farmácia/CCBS  
Universidade Estadual da Paraíba - UEPB



Profa. Dra. Ivana Maria Fechine  
Departamento de Farmácia/CCBS  
Universidade Estadual da Paraíba - UEPB



Profa. Dra. Nathália Alexandra de Oliveira Cartaxo  
Departamento de Farmácia  
Faculdade Rebouças

“À minha querida avó, cujo empenho em me educar sempre veio em primeiro lugar. Aqui estão os resultados dos seus esforços. Com muita gratidão.”

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todas as pessoas que contribuíram de maneira significativa para a realização deste trabalho. Este momento marca não apenas o término de uma etapa acadêmica, mas também representa a concretização de esforços coletivos e apoio incansável.

Primeiramente, meu sincero agradecimento ao meu orientador, Professor Thúlio Antunes Arruda, pela orientação paciente, conselhos valiosos e dedicação ao longo deste percurso acadêmico. Durante todo o processo, pude contar com sua paciência e orientações precisas que contribuíram significativamente para a qualidade do meu trabalho. Seu comprometimento e disponibilidade para esclarecer dúvidas foram fundamentais para superar os desafios encontrados ao longo do caminho.

À minha família, em especial aos meus avós, que generosamente investiram em minha educação e fizeram sacrifícios para que eu pudesse seguir meus estudos, meu mais profundo agradecimento. Aos amigos de infância, Laura, Gabriela e Roberto, companheiros de jornada desde sempre, agradeço por estarem ao meu lado, mesmo nas distâncias físicas e nos desafios, vocês são parte integrante da minha história.

Aos amigos da universidade, Ester, Ellen, Milena, Rodrigo e Adeilson, que compartilharam a jornada acadêmica comigo, enfrentando desafios, superando obstáculos e celebrando vitórias juntos, meu agradecimento especial. As experiências compartilhadas ao longo desses anos moldaram minha trajetória e contribuíram significativamente para o aprendizado e crescimento pessoal, sem vocês minha jornada acadêmica não teria sido tão especial e leve.

A UEPB, sempre tive orgulho de participar dessa instituição, na qual, tenho muito carinho, todas as pessoas que cruzei o caminho nesse lugar foram importantes e contribuíram de alguma forma para pessoa que sou hoje, serei eternamente grata a cada professor que tive contato, todos me ensinaram algo valioso para minha jornada.

Por último, mas não menos importante, meu amor e gratidão ao meu namorado, Neto. Sua compreensão, paciência e incentivo foram a força propulsora nos momentos mais desafiadores. Obrigado por ser meu porto seguro e meu apoio constante.

*"A melhor maneira de prever seu futuro é criá-lo"*  
Abraham Lincoln.

## RESUMO

A utilização da *Cannabis* medicinal remonta a tempos antigos, permeando diversas culturas ao longo da história. Desde civilizações antigas até sociedades tradicionais, a *Cannabis* tem sido empregada por suas propriedades terapêuticas de diversas formas. O objetivo deste trabalho é abordar sobre a eficácia de canabinoides no alívio da ansiedade em pacientes com Síndrome do Pânico, visando compilar e sintetizar as evidências existentes para fornecer uma avaliação abrangente e fundamentada sobre a utilidade terapêutica nesse contexto. A metodologia empregada baseia-se em uma revisão sistemática de literatura, em que foi desenvolvida por meio de fontes indexadas nas bases de dados SciELO, Pubmed, BVS, Science Direct e Google Scholar, utilizando descritores como “Canabinoides”, “*Cannabis sativa*”, “Anxiety”, “panic syndrome”, “transtorno de pânico e *Cannabis*” e “ansiedade e *Cannabis*”, empregando o operador booleano “AND”. Buscou-se por artigos em português, inglês e espanhol, datados entre o período de 2009 a 2023. Os resultados mostraram que diversos estudos realizados em seres humanos e animais sugerem que os canabinoides, especialmente o canabidiol (CBD), podem desempenhar um papel fundamental na regulação dos mecanismos neurobiológicos relacionados à ansiedade. Seus efeitos ansiolíticos parecem ser mediados por interações complexas com receptores específicos no sistema nervoso central, influenciando a neurotransmissão e modulando respostas emocionais. Em suma, a pesquisa sobre a eficácia do uso de canabinoides no tratamento da ansiedade em pacientes com síndrome do pânico desempenha um papel crucial no avanço da compreensão e abordagem terapêutica dessas condições. Os estudos exploratórios têm destacado o potencial dos canabinoides em modular os sintomas ansiosos, oferecendo uma alternativa promissora para aqueles que enfrentam essa condição.

**Palavras-chave:** canabinoide; transtornos psiquiátricos; *Cannabis* medicinal; medo.

## ABSTRACT

The use of medicinal *Cannabis* dates back to ancient times, permeating different cultures throughout history. From ancient civilizations to traditional societies, *Cannabis* has been used for its therapeutic properties in different ways. The objective of this work is to address the effectiveness of cannabinoids in relieving anxiety in patients with Panic Syndrome, aiming to compile and synthesize existing evidence to provide a comprehensive and well-founded assessment of therapeutic utility in this context. The methodology used is based on a systematic literature review, which was developed through sources indexed in the SciELO, Pubmed, VHL, Science Direct and Google Scholar databases, using descriptors such as "Cannabinoids", "*Cannabis sativa*", "Anxiety", "panic syndrome", "panic disorder and *Cannabis*" and "anxiety and *Cannabis*", using the Boolean operator "AND". We searched for articles in Portuguese, English and Spanish, dated between 2009 and 2023. The results showed that several studies carried out on humans and animals suggest that cannabinoids, especially cannabidiol (CBD), can play a fundamental role in the regulation of neurobiological mechanisms related to anxiety. Its anxiolytic effects appear to be mediated by complex interactions with specific receptors in the central nervous system, influencing neurotransmission and modulating emotional responses. In short, research into the effectiveness of the use of cannabinoids in treating anxiety in patients with panic syndrome plays a crucial role in advancing the understanding and therapeutic approach to these conditions. Exploratory studies have highlighted the potential of cannabinoids to modulate anxiety symptoms, offering a promising alternative for those facing this condition.

**Keywords:** cannabinoid; psychiatric disorders; medical *Cannabis*; fear.

## LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Critérios diagnósticos para Síndrome do Pânico segundo a DSM-5.....	18
Figura 2 -	Tricomas presentes na superfície da folha.....	23
Figura 3 -	Partes da planta <i>Cannabis Sativa</i> .....	24
Figura 4 -	Estrutura química do CBD.....	25
Figura 5 -	Estrutura química do $\Delta$ 9-THC.....	26
Figura 6 -	Comparação entre as estruturas moleculares do THC e CBD.....	27
Figura 7 -	Mecanismo de ação do sistema endocanabinoide.....	28
Figura 8 -	Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.....	32
Figura 9 -	Representação gráfica dos artigos utilizados.....	33

## LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 -	Artigos utilizados que abordam sobre estudos experimentais em animais utilizando canabinoides.....	35
Tabela 2 -	Artigos utilizados que abordam sobre estudos experimentais em humanos utilizando canabinoides.....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido Araquidônico
AEA	Anandamida
AMP	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
2-AG	2-Araquidonoilglicerol
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
BZD	Benzodiazepínico
CB	Canabinoide
CBD	Canabidiol
CB1	Receptor canabinoide 1
CB2	Receptor canabinoide 2
CID	Classificação Internacional de Doenças
DCS	D-ciclo serina
DSM	Manual de Diagnostico e Estatístico de transtornos mentais
ECS	Sistema Endocanabinoide
FAAH	Amida hidrolase de ácido graxo
HPA	Hipotálamo hipofise adrenal
5HT1A	Subtipo de receptor 5-HT
ISRSs	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
ISRSNs	Inibidores da Recaptação da Serotonina/Norepinefrina
MGL	Monoacilglicerol-lipase
NMDA	N-metil-D- aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
SFB	Simulação de falar em público

SNC	Sistema Nervoso Central
TA	Transtorno de Ansiedade
TCC	Terapia Cognitivo Comportamental
THC	Tetrahydrocannabinol
TP	Transtorno de Pânico
TRPV1	Receptor de potencial transitório vaniloide tipo 1

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\Delta$	Delta – letra maiúscula
$\delta$	Delta – letra minúscula
®	Marca registrada
%	Porcentagem

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	16
2.1	Objetivo geral .....	16
2.2	Objetivos específicos .....	16
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	17
3.1	Síndrome do Pânico ou Transtorno de Pânico.....	17
3.2	Ansiedade .....	19
3.3	Aspectos históricos do uso da <i>Cannabis</i> Medicinal.....	21
3.4	<i>Cannabis sp.</i> .....	22
3.5	Compostos <i>Cannabis sativa</i> (CBD - THC) e seus aspectos farmacológicos.....	24
3.6	Receptores canabinoides e Sistema endocanabinoide.....	27
3.7	A Importância do Papel do Farmacêutico.....	29
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	31
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	33
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	41
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	42

## 1 INTRODUÇÃO

Ansiedade é um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo de algo desconhecido ou estranho, interferindo na qualidade de vida, no controle emocional, bem como no desempenho diário do indivíduo (Silva D.O., 2017). Dentre o espectro do transtorno da ansiedade, a Síndrome ou Transtorno de Pânico, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) é caracterizada por crises de ansiedade repentina e intensa com forte sensação de medo ou mal-estar, acompanhadas de sintomas físicos (Biblioteca Virtual de Saúde, 2019).

A ansiedade e a síndrome do pânico podem ter um impacto profundamente negativo na vida das pessoas, afetando sua saúde física e mental, bem como suas relações sociais e desempenho profissional. Episódios de pânico intenso e ansiedade constante podem levar ao isolamento social, dificuldade em manter empregos e relacionamentos, e um aumento do risco de comorbidades como depressão e abuso de substâncias. A qualidade de vida é significativamente reduzida, pois as atividades diárias podem ser vistas como algo negativo devido ao medo de novos ataques.

