



Eduardo Fortunato Frias RA: 819165609

Matheus Richardi Gomes RA: 819165614

Lucas Rodrigues da Silva RA: 820147143

O uso terapêutico do Canabidiol (CBD) em quadros de ansiedade e depressão:
uma revisão bibliográfica

São Paulo

2022



Eduardo Fortunato Frias RA: 819165609

Matheus Richardi Gomes RA: 819165614

Lucas Rodrigues da Silva RA: 820147143

O uso terapêutico do Canabidiol (CBD) em quadros de ansiedade e depressão:
uma revisão bibliográfica

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade São Judas Tadeu, como parte das
exigências para a obtenção do título de bacharel
em Biomedicina.

Orientador: Prof. Me. Erasmo Soares da Silva

São Paulo

2022

Resumo

O transtorno de ansiedade engloba diversos sistemas, estruturas e neurotransmissores, podendo haver diversos mecanismos de ação que sofrem com a influência de fatores externos. O hipocampo, amígdala e córtex pré frontais são três importantes estruturas cerebrais que estão envolvidas no processo de formação de vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, mais conhecido como angiogênese. Nessa mesma estrutura de angiogênese é encontrado o nosso sistema endocanabinoide, levando ação de seus canabinóides e receptores. O atual estudo constitui uma revisão bibliográfica com o objetivo de analisar e interpretar a ótima relação e os efeitos dos canabinóides exógenos sobre a ansiedade e conseqüentemente para a depressão. As atuais alternativas de tratamento farmacológico, apesar de eficazes e já estabelecidas, podem, eventualmente, resultar em efeitos adversos relevantes e nem sempre apresentam resultados completamente satisfatórios, fazendo com que seja interessante buscar por novos caminhos terapêuticos que sejam complementares ao tratamento tradicional. Considerando os efeitos terapêuticos exercidos pelos canabinóides sobre diversas doenças (doença de Alzheimer, doença de Parkinson, isquemias cerebrais, artrite reumatoide e outras doenças inflamatórias, náuseas e distúrbios de ansiedade) e a relação do sistema endocanabinoide com a fisiopatologia da ansiedade ao ambos atuarem concomitantemente em estruturas semelhantes, foram demonstrados resultados promissores com o uso de CBD e THC, obtendo-se efeitos ansiolíticos e apresentando segurança quanto ao uso. No entanto, ainda se faz necessária a realização de mais testes para confirmação dos reais efeitos, tendo em vista que alguns testes apresentaram resultados conflitantes, onde não se teve efeito ansiolítico e outros havendo efeitos ansiogênicos.

Palavras-chave: Endocanabinoide, ansiedade, ansiogênicos, CBD, THC e canabinóides.

1. INTRODUÇÃO

Alguns dos maiores e mais importantes problemas de saúde pública no mundo estão diretamente relacionados à saúde mental. Depressão e suicídio figuram entre as vinte maiores causas de anos perdidos por morte prematura ou por incapacidade (WHITEFORD et al., 2015) e o tratamento é majoritariamente negligenciado especialmente nos países mais pobres (WANG et al., 2007). Além da resistência em buscar ajuda profissional devido a questões sociais, uma grande barreira no tratamento de desordens psiquiátricas é a relativa baixa eficácia e inespecificidade dos métodos disponíveis atualmente, em

especial nos casos mais graves (BLUMBERG et al., 2020).

O perfil farmacológico do CBD é amplo e muitos estudos apontam para seu potencial terapêutico, com base em suas propriedades anti-inflamatórias, antineoplásicas, anticonvulsivantes, antieméticas, antimicrobianas, antioxidantes, antipsicóticas e neuroprotetivas. Os estudos interessados na investigação da neurobiologia do sistema nervoso têm possibilitado, cada vez mais, a identificação de novos neurotransmissores GABAérgicos e glutamatergicos, além dos sistemas endocanabinoides. Também são conhecidos diversos receptores envolvidos na regulação do medo e de comportamentos relacionados à ansiedade, como o receptor canabinoide tipo 1 (CB1R), receptor de serotonina 5-HT1A e o receptor de potencial transitório vaniloide tipo 1 (BLESSING et al., 2015; GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020).

