

**UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS – UniEVANGÉLICA**  
**Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa, Extensão e Ação Comunitária**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**

**CANABIDIOL COMO TERAPIA ADJUVANTE NA  
DEPRESSÃO: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS E  
PERSPECTIVAS FUTURAS**

**JOSÉ MARCOS RIBEIRO DANTAS**

**Anápolis – GO**  
**Novembro, 2025**

**JOSÉ MARCOS RIBEIRO DANTAS**

**CANABIDIOL COMO TERAPIA ADJUVANTE NA  
DEPRESSÃO: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS E  
PERSPECTIVAS FUTURAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA, com o requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. José Luís Rodrigues Martins

**Anápolis –**

D192

Dantas, José Marcos Ribeiro.

Canabidiol como terapia adjuvante na depressão: evidências científicas e perspectivas futuras / José Marcos Ribeiro Dantas – Anápolis: Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica, 2025.

66p.; il.

Orientador: Prof. Dr. José Luis Rodrigues Martins.

Dissertação (mestrado) – Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Farmacologia e Terapêutica – Universidade Evangélica de Goiás - UniEvangélica, 2025.

1. Cannabis medicinal 2. Canabidiol 3. Depressão 4. Sistema endocanabinoide  
5. Transtornos mentais 6. Dor crônica 7. Efeitos adversos  
I. Martins, José Luis Rodrigues II. Título

CDU 615.1

Catálogo na Fonte  
Elaborado por Rosilene Monteiro da Silva CRB1/3038

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho à minha filhinha, fonte inesgotável de inspiração, alegria e propósito. Que este exemplo a incentive a perseguir seus sonhos com coragem e dedicação.

À minha amada esposa, companheira incansável de todas as horas, pelo amor, paciência e apoio incondicional que tornaram possível cada etapa desta jornada.

Ao meu estimado orientador, por sua sabedoria, generosidade e confiança, que foram fundamentais para meu crescimento acadêmico e pessoal.

E aos amigos que estiveram ao meu lado oferecendo incentivo, escuta e leveza nos momentos de cansaço, minha gratidão sincera.

A cada um de vocês, dedico esta conquista, que é também parte de cada gesto, palavra e presença de apoio que recebi ao longo do caminho.

## **AGRADECIMENTOS**

Concluir este mestrado representa muito mais do que o fim de uma etapa acadêmica, é a soma de esforços, aprendizados e afetos que me acompanharam ao longo de todo o caminho.

Agradeço, antes de tudo, a Deus, pela força, serenidade e discernimento concedidos nos momentos de desafio.

À minha amada esposa, pelo amor incondicional, paciência e compreensão diante das ausências e longas horas de dedicação. À minha filhinha, por ser minha maior motivação e o lembrete constante do verdadeiro sentido de perseverar e construir um futuro melhor.

Ao meu estimado orientador, pela confiança, orientação cuidadosa e pelas valiosas contribuições que ultrapassaram o campo acadêmico, inspirando-me a crescer também como profissional e ser humano.

A todos os professores e colegas do programa, pelas trocas, pelos debates e pelo aprendizado conjunto, que tornaram esta jornada intelectualmente rica e humanamente significativa.

Aos amigos, pela escuta, incentivo e companheirismo que tantas vezes aliviaram o peso das etapas mais difíceis.

E, por fim, à minha família e a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que este sonho se tornasse realidade, o meu sincero e profundo agradecimento.