Embora existam várias abordagens terapêuticas disponíveis para o tratamento da ansiedade associada a essa síndrome, muitos pacientes continuam a enfrentar desafios significativos na gestão de seus sintomas. O tratamento atualmente é voltado para a administração de medicamentos da classe terapêutica dos ansiolíticos onde se resume ao uso dos Benzodiazepínicos e não Benzodiazepínicos como os Inibidores seletivos da recaptação da Serotonina - ISRSs e Inibidores da recaptação da serotonina/norepinefrina - ISRSNs (Zanellati D., 2021). Porém, esses medicamentos podem ocasionar maior risco de intoxicação e efeitos adversos, além da maioria dos pacientes não saber o risco do uso indiscriminado destes fármacos (Xavier, A.G.X. et al., 2018).

A planta *Cannabis* é composta por uma mistura complexa de 546 elementos distintos, sendo 113 deles correspondentes aos fitocanabinoides – constituintes exclusivos da planta (Allsop D.J. et al., 2014; Elsohly M.A. et al., 2016). O gênero *Cannabis* possui duas espécies principais distintas, *Cannabis Indica*, que tem maior concentração de CBD e *Cannabis Sativa*, com maior concentração de THC (Zanellati, D., 2021). *Cannabis sativa* é composta por mais de 400 substâncias, contendo em sua

estrutura molecular cerca de 60 canabinóides, onde duas se destacam em relação as demais (Santos, P.I; Serapião, L.B., 2021).

Nos últimos anos, o canabidiol (CBD) e o Tetrahydrocannabinol (THC), compostos encontrados na planta da *Cannabis sativa*, tem despertado um interesse crescente devido às suas propriedades terapêuticas, o mesmo torna-se um possível método alternativo e menos prejudicial a longo prazo para o tratamento de algumas doenças de ordem psicológicas, por apresentar em sua estrutura propriedades antipsicóticas, analgésicas, sedativas entre outras (Santos, P.I; Serapião, L.B., 2021).

Evidências pré-clínicas sugerem que os canabinoides podem atenuar a neuro degeneração, reduzindo a excitotoxicidade e os danos oxidativos via receptores CB1 e CB2 e mecanismos independentes do receptor. No caso do CBD, há indicações de que ele pode modular o sistema endocanabinóide, aumentando os níveis de anandamina (Ramos, M.C; Elias, F.T.S., 2020) conhecido como “substância da felicidade” que pode ter efeitos analgésicos, ansiolíticos e antidepressivos, semelhantes aos do THC (Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, 2010).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

O objetivo foi fornecer uma análise abrangente e crítica das evidências disponíveis na literatura científica, a fim de elucidar o papel dos canabinoides como uma possível opção terapêutica no tratamento da ansiedade associada à Síndrome do Pânico.

### 2.2 Objetivos específicos

- Evidenciar a ansiedade e a síndrome do pânico como transtornos psicológicos significativos.
- Explorar sobre o uso da *Cannabis* medicinal.
- Analisar dentre os experimentos realizados com CBD e THC, qual composto se mostrou mais eficaz.
- Oferecer uma alternativa para o tratamento da ansiedade em pacientes com Síndrome do pânico.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Síndrome do Pânico ou Transtorno de Pânico

A Síndrome do Pânico é um transtorno caracterizado por episódios recorrentes e inesperados de intensa ansiedade, frequentemente acompanhados por sintomas físicos e cognitivos avassaladores. Indivíduos que sofrem dessa condição experimentam uma sensação de medo e apreensão, muitas vezes associada a uma preocupação intensa de que algo terrível está prestes a acontecer. Sua fenomenologia é complexa, abrangendo aspectos de medo agudo (pânico espontâneo e provocado), ansiedade crônica (medo antecipatório), sensibilidade à sensação interoceptiva e, em 30-50% dos casos, agorafobia (Goddard, A.W., 2017), que se caracteriza pelo medo de lugares e situações que possam causar pânico, impotência ou constrangimento.

Para que seja diagnosticado, o paciente deve apresentar pelo menos quatro dos sintomas físicos e psicológicos nos Critérios diagnósticos do DSM-5, (Figura 1). Segundo o World Health Organization (2021), os episódios são acompanhados de diversos sintomas, como palpitações, sudorese, tremores, falta de ar, precordialgia, tontura, calafrios, ondas de calor e medo intenso da morte. De acordo com Locke (2015) o sintoma físico mais comum que acompanha os ataques de pânico são as palpitações. Embora sejam necessários ataques de pânico inesperados para o diagnóstico, muitos pacientes com transtorno de pânico (TP) também têm ataques de pânico esperados, ocorrendo em resposta a um gatilho conhecido.

A Síndrome do Pânico exerce um impacto significativamente prejudicial na vida cotidiana das pessoas que a vivenciam. A imprevisibilidade dos ataques frequentemente leva à adoção de estratégias de evitação, resultando na restrição das atividades diárias e na modificação do estilo de vida. As vítimas muitas vezes evitam lugares públicos, situações sociais ou atividades que antes eram consideradas normais, contribuindo para o isolamento social. O comprometimento na qualidade de vida é evidente, com implicações que vão além do âmbito psicológico, afetando a saúde física, emocional e social do indivíduo.

Figura 1. Critérios diagnósticos para Síndrome do Pânico segundo a DSM – 5.

- 
- A. Ataques de pânico recorrentes e inesperados. Um ataque de pânico é um surto abrupto de medo intenso ou desconforto intenso que alcança um pico em minutos e durante o qual ocorrem quatro (ou mais) dos seguintes sintomas:
- Nota:** O surto abrupto pode ocorrer a partir de um estado calmo ou de um estado ansioso.
1. Palpitações, coração acelerado, taquicardia.
  2. Sudorese.
  3. Tremores ou abalos.
  4. Sensações de falta de ar ou sufocamento.
  5. Sensações de asfixia.
  6. Dor ou desconforto torácico.
  7. Náusea ou desconforto abdominal.
  8. Sensação de tontura, instabilidade, vertigem ou desmaio.
  9. Calafrios ou ondas de calor.
  10. Parestesias (anestesia ou sensações de formigamento).
  11. Desrealização (sensações de irrealidade) ou despersonalização (sensação de estar distanciado de si mesmo).
  12. Medo de perder o controle ou “enlouquecer”.
  13. Medo de morrer.
- Nota:** Podem ser vistos sintomas específicos da cultura (p. ex., tinido, dor na nuca, cefaleia, gritos ou choro incontrolável). Esses sintomas não devem contar como um dos quatro sintomas exigidos.
- B. Pelo menos um dos ataques foi seguido de um mês (ou mais) de uma ou de ambas as seguintes características:
1. Apreensão ou preocupação persistente acerca de ataques de pânico adicionais ou sobre suas consequências (p. ex., perder o controle, ter um ataque cardíaco, “enlouquecer”).
  2. Uma mudança desadaptativa significativa no comportamento relacionada aos ataques (p. ex., comportamentos que têm por finalidade evitar ter ataques de pânico, como a esquiva de exercícios ou situações desconhecidas).
- C. A perturbação não é consequência dos efeitos psicológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou de outra condição médica (p. ex., hipertireoidismo, doenças cardiopulmonares).
- D. A perturbação não é mais bem explicada por outro transtorno mental (p. ex., os ataques de pânico não ocorrem apenas em resposta a situações sociais temidas, como no transtorno de ansiedade social; em resposta a objetos ou situações fóbicas circunscritas, como na fobia específica; em resposta a obsessões, como no transtorno obsessivo-compulsivo; em resposta à evocação de eventos traumáticos, como no transtorno de estresse pós-traumático; ou em resposta à separação de figuras de apego, como no transtorno de ansiedade de separação).
- 

Fonte: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5ª edição, 2014.

As evidências sugerem que o TP geralmente ocorre com pelo menos um outro transtorno psiquiátrico, como transtornos de humor, ansiedade ou uso de substâncias (Locke, A.B., 2015). Quase 100% dos pacientes com TP com agorafobia e cerca de 83% dos pacientes com TP sem agorafobia apresentam ao menos uma comorbidade psiquiátrica (Salum, G.A; Blaya, C; Manfro, G.G., 2009).

O TP pode ser considerado um problema de saúde pública devido à sua prevalência e aos impactos significativos que exerce na qualidade de vida das pessoas afetadas. Estima-se que milhões de indivíduos em todo o mundo vivenciem essa condição, e os custos associados a tratamentos médicos, psicológicos e a perda de produtividade no trabalho podem ser substanciais. Além disso, a Síndrome do Pânico pode contribuir para o aumento das demandas nos serviços de emergência,

pois, os ataques de pânico podem frequentemente mimetizar sintomas de condições médicas graves, levando a hospitalizações e encargos para os sistemas de saúde.

Um estudo epidemiológico sobre a relação entre transtornos de ansiedade e tentativas de suicídio descobriu que o transtorno do pânico estava significativamente associado a tentativas de suicídio ao longo da vida, além da associação com comorbidade psiquiátrica (Batinic B. et al, 2017).

### 3.2 Ansiedade

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil se destaca com o maior número de casos de pessoas que sofre com transtornos de ansiedade entre todos os países do mundo, com aproximadamente 9,3% da população geral. A ansiedade pode ser entendida como manifestação normal de um estado afetivo, como fenômeno afetivo natural, permite que o indivíduo fique atento a perigos e tome medidas para sobreviver a ameaças ou se adaptar a circunstâncias desconhecidas (Frota, I.J. et al, 2022).

Em alguns casos, um indivíduo pode apresentar angústia e/ou medo elevados de forma desproporcional à situação, muitas vezes se mantendo de modo persistente e levando a prejuízos no seu funcionamento, caracterizando os Transtornos de Ansiedade – TA (DeSousa, D. A. et al, 2013). A definição de ansiedade na Classificação Internacional de Doenças (CID-11) é “um estado de apreensão ou antecipação de perigos ou eventos futuros desfavoráveis, acompanhado por um sentimento de preocupação, desconforto, ou sintomas somáticos de tensão” (Frota, I.J. et al, 2022).

A ansiedade chamada de patológica é a doença em si e não o estado passageiro de estar ansioso. Essa doença, acredita-se, é causada por falhas ou mudanças de alguns neurotransmissores (Silva, F.L.M., 2019). Quando esse transtorno está presente, ocorrem respostas psicofisiológicas que alteram a atividade do ramo simpático do sistema nervoso autônomo, e então há mudanças no sistema cardiovascular, aumentando pressão arterial e frequência cardíaca. As glândulas sudoríparas produzem mais suor, os músculos apresentam movimentos espasmódicos, há sensação ofegante e/ou suspiros, xerostomia entre outros sintomas (Barasuol, J.C. et al, 2016).