2. METODOLOGIA

Para revisar as evidências científicas do uso potencial de canabinóides no tratamento da ansiedade, foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos sobre vários tópicos importantes relacionados a esse tema, além de uma busca de campo com pacientes que realizam o uso medicinal terapêutico.

Foi utilizada a pesquisa bibliográfica tendo como critério a busca de artigos indexados em bases de dados e repositórios renomados como PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Os artigos científicos selecionados abordam o período de 2005 a 2020 e foram escritos na língua portuguesa e inglesa. As palavras-chave utilizadas foram: canabidiol, CBD, depressão, ansiedade, transtorno de ansiedade generalizada, estresse, endocanabinóides e uso terapêutico.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Indícios do uso medicinal da *Cannabis*

Há evidências de seu uso medicinal, recreativo e religioso pelos povos indianos, assírios e persas por volta de 1.000 a.C. Não demorou muito para chegar à Europa continental (DE CARVALHO et al., 2017). Na Índia, a *Cannabis*

sativa inicialmente foi utilizada como hipnótico e ansiolítico no tratamento de transtornos psiquiátricos como histeria, mania e ansiedade (MATOS et al., 2017). Durante o século 20, o uso medicinal da *Cannabis* sativa diminuiu devido ao pouco conhecimento de suas propriedades até então não isoladas (MATOS et al., 2017). O século 20 também foi marcado por restrições iniciadas pelos EUA ao uso e cultivo de plantas (DE CARVALHO et al., 2017). Apesar da longa história da *Cannabis* sativa no uso recreativo e medicinal, o entendimento dos mecanismos de ação que facilitam os efeitos conhecidos da planta ainda é novo (FONSECA et al., 2013). Em 1960, o grupo do professor Mechoulam identificou com sucesso as estruturas químicas do tetrahydrocannabinol (THC), canabidiol (CBD) e canabinol (CBN), os principais componentes da *Cannabis* sativa. Como componente mais abundante das plantas e como substância psicoativa, o THC tem recebido considerável atenção dos pesquisadores (ZUARDI, 2008). O canabidiol (CBD) é o principal componente da *Cannabis* sativa e, juntamente com o THC, representa cerca de 40% de todos os ativos vegetais, sendo muitas vezes divergentes do THC porque seus efeitos são considerados não psicomiméticos.

Existem duas variedades diferentes de *Cannabis*. A *Cannabis* Indica, que possui alta concentração de CBD em sua estrutura química, e a *Cannabis* Sativa, que é a mais utilizada e consumida, possui alta concentração de THC, principal princípio ativo (ZANELLATI, 2021). O canabinol é o ingrediente ativo natural encontrado na *Cannabis* sativa, possuindo um vasto potencial terapêutico, devido à sua estrutura, demonstrou ter efeitos adversos de longo prazo no tratamento de alguns transtornos psiquiátricos, analgésicos, sedativos, entre outros. Estudos como Da Encarnação et al (2017) e Schier et al (2012) mostram que o CBD pode reduzir uma série de sintomas em pacientes com transtornos de ansiedade. Vários estudos mostraram que o CBD tem efeitos ansiolíticos e, por ser de origem natural, seu uso não causa dependência ou efeitos colaterais importantes, e seu uso reduz significativamente os sintomas de ansiedade, como medo, euforia e irritabilidade. (DA ENCARNAÇÃO, et al, 2016). O CBD difere da classe artificial de medicamentos ansiolíticos tradicionais porque é de origem natural e não causa efeitos colaterais como sonolência, tontura, perda de memória ou outros sintomas de ansiedade quando usado durante o tratamento (DA ENCARNAÇÃO, et al., 2016). Também é muito importante ressaltar que os

efeitos do CBD não são semelhantes aos da maconha quando usado de forma recreativa.

3.2 Farmacodinâmica

Embora o uso terapêutico da *Cannabis* sativa ou seus derivados seja conhecido há muitos anos, a pesquisa sobre suas propriedades começou recentemente com a descoberta do sistema endocanabinoide (ECS). O ECS contém compostos endógenos do tipo tetrahydrocannabinol (endocanabinoides), receptores canabinóides (CB1 e CB2) e enzimas envolvidas em seu metabolismo (Fonseca, B.M., Costa, M.A., Almada, M., Soares, A., Correia-da Silva, G., Teixeira, N.A., 2013). Os principais receptores canabinóides são o CB1, localizado no sistema nervoso central, e o CB2, localizado nas células do sistema imunológico e em alguns tecidos periféricos, como indicado na figura 2. Os endocanabinóides mais estudados até o momento são 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e anandamida. 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.

