FACULDADE REBOUÇAS
BACHARELADO EM FARMÁCIA

EFETIVIDADE NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE E DA EPILEPSIA PELA *Cannabis sativa*: INTEGRAÇÃO ENTRE VIAS DE TRANSMISSÃO NEURONAL

MICHELLE BRUNA CORREIA DE AMORIM

Campina Grande – PB

2022

MICHELLE BRUNA CORREIA DE AMORIM

EFETIVIDADE NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE E DA EPILEPSIA PELA *Cannabis sativa*: INTEGRAÇÃO ENTRE VIAS DE TRANSMISSÃO NEURONAL

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

Orientadora: Msc. Jéssica Cabral de Andrade

Campina Grande – PB

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE (CIP)

A524e Amorim, Michelle Bruna Correia de

Efetividade no tratamento da ansiedade da epilepsia pela Cannabis Sativa: integração entre vias de transmissão neuronal / Michelle Bruna Correia de Amorim. - Campina Grande, 2022.

33 f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso - Artigo (Curso de graduação em Farmácia) - Faculdade Rebouças de Campina Grande, 2022.

Orientadora: Profª. MSc. Jéssica Cabral de Andrade.

1.Farmácia. 2.Ansiedade - tratamento. 3. Epilepsia - convulsão - tratamento. 4. Benzodiazepínicos - Cannabis sativa. I. Título.

CDD 615

Elaborada por Gustavo César Nogueira da Costa - CRB15/479

MICHELLE BRUNA CORREIA DE AMORIM

EFETIVIDADE NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE E DA EPILEPSIA PELA *Cannabis sativa*: INTEGRAÇÃO ENTRE VIAS DE TRANSMISSÃO NEURONAL

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 07 de junho de 2022.

BANCA EXAMINADORA:

Jéssica Cabral de Andrade

Profª. Ma. Jessica Cabral de Andrade
(Orientadora - Faculdade Rebouças)

Maria Elaine Cristina Araruna

Profª. Ma. Maria Elaine Cristina Araruna
(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

Pablo Rayff da silva

Prof. Me. Pablo Rayff da Silva
(Examinador Interno - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por ter colocado pessoas em minha vida que se fizeram presente para que eu cursasse a graduação de farmácia e ao longo dos períodos a certeza de que eu fiz a escolha certa para a minha formação profissional.

A minha mãe e irmãos que me motivaram a ser a única filha que pudesse concluir uma graduação.

A minha família e amigos que me apoiaram em todos os momentos e compreenderam de que minha prioridade sempre foram os estudos.

A Esdras que na reta final me proporcionou momentos alegres para que o processo de finalização fosse mais tranquilo.

A Faculdade Rebouças, professores, coordenação, minha ´´Dupla de três´´ Etanio e Douglas que sempre estiveram ao meu lado durantes os cinco anos e os demais colegas de turma.

Agradecimento especial a minha orientadora Jéssica Cabral que aceitou meu convite e com toda paciência me conduziu para que eu finalizasse o trabalho de conclusão de curso da melhor forma.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Relação de artigos científicos levantados e analisados na pesquisa direcionados para ansiedade. Página 18

Tabela 2 - Relação de artigos científicos levantados e analisados na pesquisa direcionados para epilepsia. Página 20

LISTA DE ABREVIATURAS

2-AG - 2-araquidonoil glicerol

BZD – Benzodiazepínicos

Cálcio T – Corrente transitória do canal de cálcio

CBC – canabicromeno

CBCA - ácido canabicromeno

CBD – canabidiol

CBG - cannabigerol

CBGA - ácido canabigerólico

CBN – canabinol

CBNA - ácido canabinólico

DCB - Denominações Comuns Brasileiras

GABA – Ácido Gama Aminobutírico

IRSs – inibidores da recaptação de serotonina

ISRSNs – inibidores da recaptação da serotonina/norepinefrina

OMS – Organização Mundial da Saúde

TAG – transtorno de ansiedade generalizada

TAS – transtorno de ansiedade social

TEPT – transtorno de ansiedade pós traumático

THC – tetrahidrocanabinol

TOC – transtorno obsessivo compulsivo

TP – transtorno de pânico

Δ^9 –THC - Δ^9- tretahidrocanabinol

Δ^9 -THCA - Δ^9 –tetrahidrocanabinólico

RESUMO

A ansiedade consiste em um sentimento desagradável de medo, apreensão, podendo ser caracterizado por tensão ou desconforto proveniente da antecipação de perigo de algo desconhecido ou estranho, trazendo algumas consequências para a qualidade de vida dos indivíduos, no controle emocional, como também no desempenho diário. Já a Epilepsia caracteriza-se como sendo uma doença neurológica que apresenta episódios de crises convulsivas devido a modificações neuronais que resultam em um estado de hiperexcitabilidade e hipersincronia. Os benzodiazepínicos (BZD) são medicamentos com atividade ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante e relaxante muscular, que, devido a essas características, são indicados para tratamento dos transtornos de ansiedade e crises convulsivas. Por meio de uma revisão da literatura, realizou-se um levantamento bibliográfico para avaliar a efetividade da *Cannabis sativa* frente a ansiedade e epilepsia. Utilizou-se o banco de dados do Google Acadêmico, PubMed e ScienceDirect no período de 2001 a 2021 de livre acesso nos idiomas inglês e português. Levando em consideração o percentual de portadores que tentam controlar ou amenizar as crises convulsivas com essa classe medicamentosa, estudos mostram a importância do uso de medicamentos com o princípio ativo derivado da *Cannabis sativa* sendo uma alternativa segura. O uso da cannabis medicinal atualmente vem sendo o meio de tratamento principal para pacientes que possuem ansiedade ou epilepsia pelo fato de promover saúde e qualidade de vida.

Palavras chave: Benzodiazepínicos, $GABA_A$, Convulsão.

ABSTRACT

Anxiety consists of an unpleasant feeling of fear, apprehension, and can be characterized by tension or discomfort arising from the anticipation of danger from something unknown or strange, bringing some consequences to the quality of life of individuals, emotional control, as well as daily performance. . Epilepsy is characterized as a neurological disease that presents episodes of seizures due to neuronal changes that result in a state of hyperexcitability and hypersynchrony. Benzodiazepines (BZDs) are drugs with anxiolytic, hypnotic, anticonvulsant and muscle relaxant activity, which, due to these characteristics, are indicated for the treatment of anxiety disorders and seizures. Through a literature review, a bibliographic survey was carried out to evaluate the effectiveness of Cannabis sativa against anxiety and epilepsy. The Google Scholar, PubMed and ScienceDirect database was used from 2001 to 2021 with free access in English and Portuguese. Taking into account the percentage of patients who try to control or alleviate seizures with this drug class, studies show the importance of using drugs with the active ingredient derived from Cannabis sativa as a safe alternative. The use of medical cannabis has currently been the main means of treatment for patients who have anxiety or epilepsy because it promotes health and quality of life.