Do ponto de vista fisiológico, a ansiedade é um estado de funcionamento cerebral em que ocorre a ativação do eixo hipotálamo – hipófise - adrenal (HPA), acarretando sintomas neurodegenerativos, tais como, insônia, taquicardia, palidez, tensão muscular, tremor, desordens intestinais, dentre outros (Braga, J.E. et al, 2010). A ansiedade, quando persistente e intensa, pode se tornar prejudicial na vida de uma pessoa de diversas maneiras. A longo prazo, esses efeitos combinados podem impactar negativamente a saúde mental e física, interferindo no bem-estar geral e na capacidade da pessoa de desfrutar plenamente da vida.

Os Benzodiazepínicos (BZD), fármacos desenvolvidos na década de 1960, têm sido amplamente utilizados no tratamento de diversas doenças de origem psiquiátrica e neurológica, incluindo a ansiedade. De acordo com estudos, estima-se que 2% da população brasileira adulta faz uso crônico do BZD, sendo a maioria pertencente ao sexo feminino e com número crescente conforme o envelhecimento (Peixoto, L.S. et al, 2020).

Os principais tratamentos farmacológicos para essa condição se resumem ao uso de Benzodiazepínicos e Não Benzodiazepínicos, como: Buspirona (Buspar®) e Propranolol (Inderal®), a classe dos Antidepressivos também são úteis como ansiolíticos, seus principais representantes são Inibidores seletivos da recaptação da Serotonina (ISRSs) e Inibidores da recaptação da serotonina/norepinefrina (ISRSNs). Estes medicamentos possuem efeitos ansiolíticos, hipnóticos, sedativos, anticonvulsivantes, antidepressivos (Zanellati, D., 2021).

Os efeitos dessas substâncias, decorrentes do seu uso crônico, por meses ou anos, podem resultar na dependência química do usuário, sendo que a abstinência prejudica severamente a sua vida social, devido à irritabilidade, à insônia excessiva, à sudorese, à dor no corpo a até mesmo às convulsões (Fávero, V.R. et al, 2017).

Em geral, esses medicamentos apresentam problemas de tolerabilidade e segurança, efeitos adversos, incapacitação, interações medicamentosas, dependência, síndrome de retirada, risco de abuso. Por muitas vezes agem como ferramentas para manter o equilíbrio, agindo restritamente a níveis superficiais, não agindo no cerne do problema e não tratando os fatores desencadeadores dos quadros (Zanellati, D., 2021).

Quanto mais cedo diagnosticados, avaliados e devidamente tratados, melhores os prognósticos e menores os prejuízos para o indivíduo com TA. O diagnóstico adequado de um TA, tanto em função de sua gravidade quanto das comorbidades

presentes, melhora o prognóstico dos pacientes ao fornecer maiores informações sobre curso, prevalência, possibilidades de tratamento, entre outros fatores (DeSousa, D.A. et al, 2013).

### 3.3 Aspectos históricos do uso da *Cannabis* Medicinal

O uso de *Cannabis sativa* é relatado nas sociedades egípcia, chinesa, assíria e hindu há cerca de 10 mil anos, destacando-se as referências de utilização medicinal na farmacopeia chinesa e nos papiros egípcios (Vry, S., 2019). O uso de *Cannabis* é datado desde a antiguidade chinesa, através do imperador Shén Nóng. Sendo reconhecida para fins terapêuticos há 4 mil anos atrás, com registros das primeiras receitas farmacêuticas baseadas na *Cannabis*. O uso recreativo na China não era muito difundido, admitindo-se seus efeitos terapêuticos (Crocq, M., 2020; Zanellati, D., 2021).

A utilização de *Cannabis* na medicina Chinesa é descrita também na mais antiga farmacopeia do mundo chamada de Pen-ts'Chin na qual se refere o uso da *Cannabis* no tratamento de diversos problemas, nomeadamente, dores reumáticas, problemas intestinais, malária e problemas no sistema reprodutor feminino (Ribeiro, J.A., 2014). A aplicação tópica para inflamação é mencionada no papiro Ebers, escrito no Egito por volta de 1500 a.C. O uso medicinal foi relatado em tabletes de argila assírios. De acordo com Scurlock e Andersen, *Cannabis*, chamada azallû em acadiano, era provavelmente usada como medicamento, aparentemente para a depressão (Crocq, M., 2020).

Na Índia, *Cannabis sativa* inicialmente foi utilizada como hipnótico e ansiolítico no tratamento de transtornos psiquiátricos como histeria, mania e ansiedade (Matos, R. L. E. A., 2017). Além disso, é utilizada a milhares de anos na medicina ayurvédica para reduzir a dor, náusea e ansiedade, melhorar o apetite e o sono, relaxar os músculos e produzir uma sensação de euforia (Crocq, M., 2020).

No Brasil, *C. sativa* parece ter chegado junto às caravelas portuguesas que aqui aportaram em 1500; a hipótese mais aceita é a de que sementes da *Cannabis* em posse de escravizados africanos (que já a utilizavam em seus países com finalidades culturais, ritualísticas e recreativas) foram escondidas em bonecos de tecido, e ou nas amarrações de suas vestes. A partir de então, *Cannabis* passou a ser plantada em nosso território, através dessas sementes (Vry, S., 2019).

Na medicina o uso de *Cannabis Sativa* é antigo, mas talvez uma das situações mais relevantes que marcam a sua entrada no mercado farmacêutico foi a que aconteceu nos anos 90. Onde oficiais ingleses começaram a notar algo frequente acontecendo nos julgamentos de pessoas portando marijuana (*Cannabis Sativa*), um alto número de pacientes com esclerose múltipla justificava o consumo alegando que a erva trazia relaxamento muscular e aliviava a dor (Nunes, K.M.S. et al, 2017).

Durante o século 20, o uso medicinal de *Cannabis sativa* diminuiu devido ao pouco conhecimento de suas propriedades até então não isoladas (Frias, E.F; Gomes, M.R; Silva, L.R., 2022). Além disso, a Idade de Ouro da *Cannabis* chegou ao fim definitivamente em 1970, quando foi declarada uma droga da Lista 1 nos EUA, e a investigação sobre os efeitos da *Cannabis* foi praticamente impossível (Crocq, M., 2020).

As discussões sobre as propriedades da *Cannabis sativa* no Brasil para fins medicinais e/ou terapêuticos só tiveram suas investidas durante a década de 1970, ano dos primeiros trabalhos realizados no país sobre os possíveis efeitos terapêuticos da planta, realizados sobre a liderança do médico Elisaldo Luiz de Araújo Carlini (Santos, P.I; Serapião, L.B., 2021). Em síntese, nota-se que o uso da planta adotada no âmbito terapêutico não é uma novidade, porém, as décadas de proibição promoveram o esquecimento da utilização terapêutica, impondo desafios para promoção de pesquisas e aplicação clínica dos canabinoides (Zanellati, D., 2021).

### 3.4 *Cannabis sp*

A maconha pertence à família *Cannabaceae*, que inclui o gênero *Cannabis*, cujo nome deriva do persa kannab (cânhamo) sendo originária na Ásia, cujas subespécies mais notórias são *Cannabis sativa sativa*, *Cannabis sativa indica* e *Cannabis sativa ruderalis*. Devido ao clima temperado e tropical, a espécie predominante em solo brasileiro é a *Cannabis sativa sativa* (Peixoto, L.S. et al, 2020).

*Cannabis* é uma planta de ciclo anual, herbácea, dioica, dicotiledônea (Vry, S., 2019). A planta tem sido usada por humanos, há séculos, em medicina, como hipnótico/sedativo, ansiolítico, antidepressivo, antipsicótico, antiemético, antiespasmódico, anticonvulsivante, analgésico, anti-inflamatório, além de ser um estimulador do apetite (Silva, D.O. et al, 2017). Ela também é conhecida por exercer ação a nível de sistema

nervoso central (SNC), gerando euforia, alucinações e sensação de bem-estar descrita como “felicidade” (Zanellati, D., 2021).

*Cannabis* é composta por uma mistura complexa de 546 elementos distintos, sendo 113 deles correspondentes aos fitocanabinoides – constituintes exclusivos da planta (Allsop D.J. et al., 2014; Elsohly M.A. et al., 2016). O gênero *Cannabis* possui duas espécies principais distintas, *Cannabis Indica*, que tem maior concentração de CBD e *Cannabis Sativa*, com maior concentração de THC (Zanellati, D., 2021). *Cannabis sativa* é composta por mais de 400 substâncias, contendo em sua estrutura molecular cerca de 60 canabinóides, onde duas se destacam em relação as demais, pela finalidade terapêuticas que lhe são atribuídas (Santos, P.I; Serapião, L.B., 2021).

Os canabinóides, se dividem em três tipos: os endocanabinóides, que são uma classe de mensageiros neurais nativos do nosso organismo como por ex: Anandamida, esses compostos juntamente com seus receptores formam o Sistema Endocanabinóide; os fitocanabinóides, substâncias lipofílicas que são encontradas na própria planta *Cannabis*, ex: THC, CBD, CBN. E por fim, os canabinóides sintéticos, produzidos sinteticamente, ex: Drogas K (K2, K4, K9) spice, selva e cloud9 (Zanellati, D., 2021).

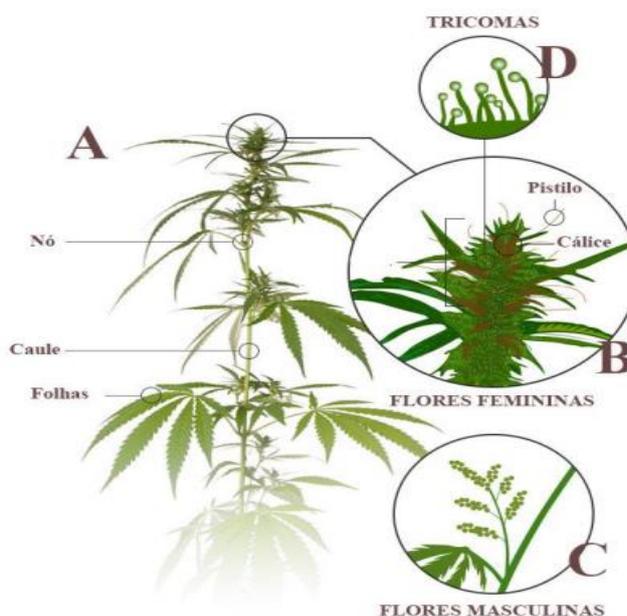
Os canabinoides naturais são sintetizados em maiores proporções nas folhas e flores (Figura 3), tendo a máxima síntese nas inflorescências do topo da planta, e menores quantidades no caule e na raiz. Na superfície dos locais de síntese, há uma cobertura de pelos secretores também conhecidos por tricomas (Figura 2), na sua extremidade contém as glândulas resiníferas, onde ocorre a formação dos fitocanabinoides (Vry, S., 2019).