Figura 1 – Atividade da Cannabis no sistema nervoso central

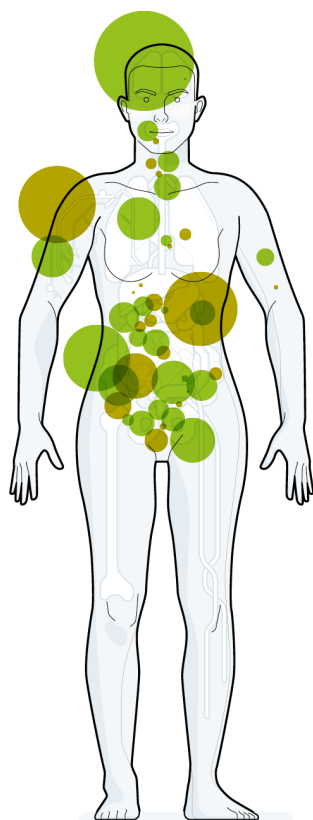


O canabidiol atua nos receptores CB1 e CB2, mas com menor afinidade. No entanto, o canabidiol inibe a enzima FAAH (amidohidrolase de ácidos graxos) responsável pela quebra da anandamida. Desta forma, a biodisponibilidade deste endocanabinóide no sistema nervoso central é aumentada. Este efeito deve contribuir 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.

Figura 2 – Atividade dos receptores CB1 e CB2 no organismo humano

O sistema endocanabinoide ▲

Os principais receptores interagem com moléculas produzidas pelo organismo e pela planta: THC ativa ambos, CBD pode ser antagonista



CB1

Os receptores do tipo CB1 são mais abundantes no Sistema Nervoso Central, com presença significativa nas células de gordura e nos pulmões (*círculos maiores*). Pesquisas já detectaram um papel importante na regulação emocional e do apetite, na atividade e coordenação motoras, na percepção de dor, no raciocínio, na memória de curto prazo e na produção de células imunes

CB2

Os receptores do tipo CB2 estão principalmente em órgãos periféricos e associados ao sistema imunológico. Os círculos maiores evidenciam sua abundância nos linfonodos, no baço e no sistema gastrointestinal



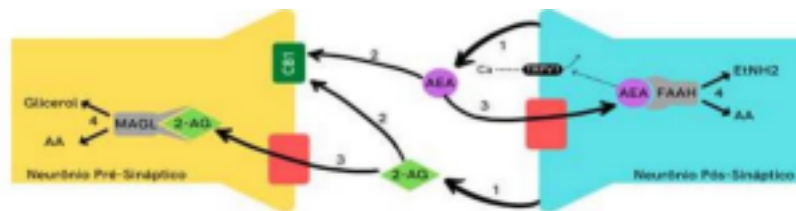
Os tamanhos dos círculos refletem a expressão gênica ligada a cada receptor nos diferentes órgãos e sistemas

Fonte: Renato Filev/Unifesp. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/medicamento-que-vem-da-cannabis/>

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

pré-sináptico, 2-AG é hidrolisado por MAGL, gerando ácido araquidônico (AA) e glicerol. A figura 3 ilustra todo o processo descrito acima.

Figura 3 - Ação da Anandamida e do 2-araquidonilglicerol no sistema nervoso (SAITO et al., 2010).



3.3 Farmacocinética

A maneira como os canabinóides são manipulados está envolvida na transformação farmacocinética desses compostos, incluindo o tempo de absorção, a duração da ação e o tempo de excreção do composto. A *Cannabis* e seus canabinóides passam por inúmeros processos de biotransformação após o consumo. A metabolização dos canabinóides acontece, principalmente, no fígado, por hidroxilação hepática e por meio da oxidação pelo sistema citocromo P450. A meia-vida do CBD após o contato com a mucosa oral é de 1,4 a 10,9 horas, aumentando para 2 a 5 dias após o consumo oral crônico e para 31 horas após ser inalado. O CBD atinge uma concentração plasmática máxima em até 4 horas, aproximadamente (McGUIGAN, 2010). Demora aproximadamente 30 dias para que os canabinóides sejam completamente eliminados do corpo, metabolizados no fígado, e então lentamente excretados na urina e fezes. Dentro de 72 horas após a ingestão de, aproximadamente 15% de uma dose de THC é excretada na urina e aproximadamente 50% nas fezes. 80-90% é excretado do corpo em 5 dias. A eliminação completa pode levar semanas, e ainda é possível detectar compostos canabinóides na urina de usuários crônicos (McGUIGAN, 2010).