Keywords: Benzodiazepines, GABA, Seizure.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO..... 09

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 11

2.1 Ansiedade 11

2.2 Tratamento para Ansiedade 12

2.3 Epilepsia 13

2.4 *Cannabis sativa*..... 15

3. OBJETIVOS 17

3.1 Geral 17

3.2 Específicos 17

4. METODOLOGIA DA PESQUISA..... 18

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO 19

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS 25

REFERENCIAS..... 26

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) conceitua transtornos mentais como sendo uma alteração de pensamentos, percepções, emoções, comportamento anormal que pode comprometer sua relação com outras pessoas (OPAS, 2022).

A ansiedade consiste em um sentimento desagradável de medo, apreensão, podendo ser caracterizada por tensão ou desconforto proveniente da antecipação de perigo de algo desconhecido ou estranho, trazendo consequências para a qualidade de vida dos indivíduos, no controle emocional, como também no desempenho diário. Outros tipos de sintomas de ansiedade destacados por Coimbra e colaboradores (2021) são inquietação, distúrbios de sono, fadiga e dificuldade de concentração (PEIXOTO et al., 2020).

Epilepsia caracteriza-se como sendo uma doença neurológica que apresenta episódios de crises convulsivas devido a modificações neuronais resultando em um estado de hiperexcitabilidade e hipersicronia. Essas crises podem ser parciais, focais ou generalizadas, dependendo do hemisfério cerebral em que as descargas neuronais acontecem (CARVALHO et al., 2017).

Fatores como anormalidades na estrutura cerebral associada com alterações de neurotransmissores promovem mecanismos fisiopatológicos em comum entre epilepsia e ansiedade assim como o tratamento medicamentoso visto que fármacos antiepiléticos interfere no humor como também medicamentos benzodiazepínicos influenciam no princípio convulsivo (MOURA et al., 2021).

Como escolha terapêutica os benzodiazepínicos (BZD) são medicamentos com atividade ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante e relaxante muscular, que, devido a essas características, são indicados para tratamento dos transtornos de ansiedade e crises convulsivas. Como representantes dos BZD destacam-se o Diazepam, Clonazepam, Alprazolam e o Midazolam (FARIA et al., 2019; FÁVERO et al., 2018).

Alguns efeitos adversos proveniente da classe dos benzodiazepínicos pode-se destacar amnésia, perda da atividade motora, predisposição à tolerância, se o uso for recorrente, sendo necessário o aumento da dose administrada ou o desmame (COIMBRA et al., 2021).

Por não apresentar cura, o tratamento para epilepsia dar-se por medicamentos anticonvulsivantes como Fenitoína e Topiramato com o intuito de cessar as crises, porém estudos mostram que 30% dos pacientes epiléticos não respondem bem ao tratamento sendo então ineficaz (SARAFYAN, 2021).

A *Cannabis sativa* popularmente conhecida como maconha pertencente à família *Moraceae*, conta com propriedades terapêuticas, sendo utilizada a nível mundial para diversas patologias. Após estudos realizados por cientistas descobriu-se cerca de 400 compostos fitoquímicos presentes na planta, os quais são responsáveis pelo seu efeito terapêutico. Foi a partir do século 19 que seu uso medicinal começou a ser recorrente sendo citados em compêndios, como a farmacopeia e catálogos farmacêuticos (GASPAROTTO, GAMARRA, 2020).

Levando em consideração o percentual de portadores que tentam controlar ou amenizar as crises convulsivas com a classe medicamentosa dos BZD, estudos mostram a importância do uso de medicamentos com o princípio ativo derivado da *Cannabis sativa* sendo uma alternativa segura e eficaz (BASILIO, FERREIRA, 2019).

Dos 400 compostos presentes na planta, apenas dois são destacados pelos seus efeitos e isolados para estudos o THC – tetrahidrocanabinol, substância psicoativa e CBD – canabidiol, composto com efeito terapêutico. Sendo principalmente encontrado nas folhas e flores da planta (JESUS et al., 2017. JONES e VLACHOU, 2020).

O canabidiol apresenta eficácia também no tratamento contra os vários tipos de ansiedade, sem efeitos psicoativos, essa substância apresenta resultados positivos e com segurança ao paciente (PAULO e ABREU, 2015).

Com a descoberta das substâncias presentes na planta houve também o interesse por parte dos cientistas de compreender o mecanismo de ação dos compostos químicos da droga diante ao comportamento fisiológico humano (HALL, CAPELA, 2019).

Os endocanabinoides interagem com os seus receptores CB_1 e CB_2 os quais estão acoplados à uma proteína G do tipo inibitória. Esses receptores ao serem ativados resultam na inibição da enzima adenilato ciclase, reduzindo a ativação do AMP cíclico, por exemplo, os canais de cálcio (ALVES et al., 2020).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ANSIEDADE

A ansiedade consiste em um sentimento desagradável de medo, apreensão, podendo ser caracterizado por tensão ou desconforto proveniente da antecipação de perigo de algo desconhecido ou estranho, resultando para o indivíduo consequências que interfere na qualidade de vida, no controle emocional, como também nodesempenho diário (PEIXOTO et al., 2020).

Dados epidemiológicos publicados em 2017 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre a prevalência mundial do transtorno de ansiedade identificou-se aproximadamente 3,6%, ou seja, cerca de 264 milhões de indivíduos com algum tipo de ansiedade. O Brasil por sua vez, apresentou-se cerca de 9,3% da população geral, possuindo o maior número de casos de ansiedade entre todos os outros países (PEIXOTO, 2020).

A ansiedade está relacionada a parte do córtex pré-frontal do cérebro conectadoa amígdala que em conjunto são responsáveis pelas emoções. A nível fisiológico essa junção exerce o controle inibitório das amígdalas reduzindo expressões emocionais de caráter negativo. Quando o indivíduo está exposto a situações desagradáveis de maneira prolongada haverá uma desordem no controle pré-frontal resultando uma carga elevada sobre as amígdalas proporcionando déficit de emoções e comportamento (LIU et al., 2020).