Figura 2. Tricomas presentes na superfície da folha.



Fonte: Adaptado de Vry, 2019.

Figura 3. Partes da planta *Cannabis Sativa*.



Fonte: Moleiro, 2020.

Os canabinoides são estruturas terpenofenólicas altamente lipofílicas, com 21 átomos de carbono; os de maior destaque na pesquisa clínica são o THC ( $\Delta$  9 - tetrahydrocannabinol) e o CBD (canabidiol) por suas propriedades medicinais e recreacionais (Vry, S., 2019). O THC é o principal responsável pelos efeitos psicoativos associados ao consumo de cannabis, ao contrário do THC, o CBD não produz efeitos psicomiméticos.

### 3.5 Compostos *Cannabis sativa* (CBD - THC) e seus aspectos farmacológicos

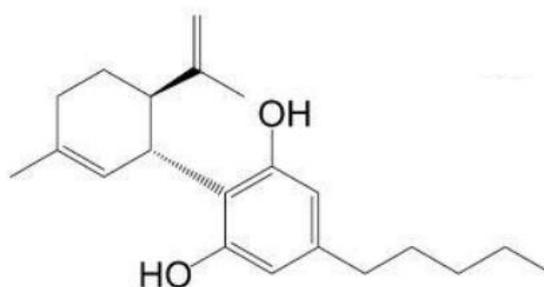
O Canabidiol foi descoberto em 1940, porém, apenas a partir de 1963 foram iniciados estudos não conclusivos dessa substância. A partir de 1990, com a descoberta de receptores específicos no SNC e o isolamento de um canabinoide endógeno, a anandamida, começaram a surgir estudos sobre essas substâncias em que se destacava o aparecimento de indícios de efeito terapêutico do Canabidiol com grande aplicabilidade clínica (Silva, D.O., 2017).

Dos constituintes *C. sativa*, 40% é de canabidiol (CBD) cujo mecanismo farmacoterapêutico é razoavelmente conhecido (Silva, D.O., 2017). O CBD tem sido estudado para uso no tratamento de respostas semelhantes à ansiedade há mais de uma década, com base nos resultados dos estudos humanos publicados atualmente

disponíveis, verifica-se que o CBD demonstrou um papel em desenvolvimento como terapia alternativa nas indicações de transtornos de ansiedade (Skelley, J.W. et al, 2020).

O canabidiol (CBD) é um composto bicíclico, estando no anel tetra-hidropirano dividido (Figura 4), praticamente não possui propriedades psicoativas, razão pela qual seus potenciais efeitos clínicos são investigados. Assim, o tratamento com CBD em humanos atenua algumas das alterações psicológicas decorrentes de altas doses de  $\delta$ 9-THC (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>); por exemplo, reduz a ansiedade e o pânico (Cureño-Barrales, H.J. et al., 2020).

Figura 4. Estrutura química do CBD.



Fonte: Moleiro, 2020.

Em termos da farmacocinética, o CBD sofre metabolismo de primeira passagem e é transformado em vários metabólitos ativos para o SNC, dentre eles pode-se citar: 7-hidroxi-CBD, ácido 7-oic-CBD. O tempo de meia vida do CBD, em humanos, foi determinado por pesquisadores e é em torno de 18 a 33 horas em administração intravenosa, 27 a 35 horas através do fumo, e 2 a 5 dias em administração via oral (Silva, D.O., 2017).

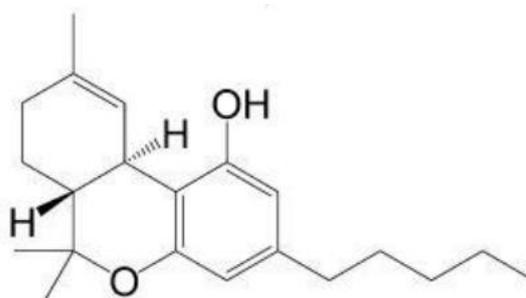
Já a farmacodinâmica do CBD está bem estabelecida. Este fármaco tem afinidade pelos receptores CB1 e CB2. A concentração plasmática interfere nesta afinidade, além de possuir afinidade em receptores serotoninérgicos como o 5-HT1A, no que concerne ao efeito ansiolítico (Silva, D.O., 2017; Peixoto, L.S. et al, 2020). O CBD atinge uma concentração plasmática máxima em até 4 horas, aproximadamente (Ferreira, F.P; Gonçalves, J.G; Maciel, M., 2023).

O CBD é modulador alostérico negativo capaz de regular o efeito do THC, alternando a potência e eficácia do ligante sem ativar o receptor. O CBD pode

neutralizar ou potencializar efeitos positivos do THC. Esse balanceamento dos efeitos positivos e negativos é conhecido como efeito comitiva, sendo obtido pela utilização conjunta dos canabinóides, aparentemente apresentando melhor eficácia terapêutica (Zanellati, D., 2021).

Somente em 1964, a molécula do componente psicotomimético, o THC, foi descoberta por Raphael Mechoulan com o relato da estrutura e síntese parcial de  $\Delta^9$ -THC - o principal componente psicoativo da planta (Vry, 2019). É, ainda, um composto não cristalino de elevada lipofilia (Figura 5), e atua como agonista dos dois tipos de receptores canabinóides no organismo humano (Moleiro, G., 2020).

Figura 5. Estrutura química do  $\Delta^9$ -THC.



Fonte: Moleiro, 2020.

O Delta-9-tetraidrocanabinol foi o primeiro fitocanabinoide a ser isolado. Ele gera esse efeito psicoativo em humanos, após utilizado em altas doses, pelo aumento do fluxo pré-sináptico de dopamina no córtex pré-frontal medial (Matos, R.L.E.A., 2017). Por se tratar de um composto não cristalino de natureza lipofílica, tem fácil absorção pelo organismo e rápida ascensão ao Sistema Nervoso Central (Ribeiro, J.A., 2014).

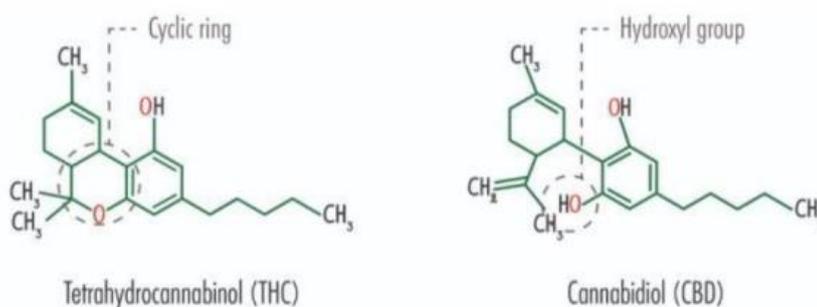
Sua ação no Sistema Nervoso Central (SNC) produz uma mescla de efeitos psicotomiméticos e depressores, juntamente com vários efeitos autonômicos mediados centralmente, tais ações são principalmente comandadas por efeitos agonistas no receptor CB1 e seus potenciais efeitos imunológicos ou anti-inflamatórios - provavelmente mediados via receptores CB2 (Vry, S., 2019).

Dentro de 72 horas após a ingestão de, aproximadamente, 15% de uma dose de THC, sua excreção ocorre pela urina e fezes, 80-90% é excretado do corpo em 5 dias. A eliminação completa pode levar semanas (Ferreira, F.P; Gonçalves, J.G; Maciel, M., 2023). A substância também está presente em outros tecidos e fluidos

biológicos, como cabelo, saliva e suor. A maior parte do metabolismo ocorre no fígado, embora também possa ocorrer em outros órgãos, como pulmão e intestino (Cureño-Barrales, H.J. et al., 2020).

O CBD e o  $\Delta^9$ -THC, tem estrutura química semelhante, porém, ambos, possuem conformação espacial distintas, por isso, são observadas propriedades fisiofarmacológicas diferentes. O CBD possui estrutura angular que o impede de ligar-se ao CB1, deixando-o com 100 vezes menor afinidade para o receptor CB1 quando comparado ao  $\Delta^9$ -THC (García - Gutierrez, M.S. et al, 2020).

Figura 6. Comparação entre as estruturas moleculares do THC e CBD.



Fonte: Ferreira et al, 2023.

### 3.6 Receptores canabinoides e Sistema endocanabinoide

O Sistema endocanabinóide (ECS) é considerado um regulador fisiológico homeostático (Zanellati, D., 2021) que apresenta funções que incluem a modulação da dor, da inflamação, controle do apetite, humor, energia, funções cognitivas, motoras e até respostas imunitárias (Moleiro, G., 2020) além de ser capaz de exercer neuromodulação, é formado por canabinoides endógenos (por exemplo: Anandamida e 2-araquidonil glicerol) e receptores como o CB1 e CB2 (Zanellati, D., 2021).