A via mucosa-oral/ingestão possui um tempo de ação e uma duração mais prolongada. Por isso, no caso de muitas doenças crônicas, para não dizer a maioria, é a rota de administração de escolha. A via sublingual é a mais utilizada hoje no Brasil tanto por ser mais fácil do paciente controlar a dosagem prescrita pelo médico, além de sua ação eficaz e rápida no corpo. (RÊGO, 2013)

3.4 Eficácia dos canabinóides na ansiedade

A ansiedade pode ser considerada como uma emoção semelhante ao medo. Contudo, o medo nada mais é que uma consequência de uma ocasião definida, na ansiedade a fonte do risco eminente é incerta e desconhecida (LARINI, 2008). Os transtornos de ansiedade são determinadas condições crônicas e incapacitantes que incluem diversas síndromes, tais como: transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de pânico (TP), transtorno de ansiedade social (TAS), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) (KESSLER et al., 2010). Os principais tratamentos farmacológicos, são realizados com inibidores seletivos da recaptação de serotonina e os benzodiazepínicos, no entanto, 40 a 60% dos pacientes não obtêm alívio total de seus sintomas prejudiciais (BANDELOW et al., 2008), gerando dessa forma uma enorme necessidade de desenvolver tratamentos alternativos. Por isso, houve um crescente interesse de pesquisa do sistema endocanabinoide como parte fundamental dos complexos circuitos envolvidos na regulação das respostas à ansiedade (RUBINO; ZAMBERLETTI; PAROLARO, 2015). Ademais, está bem estabelecido que o consumo de *Cannabis* afeta os comportamentos relacionados à ansiedade de uma maneira dose-dependente, com baixas doses sendo ansiolíticas e altas doses induzindo eventos adversos, incluindo aumento da ansiedade e do pânico. Dessa forma, gerando a real necessidade de uma prescrição médica para o uso adequado. (TURNER; PATTERSON; VAN AMERINGEN, 2017; VIVEROS; MARCO; FILE, 2005) Coletivamente, numerosos dados indicam que o sistema endocanabinóide está claramente envolvido na regulação da ansiedade e que sua desregulação pode levar a transtornos de ansiedade. Como tal, a modulação farmacológica que melhora sua sinalização tem sido proposta como um alvo para o tratamento desses

distúrbios, e os medicamentos propostos incluem THC e CBD (HILL et al., 2012). Há relatos de ensaios em animais confirmados indicando que o canabidiol é um composto seguro para administração humana, como sugere a figura 4. Estudos realizados em camundongos e ratos demonstraram a eficácia dos efeitos ansiolíticos do canabidiol quando foram utilizadas doses de 20 mg/kg. Esses efeitos não são mediados por receptores de benzodiazepínicos. Essa interação com o receptor -5-HT1A parece estar relacionada à sua atividade ansiolítica (CRIPPA; ZUARDI; HALLAK, 2010). Um estudo em pessoas saudáveis com 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 (CRIPPA; ZUARDI; HALLAK 2010).

Figura 4 – Artigos utilizados no trabalho que apresentam evidências científicas da ação ansiolítica do CBD

Autor	Resultados encontrados
Blessing et al., 2015.	Evidências pré-clínicas apontam que o CBD sendo importante para o tratamento do transtorno de ansiedade.
Masataka, 2019.	Os dados indicam que o CBD pode ser considerado uma opção útil para tratar quadros de ansiedade social
Gutiérrez et al., 2020.	O CBD tem ação sobre a ansiedade, que alivia a mesma induzida pelo THC em voluntários saudáveis.
Larsen e Shahinas, 2020.	Administração oral aguda de 600 mg (indivíduos com Transtorno de ansiedade social e 300 mg (indivíduos saudáveis) de CBD diminuiu a ansiedade avaliada pela escala visual analógica de humor em comparação com o placebo
Berger et al., 2020.	Os achados acrescentam às evidências que existem em apoio à segurança do CBD e sugerem que o mesmo pode ser útil para jovens/adolescentes com ansiedade refratária ao tratamento e também para sintomas psicóticos atenuados.