Quanto aos tipos de ansiedades, Sartori e Singewald (2019) define em sua pesquisa algumas classificações categorizando transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de ansiedade social (TAS), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno de pânico (TP) e transtorno obsessivo compulsivo (TOC).

O Transtorno de ansiedade generalizada é considerado uma doença crônica, desenvolvendo sintomas de preocupações excessivas e sem controle,

além disso, pode apresentar inquietação, fadiga, irritação, dificuldade de concentração e insônia (ARAÚJO et al., 2020).

O Transtorno de ansiedade social também conhecido como Fobia Social, é um tipo de ansiedade que faz o indivíduo desviar-se de situações sociais que imponham ser vistos e avaliados. O sujeito se sente receoso e demonstra alguns sinais de incômodo e medo que resultará negativamente na sua desenvoltura na presença de outras pessoas (RODRIGUES et al., 2019).

O Transtorno de estresse pós-traumático é desencadeado por alguma situação traumática, esse tipo de ansiedade relaciona- se por sinais e sintomas físicos, psíquicos e emocionais mais comum em mulheres que foram vítimas de ações violentas por terceiros. Esse tipo de ansiedade representa um dos fatores principais para pensamentos direcionados ao suicídio (NETO et al., 2020).

O Transtorno do pânico caracteriza-se por crises de medo e desconforto intensos podendo desenvolver ataques de pânico bem mais grave. Sintomas como taquicardia, sudorese, tremores, dispnéia, desconforto estomacal, medo de morte, náusea, tontura, sensação de descontrole emocional entre outros, são frequentes em pacientes com transtorno de pânico. Esse tipo de ansiedade pode ser decorrente de fatores externos e internos, estresse em ambiente profissional, comportamentos e pensamentos negativos são gatilhos iniciais para que desenvolva a patologia (PEREIRA e ALVIM, 2020).

O Transtorno obsessivo-compulsivo é caracterizado por pensamentos e comportamento obsessivos e compulsivos recorrentes que resultam na vida do indivíduo consequências negativas no âmbito familiar, social e profissional tornando a pessoa incapacitado diminuindo a própria autoestima (SCHOLL et al., 2017).

2.2 TRATAMENTO DA ANSIEDADE

De acordo com Zuardi (2017) o profissional responsável por avaliar o paciente e prescrever o tratamento farmacológico deve estimar o período na qual deverá ser feito o uso do medicamento. Se o tempo for curto em torno de 12 semanas a escolha será pela classe dos benzodiazepínicos, porém se houver a possibilidade de estender mais o tratamento devem-se buscar outras

alternativas terapêuticas. Quanto à classificação farmacológica podem-se diferenciar de acordo com o tempo de meia vida plasmática, os de longa ação (diazepam, flurazepam), ação intermediária (alprazolam, bromazepam, clonazepam, lorazepam,) e os de curta ação (midazolam e triazolam) (FARIA et al., 2019).

A classe dos benzodiazepínicos apresenta efeito depressor do Sistema Nervoso Central caracterizando ação ansiolítica, sedativa, miorrelaxante e anticonvulsivante. O Clordiazepóxido é um derivado do benzodiazepínico descoberto acidentalmente em 1960 dando então início a essa classe medicamentosa, sendo a partir disso introduzido no mercado tornando-se um dos grupos de fármacos com propriedades ansiolíticas mais prescritos. Sua ação se deve a interação com os receptores do Ácido Gama Aminobutírico (GABA), um importante neurotransmissor inibitório no cérebro, onde os benzodiazepínicos atuam potencializando este efeito inibidor do GABA (NUNES, BASTOS, 2016).

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) que apresentam como ação os efeitos ansiolíticos, hipnóticos, sedativos, anticonvulsivantes, antidepressivos (ZANELLATI, 2021).

2.2 EPILEPSIA

A epilepsia é uma doença neurológica crônica caracterizada por quadros recorrentes de convulsões provindas de uma disfunção cerebral ocasionando por cargas elétricas anormais (HOPKER et al, 2017). A fisiopatologia de uma crise epiléptica se dá pela ativação de um grupo de neurônios simultaneamente gerando interrupção das ligações inibitórias entre os grupos de neurônios cerebrais. O mecanismo patogênico das crises epilépticas está associado ao descontrole nos canais iônicos na excitação e bloqueio das sinapses, o que faz com que os fármacos antiepilépticos tenham como alvo os mesmos sítios de ligação (COSTA, 2012).

As crises epiléticas dependem do fator etiológico que causa a descarga anormal dos neurônios corticais cerebrais. A interação da região talamocortical que resulta em crises de ausência típicas é o mecanismo menos compreendido. Para melhor entender, uma alteração no ritmo oscilatório da via tálamo-cortical pode resultar em crises convulsivas. O principal canal envolvido será a corrente transitória do canal de cálcio de baixo limiar (cálcio-T). A interrupção dessa corrente pode levar à despolarização e ao início da atividade epiléptica. Em comparação no uso dos anticonvulsivantes, foi demonstrado que os medicamentos que suprimem os canais de cálcio-T evitam as crises e quando aumentam a sincronização do circuito talamocortical, aumentando a corrente de cálcio-T, pioram as crises (MCWILLIAM, KHALILI, 2021).

Segundo Diniz e Passos (2020) para definir epilepsia como patologia se faz necessário três fatores: 1° O paciente relata ter duas crises não provocadas em um intervalo maior que 24 horas; 2° Uma crise não provocada e a probabilidade de recorrência (pelo menos 60%) após duas convulsões não provocadas; e 3° Diagnóstico de uma síndrome epiléptica. A epilepsia é considerada curada para indivíduos que permaneceram livres de convulsões nos últimos 10 anos e sem uso de medicamentos nos últimos 5 anos.

Segundo a classificação internacional das crises epiléticas, ela é definida como uma descarga elétrica excessiva desorganizada no cérebro, que pode ser dividida em três grupos de crises: parciais ou focais, generalizadas e refratárias (SOUZA, OLIVEIRA, 2017).

Essas crises epilépticas podem ser generalizadas quando se espalham por todo o cérebro, ou crises parciais quando se limitam a uma parte específica podendo ser simples, quando tem início focalmente, e quanto mais restrita for a área afetada, é menos provável que a consciência seja alterada e podendo ser complexa, quando são caracterizadas por distúrbios de consciência devido à disseminação de descarga epiléptica, com perda de consciência, mostrando-se confuso e desorientado (COSTA et al., 2012).