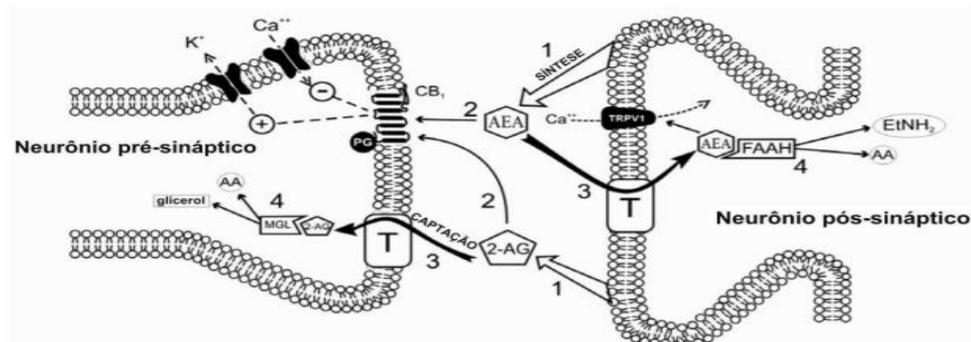
Ambos receptores CB1 e CB2 são acoplados à proteína G. Dentro do sistema nervoso central, o CB1 está localizado principalmente nos terminais nervosos pré-sinápticos e é responsável pela maioria dos efeitos neurocomportamentais dos canabinoides. O CB2, por outro lado, é o principal receptor canabinóide no sistema imunológico, mas também pode ser expresso em neurônios (Saito, V.M.; Wotjak, C.T.; Moreira, F.A, 2010).

O receptor canabinoide 1 (CB1), atinge altas concentrações no hipocampo, corpo estriado, córtex e amígdalas. A sua ativação afeta a cognição, a memória, o controle da função motora e até induz sinais de analgesia. O receptor canabinoide 2 (CB2), quando ativado, pode modular a migração de células e libertar citocinas dentro e fora do cérebro (Moleiro, G., 2020). Como os receptores CB1 e CB2 são acoplados a proteínas G inibitórias, sua ativação reduz o AMP cíclico intracelular, resultando na diminuição da atividade dos canais de cálcio. Portanto, a ativação do receptor canabinoide reduz a liberação de neurotransmissores como o glutamato (Frias, E.F; Gomes, M.R; Silva, L.R. 2022).

O mecanismo de ação dos canabinoides são produzidos sob comando dos neurônios pós-sinápticos, atuando na forma de mensageiros retrógrados em terminações pré-sinápticas neuronais (Ferreira, F.P; Gonçalves, J.G; Maciel, M., 2023). A AEA e 2-AG são produzidos no neurônio pós-sináptico e liberados no espaço sináptico, depois viajam em direção retrógrada para o terminal pré-sináptico para interagir com CB1, o que leva a uma diminuição na liberação de neurotransmissores pelo neurônio pré-sináptico (Crocq, M., 2020).

De forma mais específica (Figura 7), após ativação de CB1 pré-sinápticos ocorre consequente restrição de atividade neural com captação e remoção de AEA e 2-AG da fenda sináptica, no neurônio pós-sináptico AEA acopla-se a TRPV1 (consequência da ativação de CB1), sendo hidrolisado por FAAH, gerando ácido araquidônico (AA) e etanolamina, já no neurônio pré-sináptico, 2-AG é hidrolisado por MGL, gerando ácido araquidônico (AA) e glicerol (Frias, E.F; Gomes, M.R; Silva, L.R. 2022).

Figura 7. Mecanismo de ação do sistema endocanabinoide.



Fonte: Ferreira et al, 2023.

O canabidiol atua nos receptores CB1 e CB2, mas com menor afinidade. No entanto, o mesmo inibe a enzima FAAH (amidohidrolase de ácidos graxos) responsável pela quebra da anandamida. Desta forma, a biodisponibilidade deste endocanabinóide no sistema nervoso central é aumentada. Este efeito deve contribuir para a diminuição da excitação neuronal. Além disso, estudos mostraram que o canabidiol também atua de forma agonista no receptor serotoninérgico 5HT1A. Este receptor tem implicações na regulação da ansiedade e da depressão (Frias, E.F; Gomes, M.R; Silva, L.R. 2022).

### 3.7 A Importância do Papel do Farmacêutico

O papel do farmacêutico é crucial no cuidado com a saúde da população, e sua atuação é regulamentada por resoluções e leis que garantem a segurança e eficácia dos tratamentos. No contexto do uso de *Cannabis* como tratamento para algumas doenças, o farmacêutico desempenha um papel fundamental em diferentes aspectos. Sua atuação vai desde a manipulação e dispensação de produtos à base de *Cannabis* até o acompanhamento do paciente, contribuindo para a promoção da saúde e o uso responsável desses medicamentos.

A importância dos cuidados farmacêuticos para o paciente é equiparável à prestação de serviços por outros profissionais de saúde. Isso concede aos farmacêuticos a chance de oferecer orientação, interagir e abordar as necessidades dos pacientes, fornecendo informações sobre medicamentos e cuidados relacionados a doenças, e incentivando a colaboração com outros profissionais. Dessa forma, suas atividades fortalecem o sistema de saúde e cultivam a confiança do público.

Assim, os erros de medicação podem provocar importantes agravos à saúde do indivíduo, também podem ser eventos evitáveis quando identificados antes de atingir o paciente, neste caso são definidos como *Near Miss*, que poderiam ter prejudicado o paciente, mas o evento adverso foi evitado de alguma forma (Ferreira, F.S. et al, 2021). No aconselhamento ao paciente, o farmacêutico pode orientá-lo sobre o uso correto dos medicamentos prescritos e não prescritos, com vistas a melhorar os efeitos terapêuticos e reduzir a probabilidade de aparecimento de efeitos adversos e toxicidade (Silva, E.V; Naves, J.O.S; Vidal, J., 2008).

Segundo Moreira, Uber e Godinho (2023), a presença dos efeitos colaterais causados pelos medicamentos usados para transtornos de ansiedade e depressão

estão relacionados à insatisfação e conseqüentemente a interrupção do tratamento farmacológico, favorecendo a não adesão. Apesar de a literatura sugerir que os ISRS possuem maior segurança e tolerabilidade em relação a outras classes terapêuticas, estudos apontam que ainda há presença de efeitos colaterais importantes como, náusea, disfunção sexual, tontura, insônia ou sonolência, dores de cabeça, etc (Moreira, M.Z; Uber, A.P; Godinho, J; 2023).

O farmacêutico é o profissional apto, sendo o elo entre o médico e o paciente, no qual instrui e acompanha cada pessoa frente às possíveis dúvidas com relação ao próprio tratamento. Dessa forma, o farmacêutico é o principal mediador para que ocorra a adesão farmacológica em pacientes em uso de psicofármacos, sejam ansiolíticos ou antidepressivos, visto o amplo conhecimento na farmacologia, bem como o funcionamento da farmacodinâmica e da farmacocinética dos medicamentos no organismo, apontando para a otimização da assistência farmacêutica no cuidado da saúde mental por meio de conscientização e orientações necessárias. (Moreira, M.Z; Uber, A.P; Godinho, J; 2023).

No Brasil, temos as resoluções 585/2013 que regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico que, por definição, constituem os direitos e responsabilidades desse profissional no que concerne a sua área de atuação, 680/2020 que regulamenta a atuação do Farmacêutico em medicamentos e produtos à base de *Cannabis* e o decreto 85.878/1981 que informa sobre o exercício da profissão de farmacêutico.

Em resumo, as leis que permitem aos farmacêuticos trabalhar com produtos à base de *Cannabis* desempenham um papel crucial na promoção da saúde pública, garantindo o acesso seguro e regulamentado a tratamentos que podem beneficiar uma variedade de condições médicas. Essas leis também incentivam a pesquisa, a inovação e o desenvolvimento responsável da indústria farmacêutica relacionada à *Cannabis*.

## 4 METODOLOGIA

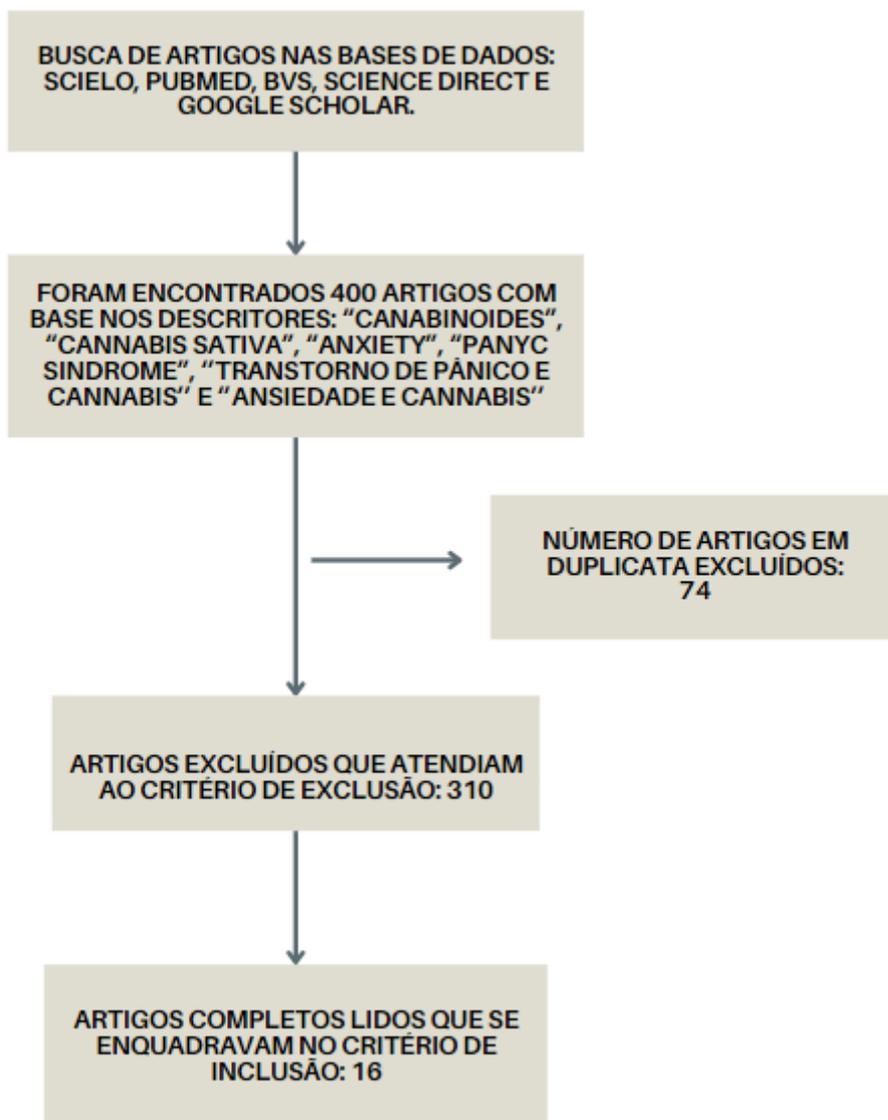
O presente trabalho foi realizado através de uma revisão sistemática de literatura, buscando abordar dados e evidências científicas que trazem o uso potencial dos canabinoides no tratamento da ansiedade no transtorno de pânico. A finalidade da pesquisa envolve a escolha por este método de revisão de literatura, permitindo a inclusão de evidências sistematizadas por especialistas. Isso visa formar um corpo de conhecimento consolidado sobre um tema cientificamente relevante.