3.5 Eficácia dos canabinóides na depressão

De acordo com Lawn et al. (2016) há evidências experimentais de que o CBD, ao menos parcialmente, é capaz de neutralizar os efeitos desmotivadores do THC em indivíduos saudáveis (homens e mulheres). A proporção de CBD para THC investigada foi de 1,25:1. No entanto, para apoiar os resultados acima, é apropriado investigar sintomas depressivos mais clássicos, como humor deprimido e anedonia. As evidências dos efeitos antidepressivos dos canabinóides em humanos ainda são relativamente escassas, ainda que haja muitos relatos sobre a melhora humoral promovida pelo uso do CBD. Da mesma forma, existe a necessidade de estudar os efeitos associados do CBD e THC em modelos preditivos de atividade antidepressiva em animais experimentais, como o teste de natação forçada (FST) e teste de suspensão da cauda (TSC) em ratos. Segundo os resultados de (CAMPOS e GUIMARÃES, 2008), a interação do CBD com os receptores 5HT_{1A}, na substância cinzenta periaquedutal, produziu efeitos ansiolíticos, facilitando o processo de neurotransmissão. Outro estudo avaliado por este trabalho indica que o CBD apresenta efeitos antidepressivos com uma dose efetiva de 30 mg.kg⁻¹, com a condição da ativação dos receptores 5HT_{1A} (SILOTE, 2019).

Quadro 1 - Levantamento bibliográfico de estudos experimentais em humanos com canabinoides exógenos (CBD e THC), de 1982 a 2019 (ZANELLATI, 2021).

Canabinoide	Dose	Modelo experimental	Objetivo	Conclusão
CBD	300 mg/dia	38 pacientes saudáveis	Examinar efeitos em pessoas sujeitas a falar em público	Diminuição da ansiedade pós-estresse
CBD	400 mg	16 pacientes saudáveis	Examinar se o CBD afeta atividade neural que mediam ansiedade	Uma única dose reduziu a ansiedade, sugerindo o efeito ansiolítico do CBD
CBD	400 mg	10 homens com TAG	Examinar as base neurofisiológicas dos efeitos do CBD	Diminuição da ansiedade e facilitação da habituação de ansiedade antecipatória na fobia social
CBD	600 mg	24 pacientes com ansiedade e 12 pacientes saudáveis	Examinar os efeitos subjetivos e fisiológicos de testes nos pacientes com TAG tratados com CBD	Diminuição da ansiedade, diminuição do déficit cognitivo e da dificuldade de fala, inibição da fobia social
THC e CBD	10mg(THC) 600mg(CBD)	12 pacientes saudáveis	Examinar os efeitos do THC e CBD na funcionalidade cerebral durante o processamento emocional	THC gerou ansiogênicos, CBD reduz a excitação autonômica e a ansiedade subjetiva
THC e CBD	THC (0,5mg/kg), CBD(1 mg/kg),	9 pacientes saudáveis	Examinar se o CBD é capaz de diminuir a	CBD foi capaz de reduzir os efeitos do

	THC + CBD(0,5 +1 mg/kg)		ansiedade gerada pelo THC em condições normais	THC, THc teve efeito ansiogênico
--	-------------------------------	--	--	--

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda que os efeitos gerados pelo CBD 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. Para confirmar essa condição, se fazem necessários mais estudos, com evidências mais robustas e numerosas, que reafirmam o CBD como um agente indutor de efeitos ansiolíticos e antidepressivos, se apresentando como um potencial auxiliar dos tratamentos farmacológicos tradicionais e já estabelecidos na literatura científica, como já é possível prescrever, em casos específicos, de acordo com o próprio Conselho Federal de Medicina (SILOTE et al, 2019). Também é importante trabalhar a questão da conscientização social a respeito do uso recreativo e medicinal dos componentes da *Cannabis*, algo que é facilmente confundido por parte de alguns setores da sociedade civil e que acaba por atrapalhar o desenvolvimento de técnicas e métodos de aplicação das propriedades terapêuticas dos canabinoides, que passam a ser alvo de preconceito.