Epilesia refratária é a mais comum em pacientes que fazem uso de medicamentos antiepiléticos, esse tipo de epilepsia possuem tolerância a essa classe medicamentosa sendo necessário o uso de outras alternativas para que

controle as crises convulsivas, visto que as crises se tornam mais recorrentes (MAGALHÃES, VEIGA e CUNHA, 2021).

Epilepsias focal ou parcial, caracterizada por distúrbios unifocais e multifocais, assim como crises envolvendo apenas um hemisfério do cérebro. Para esse primeiro nível pode-se surgir outros tipos de crises como crises focais visíveis, crises focais não visíveis ou com comprometimento de visualizar, crises focais motoras e não motoras e crises focais evoluindo para crises tônico-clônicas bilaterais (SCHEFFER et al., 2017).

Epilepsia generalizada idiopática é caracterizado pela presença de crises de ausência, crises tônico-clônicas generalizadas e crises mioclônicas com um padrão eletroencefalográfico de pico epileptiforme generalizado e onda ou poliponto e descargade onda, às vezes com uma predominância de deslocamento em um fundo normal, mais comum na população infantil e juvenil (YADALA, NALLABALLE, 2021).

No mercado é possível encontrar uma grande disponibilidade de medicamentos anticonvulsivantes para o tratamento, porém parte dos pacientes que fazem uso desses medicamentos apresentam convulsões refratárias, ou seja, as crises epiléticas passam a ser mais frequentes. Pacientes que desenvolvem tolerância ao medicamento correm o risco de morte prematura, lesões e disfunção psicossocial reduzindo a qualidade de vida (LOSCHER et al., 2020).

Por ser uma doença que não apresenta possibilidades de cura, a epilepsia pode ser controlada através da terapia medicamentosa. Atualmente pacientes fazem uso dos fármacos Fenitoína e Topiramato, dos quais cerca de 70% conseguem estabilizar suas crises e até mesmo amenizar, porém 30% não obtém o mesmo resultado sendo necessário o uso de outras alternativas para amenizar as crises (BASILIO, FERREIRA, 2019).

2.4 *Cannabis sativa*

Cannabis sativa, comumente conhecida como maconha no Brasil, originou-se na Ásia Central e tem sido cultivada a mais de 5.000 anos. A planta apresenta uma variedade de terpenos e canabinoides sendo mais utilizados para uso medicinal e psicoativo (BOOTH e BOHLMANN, 2019).

Relatos indicam que o uso de *Cannabis sativa* deu início nos anos 2.700 a.C. despertando curiosidade sobre seus efeitos alucinatórios. Os chineses observaram também que a planta estimulava o apetite e redução das dores de gota. Após observar-se seus efeitos separou-se e identificou-se três variedades: *Cannabis sativa, Cannabis ruderalis e Cannabis indica* (MCKENNA e MCDOUGALL, 2020).

Após isolar mais de 100 canabinóides presentes na planta foi possível caracterizar-se e dividir-se tipos e classes químicas distintas, sendo o mais abundantes o ácido Δ^9 -tetrahidrocanabinólico (Δ^9 -THCA) e Δ^9- tretahidrocanabinol (Δ^9 -THC), encontrou-se o tipo de ácido canabigerólico (CBGA), canabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), ácido canabicromeno (CBCA), canabicromeno (CBC), ácido canabinólico (CBNA) e canabinol (CBN), com os dois últimos sendo os produtos de degradação oxidativa de Δ^9 -THCA e Δ^9 -THC, respectivamente, presentes em cannabis envelhecida (PALLATI et al., 2018).

Dos achados da dois desses compostos foram encontrados em maior quantidade presente na resina cerosa que abrange as folhas e flores da planta, o Δ9 -THC com ação principal psicoativa descoberta inicialmente em 1964 por Gaoni e Mechoulam e o CBD ação não psicoativa sendo isolada em 1940 e em 1963 foi elucidada por Mechoulam e Shvo (JONES e VLACHOU, 2020).

No Brasil a ANVISA introduziu a *Cannabis sativa* como fitoterápico por meio da RDC N° 156, de 5 de maio de 2017, na lista de Denominações Comuns Brasileiras (DCB) contém informações mais aprofundadas sobre a planta a respeito substâncias e princípios ativos relevantes. Descrito ainda na lista é possível verificar o CBD com ações terapêuticas direcionadas para o tratamento de ansiedade, epilepsia e anticonvulsivantes (LIMA, ALEXANDRE, 2021).

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Realizar um levantamento bibliográfico para avaliar a efetividade no tratamento da ansiedade e da epilepsia pela *Cannabis sativa*, bem como a integração entre vias de transmissão neuronal.

3.2 ESPECÍFICOS

Definir os aspectos gerais da ansiedade e da epilepsia, assim como os sintomas, causas, diagnósticos e tratamento;

Descrever quais sistemas de transmissão neural podem ser modulados pelo sistema endocanabinoide, resultando em melhora da ansiedade e da epilepsia;

Descrever o sistema endocanabinoide;

Comparar entre estudos clínicos a efetividade da *C. sativa* frente às doenças estudadas.

4. METODOLOGIA DA PESQUISA

Por meio de uma revisão narrativa da literatura de caráter amplo, apresenta-se o ponto de vista teórico mediante análise e interpretação dos documentos científicos existentes. Essa síntese de conhecimentos a partir de temas selecionados favorece a identificação de brechas no conhecimento sobre o assunto em questão, sugerindo a realização de novas pesquisas. Para a realização do respectivo trabalho foram acessadas as bases de dados das plataformas: Google Acadêmico, PubMed e ScienceDirect. Por meio da busca avançada, realizada no período de agosto de 2021 a maio de 2022, utilizando as palavras *Cannabis sativa*, sistema endocanabinoide, ansiedade, epilepsia. Como critérios de inclusão priorizou-se artigos publicados nos anos de 2001 a 2021, idiomas inglês e português, texto completos de livre acesso.

5. RESULTADOS E DISCUSÃO

O (quadro 1) apresenta os estudos realizados para avaliar a efetividade no tratamento da ansiedade com a *Cannabis sativa* e seus metabólitos. Já o quadro 2 apresenta os estudos realizados para avaliar a efetividade do tratamento da epilepsia com a *Cannabis sativa* e seus metabólitos.