A coleta dos referenciais teóricos ocorreu através do levantamento de produções científicas, acadêmicas e documentos legais produzidos por instituições oficiais de saúde. A pesquisa foi desenvolvida por meio de fontes indexadas nas bases de dados do Scientific Eletronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (Pubmed), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Science Direct e Google Scholar. Buscou-se por artigos em português, inglês e espanhol datados entre o período de 2009 a 2023, considerando os descritores: “Canabinoides”, “*Cannabis sativa*”, “Anxiety”, “panyc síndrome”, “transtorno de pânico e *Cannabis*” e “ansiedade e *Cannabis*”, empregando o operador booleano “AND”.

Foram encontrados 400 artigos que após realização de leitura dinâmica, analisando o título, ano de publicação e o resumo do trabalho, aplicando esses parâmetros como critérios de exclusão, cerca de 74 artigos foram retirados por estarem em duplicata e mais 310 foram excluídos por se enquadrarem no critério de exclusão. Diante do exposto, após aplicação dos critérios de inclusão que foram: artigos disponíveis online e em português, inglês e espanhol, ano de publicação, artigos publicados que incluíssem farmacologia, bioquímica, fisiologia e estudos experimentais com humanos e animais utilizando canabinoides, em suma, foram selecionados 16 artigos que se enquadravam com a proposta presente na revisão.

Ademais, o fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos, conforme ilustrado na Figura 8, é crucial para garantir a transparência e a replicabilidade da pesquisa científica. Esta imagem detalha cada etapa metodológica, desde a identificação inicial dos estudos até a seleção final, facilitando a compreensão do leitor sobre os critérios e procedimentos adotados. Ao visualizar o fluxo completo, é possível avaliar a rigidez e a abrangência da revisão, assegurando que os artigos incluídos sejam relevantes e de alta qualidade.

Figura 8. Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.



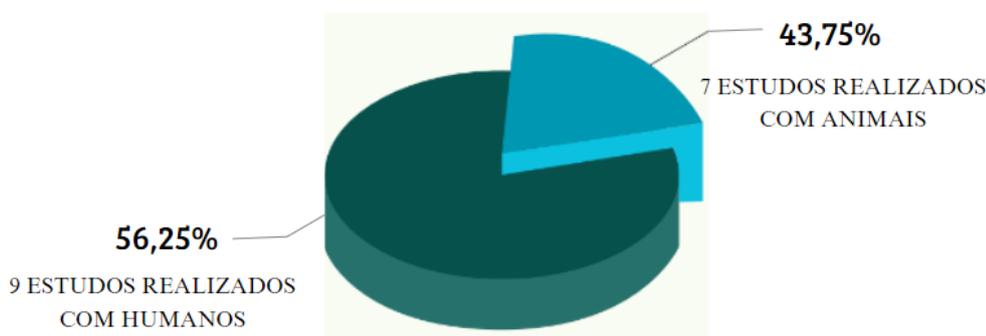
Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a ajuda do levantamento de dados sobre a revisão sistemática, buscou-se analisar as publicações que abordavam a utilização dos canabinoides e seus efeitos terapêuticos para a ansiedade em pacientes que possuem síndrome do pânico. A caracterização dos artigos utilizados para compor a revisão estão expostos nas tabelas 1 e 2, que foram estruturadas em ordem temporal, ou seja, por ano de publicação, demonstrando o título, autor(es)/ano de publicação, objetivos do trabalho e a conclusão.

Ao todo foram escolhidos 16 artigos que abordavam a temática em questão, onde, 56,25% equivalente a 9 artigos abordam estudos realizados com humanos e 43,75% equivalente a 7 artigos abordam estudos realizados com animais (Figura 9), ambos, utilizando canabinoides como o CBD e o THC com metodologias distintas.

Figura 9. Representação gráfica dos artigos utilizados.



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Em uma análise mais específica de cada artigo, verifica-se que o condicionamento do medo é considerado central para a etiologia e manutenção dos transtornos de ansiedade (Klumpers, F. et al, 2012), onde a incapacidade de suprimir respostas inadequadas de medo é a marca registrada dos transtornos como estresse pós-traumático, pânico e transtornos fóbicos (Rabinak, C.A. et al, 2012).

As situações que provocam medo, pânico, ansiedade algumas vezes são suportadas com grande sofrimento. Rompimentos sociais e de relacionamentos e abandono de atividades consideradas prazerosas também podem acontecer. Dessa forma,

a identificação desses acontecimentos pode direcionar ao tratamento precoce, diminuindo a gravidade desses quadros ao longo do desenvolvimento da doença (Peixoto, L.S. et al, 2020).

Além disso, todos os tipos de ansiedade partilham sintomas comuns, incluindo sentimentos de inquietação, pânico e medo; problemas de sono; não conseguir manter a calma; estar com frio e/ou suar; falta de ar; palpitações cardíacas; boca seca; náusea; e evitar situações (García-Gutierrez, M.S. et al, 2020).

As estruturas cerebrais que mais se relacionam com a ansiogênese são: córtex pré-frontal, tálamo, amígdala, hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal e o sistema septo-hipocampal. Possivelmente, o envolvimento de diferentes áreas cerebrais poderia explicar os diferentes tipos de ansiedade observados, talvez não havendo uma ativação cerebral padronizada, entretanto as principais regiões de interesse são a amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal (Zanellati, D., 2021).

Através dos artigos utilizados na Tabela 1, é possível verificar que o sistema endocanabinóide (ECS) é um alvo terapêutico promissor para o desenvolvimento de drogas ansiolíticas devido ao seu suposto papel na modulação da plasticidade sináptica e neuronal (Skelley, J.W. et al, 2020). Segundo Saito, Wotjak e Moreira (2010), estudos em animais forneceram evidências mais diretas do envolvimento do sistema endocanabinoide na ansiedade, onde eles revelaram que o sistema endocanabinóide é funcional em várias regiões do cérebro que estão envolvidos em diversos transtornos psiquiátricos.

Os mecanismos subjacentes aos efeitos dos endocanabinóides nas respostas relacionadas à ansiedade ocorrem por meio da ativação de receptores CB1R e canais TRPV1, que são expressos em estruturas-chave do cérebro diretamente envolvidas na modulação do comportamento emocional, como o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo (Vry, S., 2019).

Em uma pesquisa realizada por Saito, Wotjak e Moreira (2010), foi identificado vários estudos em animais, onde o sistema e a sinalização do CB1 foram estudados em termos de eficácia e efeitos colaterais na regulação do humor e ansiedade. Percebeu-se que, doses baixas de D9 -THC e seus análogos sintéticos exerceram efeitos semelhantes aos ansiolíticos em modelos animais.

TABELA 1. Artigos utilizados que abordam sobre estudos experimentais em animais utilizando canabinoides (continua).

TÍTULO, AUTOR E ANO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders? <b>SAITO, V.M; WOTJAK, C.T; MOREIRA, F.A., 2010.</b>	Este artigo revisa o sistema endocanabinoide e as respectivas estratégias de intervenções farmacológicas.	O mau funcionamento do sistema endocanabinoide pode promover o desenvolvimento e a manutenção de distúrbios psiquiátricos, como depressão, fobias e transtorno de pânico. Assim, espera-se que os agonistas CB1 ou inibidores da hidrólise da anandamida exerçam efeitos antidepressivos e ansiolíticos.
O Uso do Canabidiol no Tratamento da Ansiedade. <b>SILVA, D.O, et al., 2017</b>	Abordar o uso do canabidiol e seus possíveis efeitos no tratamento da ansiedade.	Diante do que foi exposto, faz-se necessário mais estudos que viabilizem o uso do CBD no tratamento dos transtornos de ansiedade. Para que maiores evidências clínicas tragam segurança ao seu uso.
Evidências científicas da associação de canabidiol e tetrahidrocanabidiol na ansiedade, na depressão e na esquizofrenia. <b>VRY, S., 2019</b>	Analisar os efeitos da combinação de CBD e THC sobre respostas associadas com a ansiedade, depressão e/ou esquizofrenia em animais de laboratório e humanos.	Há evidências científicas pré-clínicas de que o CBD é capaz de atenuar respostas relacionadas à ansiedade, depressão e esquizofrenia induzidas pelo THC em animais de laboratório e humanos.
Chemical Characteristics, Therapeutic Uses, and Legal Aspects of the Cannabinoids of Cannabis sativa: A Review. <b>CUREÑO-BARRALES, H.J. et al, 2020</b>	Os objetivos desta revisão científica são mencionar as características anatômicas distribuição, características químicas e biossíntese dos canabinoides, bem como seus mecanismos de ação.	Identificação de alvos moleculares ativados ou inibidos por substâncias do sistema endocanabinoide, alvos que fazem parte do sistema canabinóide endógeno de comunicação intercelular, especialmente ativo no SNC, e que tal como muitos outros sistemas é susceptível de manipulação farmacológica.

TABELA 1. Artigos utilizados que abordam sobre estudos experimentais em animais utilizando canabinoides (conclusão).

Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. <b>GARCÍA - GUTIÉRREZ, M.S. et al, 2020</b>	Focamos nos efeitos ansiolíticos, antidepressivos e antipsicóticos do CBD encontrados em estudos em animais e humanos.	O CBD desempenha um papel significativo na regulação de comportamentos, cognição e locomoção relacionados com a ansiedade e a depressão. No entanto, é necessário desenvolver estudos adicionais, maiores, em animais e humanos.
O uso terapêutico do Canabidiol (CBD) em quadros de ansiedade e depressão: uma revisão bibliográfica. <b>FRIAS, E.F; GOMES, M.R; SILVA, L.R., 2022</b>	Analisar e interpretar a ótima relação e os efeitos dos canabinóides exógenos sobre a ansiedade e conseqüentemente para a depressão.	Ainda que os efeitos gerados pelo CDB não sejam totalmente conhecidos até a data presente, tal substância se mostra um grande possível aliado no combate ao Transtorno de Ansiedade Generalizada e Transtorno Depressivo Maior, além de desordens não psiquiátricas.
O uso do canabidiol para o tratamento do transtorno da ansiedade: uma revisão da literatura. <b>FERREIRA, F.P; GONÇALVES, J.G; MACIEL, M., 2023</b>	Realizar uma revisão da literatura sobre o uso do canabidiol no transtorno da ansiedade, descrevendo os mecanismos de ação já pesquisados do CBD.	Embora até hoje não sejam totalmente conhecidos os efeitos gerados pelo CBD, essa substância se mostra como possível aliada no combate ao transtorno de ansiedade.

Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Segundo Zanellati (2021) há segurança quanto à superdosagem com o THC, tendo em vista seus efeitos psicoativos que podem ser indesejáveis, porém, nenhum deles apresenta risco para a saúde ou a vida. Cada sítio onde são encontrados exerce um tipo de ação, variando conforme sua localização e o órgão.

Segundo Rabinak (2012), estudos emergentes em roedores sugerem que a ativação do sistema canabinoide (CB) no cérebro também pode regular a aprendizagem e a retenção da extinção, semelhante aos efeitos da d - cicloserina (DCS). Onde foi possível observar que, a ativação de receptores CB1, através do THC, facilita a aprendizagem da extinção, enquanto a extinção do medo não ocorre quando estes receptores são desativados por bloqueio farmacológico ou deleção genética.

Nas pesquisas observadas por Garcia-Gutierrez, et al (2020), estudos adicionais *in vitro* e *in vivo* revelaram que o CBD induz respostas fisiológicas através dos receptores 5-HT1A, um alvo-chave serotoninérgico envolvido na ansiedade e na depressão. A eficácia do CBD na redução do condicionamento do medo, juntamente com as suas propriedades ansiolíticas, estimulou o desenvolvimento de estudos centrados na avaliação da sua potencial eficácia em modelos animais.

A administração aguda ou subcrônica de CBD reduziu os efeitos ansiogênicos de longa duração induzidos pela exposição ao estresse do predador, sugerindo a intervenção dos receptores 5-HT1A nessas ações. Em várias abordagens foi possível observar que o CBD demonstrou consistentemente melhores resultados clínicos em transtornos de ansiedade, com um perfil mínimo de efeitos adversos (Skelley, J.W. et al, 2020).

No decorrer dos artigos utilizados na Tabela 2, é possível analisar com base em dados pré-clínicos, que o CBD e o THC podem ser considerados constituintes sinérgicos e igualmente importantes, dependendo dos seus teores, pois a ação combinada entre eles parece funcionar melhor do que a isolada, principalmente porque o CBD auxilia, equilibra, melhora e, às vezes, reforça os efeitos benéficos como também bloqueia alguns dos efeitos prejudiciais do THC, mas que precisa ser contrabalanceado devido aos potenciais efeitos adversos (Vry, S., 2019).

TABELA 2. Artigos utilizados que abordam sobre estudos experimentais em humanos utilizando canabinoides (continua).

TÍTULO, AUTOR E ANO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Testing the effects of $\Delta^9$ -THC and D-cycloserine on extinction of conditioned fear in humans. <b>KLUMPERS, F. et al., 2012</b>	Foi testado os resultados em relação aos sistemas N metil-D-aspartato e receptor canabinoide (CB) em animais e posteriormente transferidos para seres humanos saudáveis para averiguar sistemas de neurotransmissores na extinção de doenças condicionadas.	O presente estudo procurou avaliar o efeito de doses selecionadas de THC e DCS na extinção do condicionamento do medo em humanos.
Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans. <b>RABINAK, C. A. et al., 2013</b>	Abordar a primeira evidência de que o aprimoramento farmacológico da aprendizagem da extinção é viável em humanos usando moduladores do sistema canabinoide.	O presente estudo é um primeiro passo para o desenvolvimento de moduladores de canabinóides como uma estratégia adjuvante às terapias baseadas na exposição.

TABELA 2. Artigos utilizados que abordam sobre estudos experimentais em humanos utilizando canabinoides (continua).

<p>A Cannabis e suas aplicações terapêuticas. <b>RIBEIRO, J.A., 2014</b></p>	<p>Explorar o uso da cannabis em suas diversas versões medicinais.</p>	<p>O desenvolvimento de novos análogos sintéticos do THC, com melhor separação entre os efeitos terapêuticos e colaterais poderá ser uma alternativa promissora para a terapêutica de várias patologias.</p>
<p>Canabidiol (Cannabis Sativa): Associada no tratamento de doenças neurológicas e sua legalização. <b>NUNES, K.M.S, et al., 2017</b></p>	<p>Objetivo do presente estudo foi levantar quanto a evidências científicas sobre a utilização da maconha (Cannabis Sativa) para fins medicinais.</p>	<p>Profissionais da saúde devem manter-se abertos a novas possibilidades de tratamentos para doenças que têm opções farmacológicas limitadas ou que as opções disponíveis apresentam mais riscos do que benefícios ao estado de saúde do paciente.</p>
<p>Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. <b>SKELLEY, J.W, et al., 2020</b></p>	<p>O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar evidências atuais sobre a segurança e eficácia do CBD na ansiedade e nos transtornos relacionados à ansiedade.</p>	<p>O CBD tem demonstrado consistentemente uma redução aguda nos sintomas relacionados à ansiedade em pacientes com efeitos adversos mínimos em comparação com a farmacoterapia existente.</p>
<p>Cannabis sativa Uso Terapêutico, Legislação e Comercialização. <b>MOLEIRO, G., 2020</b></p>	<p>Abordar sobre o uso Terapêutico, Legislação e Comercialização da Cannabis Sativa.</p>	<p>Nos últimos anos vários estudos destacaram o seu potencial terapêutico, a partir dos canabinoides ou outros componentes. Porém, a uma lacuna perceptível na informação e na formação dos profissionais de saúde que tem limitado a sua utilização para fins medicinais em diversos países.</p>
<p>Ansiedade: o uso da Cannabis sativa como terapêutica alternativa frente aos benzodiazepínicos. <b>PEIXOTO, L.S. et al, 2020</b></p>	<p>Este estudo descreve a possibilidade do uso da Cannabis sativa no controle da ansiedade.</p>	<p>Há evidências que a Cannabis sativa, em especial o canabidiol pode servir como uma alternativa terapêutica para o controle da ansiedade devido ao seu potencial ansiolítico e menor recorrência de efeitos colaterais.</p>

TABELA 2. Artigos utilizados que abordam sobre estudos experimentais em humanos utilizando canabinoides (conclusão).

O Uso de Canabinóides no Tratamento da Ansiedade. <b>ZANELLATI, D., 2021</b>	Verificar a relação e os efeitos dos canabinoides exógenos sobre a ansiedade.	A partir dos artigos analisados, há indícios da atuação do canabinóides em regiões cerebrais específicas envolvidas na ansiedade, ocorrendo redução da ansiedade em níveis fisiológicos e subjetivos, o efeito ansiolítico ocorreu em modelos saudáveis e com transtornos ansiosos.
Potencial terapêutico do canabidiol para o tratamento do transtorno de ansiedade: uma revisão de literatura. <b>SANTOS,P.I; SERAPIÃO, L.B., 2021</b>	Elucidar, o potencial terapêutico do Canabidiol no tratamento da ansiedade como um modelo alternativo aos tratamentos convencionais.	Como alternativa a esses métodos tradicionais, o canabidiol (CBD), se mostrou um grande aliado no tratamento dos transtornos de ansiedade por se tratar de um ansiolítico natural.

Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Na revisão feita por Frias, Gomes e Silva (2022), foi possível observar um estudo em que pessoas saudáveis utilizaram CBD (oral, inalado ou intravenoso) em um procedimento realizado por simulação de falar em público (SFP) para destacar os potenciais efeitos terapêuticos em comparação com o canabidiol (300 mg), placebo e dois ansiolíticos, ipsapirona (5 mg) e diazepam (10 mg), em um projeto duplo-cego, relatou que tanto o canabidiol (CBD) quanto dois ansiolíticos reduziram a ansiedade induzida por falar em público (SFP), sem efeitos colaterais significativos.

Em testes feitos em humanos, a administração aguda e crônica do CBD provou não ter qualquer efeito adverso, sendo considerada segura para fins terapêuticos em uma ampla faixa de dosagem. Todos os resultados mostram que o CBD possui efeitos modulatórios das áreas límbicas e paralímbicas sendo similar aos efeitos dos ansiolíticos comerciais em pacientes com problemas psiquiátricos (Silva, D.O. et al, 2017).

Além disso, estudos com neuroimagem, mostraram que o CBD foi capaz de diminuir a ativação do complexo amígdala hipocampal, a amígdala e o hipocampo exercendo papel nas reações de medo e ansiedade (Zanellati, D., 2021). De acordo com Frias, Gomes e Silva (2022), vários trabalhos mostraram que o CBD tem efeitos ansiolíticos e, por ser de origem natural, seu uso não causa dependência ou efeitos

colaterais importantes, além de que, seu uso reduz significativamente os sintomas de ansiedade, como medo, euforia e irritabilidade.

De acordo com Silva, et al (2017), é possível concluir que os estudos apresentados provam que o CBD é uma droga com grande potencial ansiolítico, e, por não apresentar efeitos psicoativos e não alterar a cognição, possui um perfil de segurança adequado, boa tolerabilidade, resultados positivos em testes com seres humanos e um amplo espectro de ações farmacológicas sendo possível ser utilizada na prática clínica.

No âmbito da segurança de um possível tratamento à base de *Cannabis*, os receptores endocanabinóides são ausentes na região tronco-encefálica, região na qual são coordenadas as funções vitais, como respiração, batimento cardíaco, pressão arterial, ou seja, nenhum efeito adverso grave é apresentado, favorecendo os experimentos de novos tratamentos a base de canabinóides (Zanellati, D., 2021).