6. Referências Bibliográficas

BANDELOW, B. et al. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety Obsessive-Compulsive Post-Traumatic Stress Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessivecompulsive and post-traumaticstressdisorders—Firstrevision. WorldJ. Biol. Psychiatry, v. 9, p. 248–312, 2008.

BLUMBERG, M.J. et al. Procognitive Effects of Antidepressants and Other Therapeutic Agents in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. The Journal of Clinical Psychiatric, v. 81, 2020.

CRIPPA, JA; ZUARDI, AW; HALLAK, J. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, Vol. 32, Supl 1, maio de 2010.

DA ENCARNACÃO, Aléxia Giovana et al. Estudo teórico do Canabidiol para combater a ansiedade. ANAIS SIMPAC, v. 8, n. 1, 2017.

DE CARVALHO, Cristiane Ribeiro et al. Canabinóides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde, v. 29, n. 1, p. 54-63, 2017.

FONSECA, B.M., Costa, M.A., Almada, M., Soares, A., Correia-da-silva, G., Teixeira, N.A. Endogenous cannabinoids revisited: a biochemistry perspective. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2013.

FONSECA, B.M. et al. O Sistema Endocanabinóide -uma perspectiva terapêutica. Revista Acta Farmacêutica Portuguesa. v.2, n.2, p.37 -44. 2013.

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.

HILL, Andrew J. et al. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. Pharmacology & Therapeutics, v. 133, n. 1, p. 79- 97, jan. 2012.

KESSLER, R. C. et al. Epidemiology of anxiety disorders. Curr. Top. Behav. Neurosci, v. 2, p. 21–35, fev. 2010.

LARINI, L. Fármacos e medicamentos. Porto Alegre: Artmed, 2008.

LAWN, W. et al. Acute and chronic effects of cannabinoids on effort-related decision-making and reward learning: an evaluation of the cannabis —a motivational hypotheses. Psychopharmacology, v. 233, n. 19-20, p. 3537–3552, 2016.

LUCAS, C.J. et al. The Pharmacokinetics and the Pharmacodynamics of Cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 84, p. 2477-2482, 2018.

MACKIE, K; Lu, H.C. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatric Cogn Neurosci Neuroimaging*, v. 6, p. 607-615, 2021.

MATOS, Rafaella LA et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química*, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

McGUIGAN, M. Cannabinoids. In: GOLDFRANK, L. R.; HOFFMAN, R. S. et al. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9 ed. New York: McGraw-Hill, 2010.

RÊGO, TO. O uso terapêutico da cannabis sativa. e os aspectos farmacológicos dos compostos canabinóides. 2013, 83f. Monografia (Graduação em Farmácia). Centro Universitário Estadual da Zona Oeste.

RUBINO, Tiziana; ZAMBERLETTI, Erica; PAROLARO, Daniela. Endocannabinoids and Mental Disorders. *Handbook Of Experimental Pharmacology*, v. 1, p. 261-283, 2015.

SAITO, V.M.; WOTJAK, C.T.; MOREIRA, F.A.. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, p. 57-514, 2010.

SILOTE, G.P. et al. Emerging Evidence for the Antidepressant Effect of Canabidiol and the Underlying Molecular Mechanisms. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, v. 98, p104-116, 2019.

TURNA, Jasmine; PATTERSON, Beth; VAN AMERINGEN, Michael. Is cannabis treatment for anxiety, mood, and related disorders ready for prime time? *Depression And Anxiety*, v. 34, n. 11, p. 1006-1017, jun. 2017.

WANG, P.S. et al. Worldwide Use of Mental Health Services for Anxiety, Mood, and Substance Disorders: Results from 17 Countries in the WHO World Mental Health (WMH) Surveys. *The Lancet*, v. 370, p. 841-850, 2007.

ZANELLATI, Daniel. O Uso de Canabinóides no Tratamento da Ansiedade. Escola de ciências medicas, Farmacêuticas e biomédicas, PUC, 2021.

ZUARDI, Antonio Waldo. Canabidiol: de um canabinóide inativo a uma droga com amplo espectro de ação. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 30, n. 3, p. 271-280, 2008.