Organizados com base na autoria, título, ano de indexação da publicação e seus resultados.

ANSIEDADE

Quadro 1 - Relação de artigos científicos levantados e analisados na pesquisa direcionados para ansiedade

AUTORES	TÍTULO	ANO	RESULTADOS
LINARES, M.I. et al.,	Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public aspeaking test.	2019	Estudo realizado duplo cego, com 57 indivíduos do sexo masculino, dividindo-se para receber doses de CBD (150 mg; 300 mg; 600 mg) ou placebo, Os resultados indicaram que doses agudas de CBD podem diminuir a ansiedade.
HSER, Y.I. et al.,	Reductions in cannabis use are associated with improvements in anxiety, depression, and sleep quality, but not quality of life.	2017	Estudo realizado com 302 indivíduos entre 18 e 50 anos de ambos os sexos. Dividindo-se dois grupos incluído o aumento e diminuição do uso da cannabis. Avaliaram melhora da

			ansiedade na redução da cannabis.
BUCKNER, J. D. et al.,	Integrated cognitive behavioral therapy for comorbid cannabis use and anxiety disorders: A pilot randomized controlled trial.	2019	Estudo controlado randomizado incluindo 55 participantes com idade entre 18 e 65 anos de ambos os sexos usuários da cannabis que apresente algum tipo de transtorno de ansiedade. A ansiedade diminuiu de forma confiável.
FARIA, et al.,	Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease	2020	Ensaio clínico cruzado, randomizado, duplo cego, controlado por placebo composto por 24 individuos. Submeteu-se ao teste simulador de fala em público, sendo um dos tipos de ansiedade. Resultando na diminuição do transtorno após administração de 300 mg do CBD.
MARTIN, et al.,	Antidepressant and Anxiolytic Effects of Medicinal Cannabis Use in an Observational Trial	2021	Dividiram-se dois grupo contendo 328 usuários de cannabis e 170 controle. Os resultados obtidos indicaram que o uso medicinal da cannabis pode reduzir a

			ansiedade e os sintomas de depressivos em pacientes clinicamente ansiosas e deprimidas.

FONTE: (AUTORA 2022)

EPILEPSIA

Quadro 2 - Relação de artigos científicos levantados e analisados na pesquisa direcionados para epilepsia.

AUTORES	TÍTULO	ANO	RESULTADOS
DEVINSKY, et al.,	Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial	2016	Estudo aberto composto por pacientes com idade entre 1 e 30 anos com epilepsia grave e intratável. Os pacientes receberam dose oral do canabidiol na concentração de 2-5 mg/kg por dia ou até uma dose máxima de 25 ou 50 mg/kg durante 12 semanas. Ao todo participaram do estudo 214 pacientes. O uso do canabidiol pode reduzir a frequência de convulsões e pode ter um perfil de segurança adequado para crianças e adultos jovens com alta resistência ao tratamento convencional.

MITELPUNKT, et al.,	The safety, tolerability, and efficacy of PTL-101, an oral formulation of cannabidiol, in intractable pediatric epilepsy: A single-center, open-label, phase II study	2019	Estudo realizado com 11 pacientes pediátricos com epilepsia resistente ao tratamento foram submetidos ao uso de canabidiol na concentração de 25 mg/kg ou 450 mg/kg por um período de 10 semanas. O teste foi seguro e tolerável e demonstrou efeito redutor de convulsões.
DEVINSKY, et al.,	Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome	2017	Estudo duplo cego controlado por placebo foi realizado no total de 120 pacientes sendo crianças, adultos e jovens com síndrome de Dravet convulsões resistentes a medicamentos que fizesse o uso convencional. Utilizou-se solução oral do canabidiol na concentração de 20mg/kg por dia ou placebo. Resultou na diminuição das crises convulsivas de 43% do canabidiol e 27% do placebo.

DEVINSKY, at al.,	Effect of cannabidiol on seizures in Lennox-Gastaur syndrome.	2018	Estudo duplo cego, controlado por placebo realizado em 30centros clínicos, recrutou 225 pacientes de forma aleatória sendo 76 para o grupo de 20 mg/kg de canabidiol, 73 para o grupo de 10 mg/kg de canabidiol e 76 para o grupo placebo. Resultando na diminuição das crises convulsivas para os grupos de canabidiol em comparação com placebo.
LAUX, et al.,		2019	Analise realizada com 607 pacientes com epilepsia resistente ao tratamento. Os pacientes receberam uma dose Epiodiolex 100mg /mL me solução oral de 2-10mg/kg/dia até dose máxima de 25-50mg/kg/dia. As porcentagens de pacientes que tiveram ≥50%, ≥75% e 100% de redução nas convulsões mensais em relação ao período basal.

FONTE: (AUTORA 2022)

O sistema canabinóides é um sinalizador neuroquimico dividido em CB_1 e CB_2, ambos podem ser encontrados em regiões cerebrais sendo o CB_1 de maior prevalência e o mais importante para o tratamento da epilepsia e ansiedade. As atuações dos canabinóides ocorrem no CB_1 para liberação de GABA e glutamato podendo se estender a outras neuromodulações. Em pacientes com transtorno de ansiedade os receptores CB_1 serão modulados pelo agonismo direto e seletivo na região da amígdala basolateral e em pacientes com epilepsia na região lobo temporal do hipocampo (PEIXOTO et al, 2020; PHAN et al, 2008; FERNANDES, 2013).

Os receptores CB_1 sendo estimulados e ativados no córtex pré-frontal irá aumentar os níveis de serotonina resultando na diminuição do quadro de ansiedade. A cannabis por ser agonista do receptor CB_1, presentes na região do hipocampo, prevalece a melhora da neurogênese, humor e a memória e minimiza o estado de hipervigilância, hiperexcitação e memórias negativas, que contribuem para a ação ansiolítica (ORSOLINI, 2019).

Compreende-se a fisiopatologia da epilepsia como um desequilíbrio entre o aumento da neurotransmissão excitatória dos receptores glutamato e inibição dos receptores GABAégicos no sistema nervoso central (PATEL et al, 2019). Sendo assim o Δ^9-THC pode elevar a liberação de dopamina no núcleo accumbens (NAc) agindo nos receptores CB_1 para reduzir a excitação do glutamato nos neurônios GABAérgicos. O CB_1 demonstrou ser o principal local de ação para os efeitos induzidos por canabinoides no sistema nervoso central. A ativação desse receptor minimiza a neurotransmissão dos receptores ligados a desenvoltura de convulsões, o resultado demonstra a reversão do aumento dessa neurotransmissão para a redução na excitabilidade neuronal normalizando o quadro clínico do paciente epilético (PERTWEE, 2009. WALLACE et al., 2001).