No entanto, é imprescindível conduzir pesquisas adicionais para aprofundar o entendimento sobre o uso do CBD nessa condição clínica, uma vez que a maioria dos estudos existentes se concentra em análises de curto prazo. A realização desses estudos é essencial para preencher lacunas ainda presentes, proporcionando uma compreensão mais abrangente dos efeitos do CBD. Dessa maneira, estamos lidando com um princípio ativo de amplo espectro, caracterizado por efeitos colaterais reduzidos.

## 6 CONCLUSÃO

Diante da análise realizada neste trabalho, é possível constatar que o uso de canabinoides no tratamento da ansiedade em pacientes com síndrome do pânico apresenta resultados promissores e significativos. As evidências apontam para uma melhora substancial nos sintomas ansiosos, demonstrando o potencial terapêutico dessas substâncias no contexto clínico.

Os estudos revisados sugerem que os canabinoides, especialmente o canabidiol (CBD), podem desempenhar um papel fundamental na regulação dos mecanismos neurobiológicos relacionados à ansiedade. Seus efeitos ansiolíticos parecem ser mediados por interações complexas com receptores específicos no sistema nervoso central, influenciando a neurotransmissão e modulando respostas emocionais.

Todavia, apesar dos avanços alcançados até o momento, a importância de novos estudos que investiguem a relação entre o CBD e a síndrome do pânico e ansiedade não pode ser subestimada. Pesquisas adicionais são fundamentais para consolidar os achados preliminares e expandir o conhecimento sobre os mecanismos de ação do CBD, suas dosagens ideais e possíveis efeitos a longo prazo. O aprofundamento nesse campo de estudo pode levar ao desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e seguros, oferecendo uma alternativa promissora para os pacientes que sofrem com essas condições debilitantes.

É relevante citar a importância dos cuidados farmacêuticos para o paciente em que é equiparável à prestação de serviços por outros profissionais de saúde. Isso concede aos farmacêuticos a chance de oferecer orientação, interagir e abordar as necessidades dos pacientes, fornecendo informações sobre medicamentos e cuidados relacionados a doenças, e incentivando a colaboração com outros profissionais. Dessa forma, suas atividades fortalecem o sistema de saúde e cultivam a confiança do público.

Portanto, essa abordagem mais completa é crucial para a eventual incorporação definitiva do CBD nos protocolos de tratamento. Dessa forma, torna-se viável estabelecer uma norma de segurança, permitindo que os profissionais de saúde recomendem o uso do CBD, com o objetivo de assegurar uma melhoria na qualidade de vida para aqueles que sofrem com transtornos de pânico.

## REFERÊNCIAS

- ALLSOP, D. J. et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a ran-domized clinical trial. **JAMA Psychiatry**, v. 71, p. 281–291, 2014.
- BARASOUL, J. C. et al. Abordagem de pacientes com ansiedade ao tratamento odontológico no ambiente clínico. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**. v 70, n. 1, p. 76 - 81, 2016.
- BATINIC, B. et al. Comorbidity and suicidality in patients diagnosed with panic disorder/agoraphonia and major depression. **Psychiatria Danubina**. v. 29, n. 2, p. 186-194, 2017.
- BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE DO **MINISTÉRIO DA SAÚDE**. Transtorno do pânico. 2019. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/transtorno-do-panico/>. Acesso em: 23 jan 2024.
- BRAGA, J.E, et al. Ansiedade Patológica: bases neurais e avanços na abordagem psicofarmacológica. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v. 14, n. 2, p. 93-100, 2010.
- BRASIL. Decreto Nº 85.878 de 07 de abril de 1981. Estabelece normas para execução de Lei nº 3.820, de 11 de novembro de 1960, sobre o exercício da profissão de farmacêutico, e dá outras providências. **Conselho Federal de Farmácia**, 1981.
- BRASIL. Resolução Nº 585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. **Conselho Federal de Farmácia**, 2013.
- BRASIL. Resolução Nº 680 de 20 de fevereiro de 2020. Regulamenta a atuação do Farmacêutico em medicamentos e produtos à base de Cannabis. **Conselho Federal de Farmácia**, 2020.
- CROCQ, M. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues in clinical neuroscience**. v. 22, n. 3, p. 223- 228, 2020.
- CUREÑO-BARRALES, H.J. et al. Chemical Characteristics, Therapeutic Uses, and Legal Aspects of the Cannabinoids of Cannabis sativa: A Review. **Brazilian Archives of Biology and Technology**. v. 63, p. 2-14, 2020.
- DESOUZA D. A. et al. Revisão sistemática de instrumentos para avaliação de ansiedade na população brasileira. **Avaliação Psicológica**. v. 12, n. 3, p. 397-410, 2013.
- ELSOHLY, M. A. et al. Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995–2014): Analysis of Current Data in the United States. **Biological Psychiatry**, v. 79, n. 7, p. 613-619, 2016.

FÁVERO, V.R. et al. Uso de ansiolíticos: abuso ou necessidade?. **Revista Visão Acadêmica**, v. 18, n. 4, p. 98-106, 2017.

FERREIRA, F.P; GONÇALVES, J.G; MACIEL, M. **O uso do canabidiol para o tratamento do transtorno da ansiedade: uma revisão da literatura**. Trabalho de conclusão de curso (TCC). Centro Universitário UNA. Itabira, 2023.

FERREIRA, F.S. et al. O papel do farmacêutico na prevenção de erros de medicação. **Society and Development**, v. 10, n. 3, e18310313280, 2021.

FRIAS, E.F; GOMES, M.R; SILVA, L.R. **O uso terapêutico do Canabidiol (CBD) em quadros de ansiedade e depressão: uma revisão bibliográfica**. Trabalho de conclusão de curso (TCC). Universidade São Judas Tadeu. São Paulo, 2022.

FROTA I. J. et al. Transtornos de ansiedade: histórico, aspectos clínicos e classificações atuais. **Journal of Health & Biological Sciences**. v. 10, n. 1, p. 1-8, 2022.

GARCÍA - GUTIÉRREZ, M.S. et al. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. **Biomolecules**. v. 10, p. 1575, 2020.

GODDARD, A.W. The Neurobiology of Panic: A Chronic Stress Disorder. **Chronic Stress**. v. 1, p. 1-14, 2017.

ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD11 MMS). **World Health Organization**. Geneve; 2021. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Acesso em: 20 jan. 2024.

KLUMPERS, F. et al. Testing the effects of  $\Delta$ 9-THC and D-cycloserine on extinction of conditioned fear in humans. **Journal of psychopharmacology**. v. 26, n. 4, p. 471-478, 2012.

LOCKE, A.B. et al. Diagnosis and Management of Generalized anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults. **American Family Physician**. v. 91, n. 9, p. 617-624, 2015.

MATOS, R. L. E. A. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, p. 786-814, 2017.

MOLEIRO, G. Cannabis Sativa: **Uso terapêutico, legislação e comercialização**. Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade de Lisboa, 2020.

MOREIRA, M. Z. C; UBER, A. P; GODINHO, J. Avaliação da adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com Transtornos de Ansiedade e Depressão por meio do cuidado farmacêutico. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 3309-3330, 13 jan. 2023.

NUNES, K.M.S, et al. Canabidiol (Cannabis Sativa): associada no tratamento de doenças neurológicas e sua legalização. **Revista Brasileira Militar de Ciências (RBMC)**. v. 7, p. 14-21, 2017.

OLIVEIRA, M. S. et al. **PESQUISA E PRÁTICA EM SAÚDE EM UMA PERSPECTIVA COGNITIVO COMPORTAMENTAL**. Juiz de Fora: Ujf, 2023. p. 229. Disponível em: <https://www2.ufjf.br/editora/wp-content/uploads/sites/113/2023/08/Pesquisa-e-pr%C3%A1tica-em-sa%C3%BAde.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2024.

PEIXOTO, L.S. et al. Ansiedade: o uso da Cannabis sativa como terapêutica alternativa frente aos benzodiazepínicos. **Brazilian Journal of Development**. v. 6, n. 7, p. 50502 - 50509, 2020.

RABINAK, C. A. et al. Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans. **Neuropharmacology**, v. 64, p. 396 - 402, 2013.

RAMOS, M.C; ELIAS, F.T.S. O uso de cannabis medicinal para transtornos mentais, evidências de eficácia e segurança. **Programa de Evidencias em Políticas e Tecnologias em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz**, Brasília, 2020.

RIBEIRO, J.A. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. Projeto de Graduação. Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2014.

SAITO, V.M.; WOTJAK, C.T.; MOREIRA, F.A. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression  
SALUM, G.A.; BLAYA, C.; MANFRO, G.G. Transtorno do pânico. **Revista de Psiquiatria**. v. 31, p. 86-94, 2009.

SANTOS, P.I; SERAPIÃO, L.B. Potencial terapêutico do canabidiol para o tratamento do transtorno de ansiedade: uma revisão de literatura. **Revista Psicoatualidades**. p. 30-43, 2021.

SILVA, D.O, et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Ansiedade. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**. v. 6, n. 2, p. 255-260, 2017.

SILVA, E.V; NAVES, J.O.S; VIDAL, J. O papel do farmacêutico comunitário no aconselhamento ao paciente. **Boletim Farmacoterapêutica**. Centro Brasileiro de Informação sobre medicamentos - CEBRIM/CFF. p. 1-3, 2008.

SILVA, F.L.M. **Tráfico de drogas ilícitas no Brasil e a consequência na saúde pública**. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC). Faculdade Raízes. Anápolis, 2019.

SKELLEY, J.W, et al. Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. **Journal of the American Pharmacists Association**. v. 60, p. 253-261, 2020.

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). **Pesquisadores da UFMG estudam efeitos da anandamida, a 'maconha do cérebro'**, 2010. Disponível em: <https://www.ufmg.br/online/arquivos/016047.shtml>. Acesso em: 25 jan. 2024.

VRY, S. **Evidências Científicas da associação de canabidiol e tetrahydrocannabinol na ansiedade, na depressão e na esquizofrenia.** Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.

XAVIER, A.G.X, et al. **Prevalência do uso de benzodiazepínicos em idosos no Hospital dia do idoso em Anápolis-GO.** Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)- Graduação em Medicina - Centro Universitário de Anápolis, Anápolis-GO, 2018.

ZANELLATI, D. **O uso de canabinoides no tratamento da ansiedade.** Escola de ciências médicas, farmacêuticas e biomédicas. PUC, 2021.