O canabidiol é um dos principais componentes da cannabis e possui propriedades antiepilépticas, ansiolíticas. Em estudo para compreender o mecanismo de ação usou-se eletrofisiologia de grampo de voltagem de dois eletrodos para comparar as ações do canabidiol no sistema endocanabinóide central, 2-araquidonoil glicerol (2-AG) no GABA recombinante humano (sinápticos

α1-6βγ2 e extrassinápticos α4β2δ) expressos em oócitos de Xenopus, um tipo de gênero de rãs aquáticas. O CBD e 2-AG foram moduladores alostéricos positivos nos receptores α1-6βγ2, com baixas potências micromolares. O nível máximo de realce observado com CBD ou 2-AG foi em GABAA contendo α2, apresentou-se mais de duas vezes a potenciação observada com outras combinações de receptores de subunidade α. Além disso observou-se também a seletividade da subunidade β, em que a atividade modulatória foi maior em β2/β3 sobre as subunidades β1. Os resultados revelam um modo de ação do CBD em GABA receptores que podem ser relevantes para os efeitos anticonvulsivantes e ansiolíticos do composto (BAKAS et al., 2017).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso da cannabis medicinal atualmente vem sendo o meio de tratamento principal para pacientes que possuem ansiedade ou epilepsia pelo fato de promover saúde e menos efeitos colaterais quando comparados aos medicamentos alopáticos tradicionais.

Com base nos artigos analisados, observou-se que há indícios da atuação dos compostos a base da *Cannabis sativa sendo* o CBD de principal ação em regiões cerebrais especificas envolvidas na ansiedade e epilepsia, ocorrendo redução das crises.

De acordo com os resultados sobre ansiedade o efeito ansiolítico se deu pela modulação dos receptores CB_1 provindo do agonismo direto e seletivo na região da amígdala basolateral. Para a epilepsia sua modulação também interage pelo mesmo receptor CB1 que resulta na diminuição excitatória do glutamato nos neurônios minimizando as crises convulsivas em pacientes.

REFERÊNCIAS

ALVES, F. C.; SANTOS, W. C.; MELO, V. E. O. ROCHA, I. R.; Potencial farmacológico dos canabinóides na qualidade de vida de pacientes com doença de Parkinson. **Anais do VII CIEH**... Campina Grande: Realize Editora, 2020.

ARAUJO, A. T.; CÔRREA, A. S.; GREBOT, I. B. F.; SOUZA, W. C. Tratamento do TAG nas terapias cognitivas de terceira geração. **Revista Brasileira de Psicoterapia**. n 2. v 22. p 39-54, 2020. DOI: 10.5935/2318-0404.20200014

BASILIO, P. V.; FERREIRA, R. C. V. A Importância do uso do canabidiol em pacientes com epilepsia. **Revista Saúde UniToledo**. n 2. v 3. p 86-96, 2019.

BAKAS, T.; NIEUWENHUIJZEN, P. S. V.; DEVENISH, S. O.; MCGREGOR, I. S.; ARNOLD, J. C.; CHEBIB, M. The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABA A receptors. **Pharmacological Research**. v 110. p 358-370. 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.02.022

BOOTH, J. K.; BOHLMANN, J. Terpenes in *Cannabis sativa* – from plant genome to humans. **Plant Science**. v 284. p 67-72. 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2019.03.022

BUCKNER, J. D.; ZVOLENSKY, M. J.; ECKERD, A. H.; SCHMIDFT, N. B.; LEWISA, E. M.; PAULUSB, D. J.; GAMUNDIG, P. L.; CRAPANZANOH, K. A.; BAKHSHAI, J. Integrated Cognitive Behavioral Therapy for Comorbid Cannabis Use and Anxiety Disorders: A Pilot Randomized Controlled Trial. **Behaviour Research and Therapy. Author manuscript**. v 115. p 38-45. 2019. DOI: 10.1016/j.brat.2018.10.014.

CARVALHO, C. R.; HOELLER, A. A.; FRANCO, P. L. C. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. Vittalle. **Revista de Ciências da Saúde**. n 1. v 29. p 54-63, 2017.

COIMBRA, M. B. P.; ARAUJO, R. A. F. de; LEMOS, P. de L.; RIBEIRO, L. A.; LISBOA, H. C. F. Avaliação do uso de antidepressivos e ansiolíticos por acadêmicos do curso de enfermagem. **Revista Univap**, [S. l.], v. 27, n. 53, 2021. DOI: 10.18066/revistaunivap.v27i53.2516.

COSTA, A. R.; CORREA, P. C.; PARTATA, A. K. Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento. **Revista Científica do ITPAC**. n 3. v 5. 2012.

DEVINSKY, O.; CROSS, J. H.; LAUX, L. MARSH, E.; MILLER, I.; NABBOUT, R.; SCHEFFER, I. E.; THIELE, E. A.; WRIGHT, S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. **The New England journal of medicine**. n 376. v 21. p 2011-2020. 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611618.

DEVINSKY, O.; MARSH, E.; FRIEDMAN, D.; THIELE, E.; LAUX, L.; SULLIVAN, J.; MILLER, I.; FLAMINI, R.; WILFONG, A.; FILLOUX, F.; WONG, M.; TILTON, N.; BRUNO, P.; BLUVSTEIN, J.; HEDLUND, J.; KAMENS, R.; MACLEAN, J.; NANGIA, S.; SINGHAL, N. S.; WILSON, C. A.; PATEL, A.; CILIO, M. R. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **The Lancet. Neurology**. n 15. v 3. p 270–278. 2016. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8

DEVINSKY, O.; PATEL, A. D.; CROSS, J. H.; VILLANUEVA, V.; WIRRELL, E. C.; PRIVITERA, M.; GREENWOOD, S. M.; ROBERTS, C.; CHECKETTS, D.; VANLANDINGHAM, K. E.; ZUBERI, S. M. Effect of cannabidiol on seizures in Lennox-Gastaur syndrome. **New England Journal of Medicine**. n 378. v 20. p 1888-1897. 2018 DOI: 10.1056/NEJMoa1714631

DINIZ, G. G. D.; PASSOS, M. A. N. A contribuição da enfermagem para pacientes portadores de epilepsia. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**. n 7. v 3. p 418-426, 2020. DOI:http://doi.org/10.5281/zenodo.4270520

FARIA, J. S. S.; ROSSI, S. V.; ANDREATTA, T.; SIMÕES, V. P.; POMBO, B. H.; FÁVERO, V. R.; SATO, M. O.; SANTIAGO, R. M.; Uso de ansiolíticos: abuso ou necessidade? **Visão Acadêmica**, [S.l.], v.18, n. 4, fev. 2018. ISSN 1518-8361. DOI: http://dx.doi.org/10.5380/acd.v18i4.57820

FARIA, S. M.; FABRICIO, D. M.; TUMAS, V.; CASTRO, P. C.; PONTI, M. A.; HALLAK, J. E.; ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A. S.; CHAGAS, M. H. N. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. **Journal of psychopharmacology**. n 2. v 34. p 189-196. 2020. DOI:10.1177/0269881119895536

FERNANDES, M. J. S. Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas. **Neurociências**. n 27. v 77. p 85-96. DOI: https://doi.org/10.1590/S0103-40142013000100007

GASPAROTTO, F. B.; GAMARRA, C. J. A influência do estado e os dilemas da democracia brasileira no uso medicinal da Cannabis. **Revista Orbis Latina**. n 2. v 10. p 79– 88, 2020.

HALL, J. M.; CAPELA, J. P. O sistema endocanabinóide no controle da dor neuropática. **Acta Farmacêutica Portuguesa**. n 2. v 8. p 31-46, 2019.

HOPKER, C. C.; BERBERIAN, A. P.; MASSI, G.; WILIG, M. H.; TONOCCHI, R. The individual with epilepsy: perceptions about the disease and implications on quality of life. **Original Article**. n 1. v 29. e20150236, 2017. DOI: 10.1590/2317-1782/20172015236

HSER, Y.I.; MOONEY, L. J.; HUANG, D.; ZHU, Y.; TOMKO, R. L.; MCCLURE, E.; CHOU, C. P.; GRAY, K. M. Reductions in Cannabis Use Are Associated with Improvements in Anxiety, Depression, and Sleep Quality, But Not Quality of Life. **Journal of substance abuse treatment**. V 81, p 53-58, 2017. DOI: 10.1016/j.jsat.2017.07.012

JESUS, A. J.; FERNANDES, L. R.; ELIAS, P. S.; SOUZA, A. R. G. Legalização da maconha para fins medicinais. **Revista do Curso de Direito da Universidade Braz Cubas**. N 1. V 1, 2017.

JONES, E.; VLACHOU, S. A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds Δ 9-Tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis Treatment. **Molecules**. n 21. v 25. 2020. DOI: 10.3390/molecules25214930

LAUX, L. C.; BEBIN, E. M.; CHECKETTS, D.; CHEZ, M.; FLAMINI, R.; MARSH, E. D.; MILLER, I.; NICHOL, K.; PARK, Y.; SEGAL, E.; SELTZER. L.; SZAFLARSKI, J. P.; THIELE, E.; WEINSTOCK, A. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. **Epilepsy Research**. n 154. p 13-20. 2019. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015

LIMA, A. A.; ALEXANDRE, U. C.; SANTOS, J. S. The use of marijuana (Cannabis sativa L.) in the pharmaceutical industry: a review. **Research Society and Developement** .n 12. v 10. 2021. DOI: https://doi.org/10.33448/rsd-v10i12.19829

LINARES, I. M.; ZUARDI, A. W.; PEREIRA, L. C.; QUEIROZ, R. H.; MECHOULAM, R.; GUIMARÃES, F. S.; CRIPPA, J. A. Cannabidiol presents an inverted U-shaped

dose-response curve in a simulated public speaking test. **Brazilian Journal of Psychiatry**. n 41. v 1. p 9-14. 2019. DOI: 10.1590/1516-4446-2017-0015

LOSCHER, W.; POTSCHKA, H.; SISODIYA, S. M.; VEZZANI, A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. **Pharmacol Reviews**. n 3. v 73. p 606-638, 2020. DOI: 10.1124/pr.120.019539

MAGALHÃES, I. F.; VEIGA, L. A.;CUNHA, R. G. O uso do canabidiol no tratamento de epilepsia refratária: revisão de literatura. **Revista NBC**. n 2. v 11. p 14-30, 2021.

MARTIN, E. L.; STRICKLAND, J. C.; SCHLIENZ, N. J.; MUNSON, J.; JACKSON, H.; MILLER, M. B.; VANDREY, R. Antidepressant and Anxiolytic Effects of Medicinal Cannabis Use in an Observational Trial. **Frontiers in psychiatry**. v 12. 2021. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.729800

MCKENNA, M.; MCDOUGALL, J. J. Cannabinoid control of neurogenic inflammation. **British Journal of Pharmacology**. n 19. v 177. p 4386-4399, 2020. DOI: 10.1111/bph.15208

MCWILLIAM, M.; KHALILI, Y. A. Idiopathic Generalized Epilepsy. **StatPearls**. PMID: 31536218, 2021.

MITELPUNKT, A.; KRAMER, U.; HAUSMAN, K. M.; ZILBERSHOT, F. E.; ORBACH, R. C. V.; FATTAL, V.; DEUTSCH, L.; HEFFETZ, D.; SACKS, H. The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. **Epilepsy & behavior** : E&B, 98(Pt A), p 233–237. 2019. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.07.0

MOREIRA, R. B. Benzodiazepínicos: revendo o uso para desuso. **Revista Medicina (São Paulo)**. n. 98, v. 6, p. 423-426. 2019 DOI: http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v98i6p423-426

MOURA, A. S.; MORAIS, T. L.; ALMEIDA, P. H. P.; ANJOS, L. S.; FRÓES, B. B.; GONÇALVES, B. R. T.; SOUSA, L. C. S.; DAMIANI, E. Análise e relação entre epilepsia e depressão. **Brazilian Journal of Health Review**. n 2. v 4. p 7338-7361, 2021. DOI:10.34119/bjhrv4n2-277

NETO, P. J. A. V.; MOREIRA, R. S.; JUNIOR, F. J. M. O.; LUDEMIR, A. B. Tentativa de suicídio, transtorno de estresse pós-traumático e fatores associados em mulheres de Recife. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. n 23, 2020. DOI: 10.1590/1980-549720200010

NUNES, B. S.; BASTOS, F. M. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de Benzodiazepínicos. **Saúde & Ciência em Ação**. n. 2, v. 2, p. 71-82, 2016. ISSN: 2447 9330

OPAS, Organização Pan-Americana de Saúde. **Organização Mundial da Saúde**. Disponível em: < https://www.paho.org/pt/topicos/transtornos-mentais#:~:text=Transtornos%20mentais%20-%20OPAS%2FOMS%20%7C%20Organiza%C3%A7%C3%A3o%20Pan-Americana%20da%20Sa%C3%BAde>. Acesso em: 04 fev. 2022.

ORSOLINI, L.; CHIAPPINI, S.; VOLPE, U.; BERARDIS, D.; LATINI, R.; PAPANTI, G. D.; CORKERY, J. M. Use of Medicinal Cannabis and Synthetic Cannabinoids in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review. **Medicina (Kaunas)**. n 55. v 9. p 525-539. 2019. DOI: 10.3390/medicina55090525

PALLATI, F.; BORGONETTI, V.; BIAGI, M.; BEMVENUTRI, S.; CORSI, L. *Cannabis sativa* L. and nonpsychoactive cannabinoids: the chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. **BioMed Research International.** 2018. DOI: 10.1155/2018/1691428

PATEL, D. C.; TEWARI, B. P.; CHAUNSALI, L.; SONTHEIMER, H. Neuron-glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. **Nature Reviews Neurosciencen**. n 5, v 20, p 282-297. 2019. DOI: 10.1038/s41583-019-0126-4

Paulo R. M.; Abreu B. S. Cannabis no gerenciamento de patologias. **Revisa**. n 2. v 4. p 136-145, 2015.

PEIXOTO, L. S. F.; LIMA, I. F. M.; SILVA, C. P.; PIMENTEL, L. G.; LIMA, V. B. S. R.; SANTANA, K. R.; JÚNIOR, F. B. P. Ansiedade: o uso da Cannabis sativa como terapêutica alternativa frente aos benzodiazepínicos. Brazilian **Journal of Development**. n. 7, v. 6, p. 50502 – 50509. Curitiba, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n7-631

PEREIRA, N. M.; ALVIM, H. G. O. Atuação do farmacêutico frente aos medicamentos, interações e tratamento do transtorno de pânico - Revisão integrativa. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**. n 9. v 4. p 147-160, 2020. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.5096831

PERTWEE, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9- tetrahydrocannabinol, cannabinol and Δ^9-tetrahydrocannabivarin. **British Journal of Pharmacology**. n 2. v 153. p 199-215. 2009. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707617

PHAN, L. K.; ANGSTADT, M.; DOURADO, J.; ONYEWUENYI, I.; POPOVSKA, A.; WIT, H. Cannabinoid modulation of amygdala reactivity to social signals of threat in humans. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**. n 10. v 28. p 2313-2319. 2008. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5603-07.2008

RODRIGUES, M. D. S.; ROCHA, P. B. C.; ARARIPE, P. F.; ROCHA, H. A. L.; SANDERS, L. L. O.; KUBRUSLY, M. Transtorno de ansiedade social no contexto da aprendizagem baseada em problemas. **Revista Brasileira de Educação Médica**. n 43. v 1. p 65-71, 2019. https://doi.org/10.1590/1981-52712015v43n1RB20180110

SARAFYAN, A. H. M.; BATISTA, C. H. R.; POLETTO, M. B.; MARCIANO, N. D.; SAWAMURA, L. S.; FARIA, J. C. O uso do cannabis no tratamento de epilepsia pediátrica refratária ao tratamento convencional: uma revisão narrativa da literatura. **Brazilian Journal of Development**. n 6. v 7. p 64327- 64340, 2021.

SARTORI, S. B.; SINGEWALD, N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. **Pharmacology & Therapeutics**. v. 2. 04107402, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107402

SCHEFFER, I. E.; BERKOVIC, S.; CAPOVILLA, G.; CONNOLY, M. B.; FRENCH, J. GUILHOTO, L.; HIRSCH, E.; JAIN, S.; MATHERN, G. W.; MOSHÉ, S. L.; NORDLI, D. R.; PERUCCA, E.; TOMSON, T.; WIEBE, S.; ZHANG, W. H.; ZUBERI, S. M. Classificação da ILAE das epilepsias: artigo da posição da Comissão de: Classificação e Terminologia da International League against Epilepsy. **Comissão de Consenso da Liga Brasileira de Epilepsia**. n 2. v 4. p 3-21, 2017.

SCHOLL, C.; TABELÃO, V. P.; STIGGER, R. S.; TRETTIM, J. P.; MATTOS, M. B.; PIRES, A. J.; MOLINA, M. A.; SILVA, R. A.; TOMASI, E.; QUEVEDO, L. A. Qualidade de vida no Transtorno Obsessivo-compulsivo: um estudo com usuários da

atenção básica. **Ciência e Saúde Coletiva**. n 4. v 22. p 1353-1360, 2017. DOI: 10.1590/1413-81232017224.02062015

SOUZA, P. OLIVEIRA, N. C.; Conhecimento sobre a epilepsia em universitários da área de saúde: revisão sistemática. **Cadernos da Escola de Saúde**. n 1. v 17. p 25-29, 2017.

WALLACE, M. J.; WILEY, J. L.; MARTIN, B. R.; LORENZO, R. J. Assessment of the role of CB1 receptors in cannabinoid anticonvulsant effects. **European Journal of Pharmacology**. n 1. v 428. p 51-57, 2001. DOI: https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01243-2

YADALA, S.; NALLABALLE, K. Juvenile absence epilepsy. **StatPearls**. PMID: 32644481

ZHANG, W. H.; ZHENG, Z. H.; ZOU, J. X.; LIU, X. X.; HUANG, S. H.; YOU, W. J.; HE, J.; ZHANG, J. Y.; WANG, Z. D.; PAN, B.X. Identification of a prefrontal cortex-to-amygdala pathway for chronic stress-induced anxiety. **Nature Communications.** n 2221. v 11, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-020-15920-7

ZUARDI, A. W. Características básicas do transtorno de ansiedade generalizada. **Medicina (Ribeirão Preto**), [S. l.], v. 50, n. supl.1, p. 51-55, 2017. DOI: 10.11606/issn.2176 7262.v50isupl1.p51-55