## RESUMO

**Introdução:** Os transtornos mentais, com destaque para a depressão, representam um impacto significativo para a saúde global. Embora as abordagens terapêuticas convencionais sejam eficazes para muitos pacientes, apresentam limitações e possíveis efeitos colaterais. Nesse contexto, a Cannabis medicinal tem emergido como uma alternativa ou terapia complementar potencial no tratamento da depressão. O interesse científico concentra-se principalmente no canabidiol (CBD) e, em menor grau, no tetrahydrocannabinol (THC), em razão de seus possíveis efeitos terapêuticos e de seus diferentes perfis de segurança. **Objetivo:** Analisar, com base em evidências científicas, o potencial terapêutico da Cannabis medicinal no tratamento da depressão, bem como discutir seus mecanismos de ação, perfil de segurança, riscos associados e possíveis aplicações em outras condições clínicas. **Material e métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura que abordou a origem da Cannabis sativa, o Sistema Endocanabinoide (SEC), os mecanismos de ação dos fitocanabinoides, as evidências pré-clínicas e clínicas relacionadas ao uso do CBD e do THC na depressão, além da importância da dosagem individualizada. Também foram analisados estudos acerca da utilização da Cannabis medicinal em outras condições, como ansiedade, insônia, Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), dor crônica e epilepsia, bem como os riscos associados ao seu uso, incluindo efeitos adversos e impactos psiquiátricos. Adicionalmente, foram considerados aspectos regulatórios e posicionamentos institucionais. **Resultados:** Estudos preliminares sugerem que o CBD pode auxiliar no tratamento da depressão, promovendo alívio dos sintomas e apresentando um perfil de segurança favorável, com efeitos colaterais geralmente leves. O THC, por sua vez, demonstra efeitos terapêuticos dose-dependentes, porém com um perfil de risco mais elevado, especialmente no que se refere a efeitos psiquiátricos. Observou-se potencial benefício da Cannabis medicinal também em condições como ansiedade, insônia, TEPT, dor crônica e epilepsia. Em contrapartida, identificou-se associação entre o uso de Cannabis e o risco de desenvolvimento ou agravamento de transtornos psicóticos, como a esquizofrenia, não havendo evidências que sustentem seu uso terapêutico nessas condições. A segurança do uso mostrou-se um ponto crítico, destacando-se riscos de dependência (principalmente relacionados ao THC), efeitos psiquiátricos, cardiovasculares e a necessidade de triagem criteriosa e monitoramento clínico contínuo. As recomendações institucionais variam significativamente, havendo, inclusive, posicionamentos de cautela por parte de associações médicas para o uso em transtornos psiquiátricos. **Conclusão:** Conclui-se que a Cannabis medicinal, especialmente o CBD, apresenta potencial terapêutico promissor no tratamento da depressão e de outras condições clínicas. Entretanto, as evidências ainda são preliminares, sendo necessários estudos robustos, controlados e de longo prazo para confirmação definitiva de sua eficácia e segurança. O uso deve ocorrer exclusivamente sob supervisão médica especializada, com base em evidências científicas, sendo contraindicado nos transtornos psicóticos em razão dos riscos associados.

**Palavras-chave:** Cannabis Medicinal, Canabidiol, Depressão, Sistema Endocanabinoide, Transtornos Mentais, Dor Crônica, Efeitos Adversos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Mental disorders, with particular emphasis on depression, represent a significant impact on global health. Although conventional therapeutic approaches are effective for many patients, they present limitations and potential side effects. In this context, medicinal Cannabis has emerged as a potential alternative or complementary therapy for the treatment of depression. Scientific interest has focused mainly on cannabidiol (CBD) and, to a lesser extent, tetrahydrocannabinol (THC), due to their possible therapeutic effects and distinct safety profiles. **Objective:** To analyze, based on scientific evidence, the therapeutic potential of medicinal Cannabis in the treatment of depression, as well as to discuss its mechanisms of action, safety profile, associated risks, and possible applications in other clinical conditions. **Materials and Method:** This is a literature review addressing the origin of *Cannabis sativa*, the Endocannabinoid System (ECS), the mechanisms of action of phytocannabinoids, and preclinical and clinical evidence related to the use of CBD and THC in depression, in addition to the importance of individualized dosing. Studies on the use of medicinal Cannabis in other conditions, such as anxiety, insomnia, Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD), chronic pain, and epilepsy, were also analyzed, as well as the risks associated with its use, including adverse effects and psychiatric impacts. Furthermore, regulatory aspects and institutional positions were considered. **Results:** Preliminary studies suggest that CBD may aid in the treatment of depression by providing symptom relief and presenting a favorable safety profile, with generally mild side effects. THC, in turn, demonstrates dose-dependent therapeutic effects but with a higher risk profile, particularly regarding psychiatric effects. Potential benefits of medicinal Cannabis were also observed in conditions such as anxiety, insomnia, PTSD, chronic pain, and epilepsy. Conversely, an association was identified between Cannabis use and the risk of development or worsening of psychotic disorders, such as schizophrenia, with no evidence supporting its therapeutic use in these conditions. Safety emerged as a critical issue, highlighting risks of dependence (mainly related to THC), psychiatric and cardiovascular effects, and the need for careful screening and continuous clinical monitoring. Institutional recommendations vary significantly, with some medical associations adopting a cautious stance regarding its use in psychiatric disorders. **Conclusion:** It is concluded that medicinal Cannabis, especially CBD, shows promising therapeutic potential in the treatment of depression and other clinical conditions. However, the current evidence remains preliminary, and robust, controlled, long-term studies are required to definitively confirm its efficacy and safety. Its use should occur exclusively under specialized medical supervision, based on scientific evidence, and is contraindicated in psychotic disorders due to the associated risks.

**Keywords:** Medical Cannabis, Cannabidiol, Depression, Endocannabinoid System, Mental Disorders, Chronic Pain, Adverse Effects.

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1:** Principais dados epidemiológicos e impacto da depressão (2021-2024)

**Tabela 2:** Mecanismos de ação neurofarmacológica do Canabidiol (CBD)

**Tabela 3:** Comparação entre  $\Delta$ 9-THC e CBD

**Tabela 4:** Comparativo entre antidepressivos convencionais e o Canabidiol (CBD)

**Tabela 5:** Aplicações terapêuticas do CBD em outras condições de saúde

**Tabela 6:** Perfil de segurança e efeitos adversos: THC vs. CBD

**Tabela 7:** Panorama regulatório do uso medicinal da Cannabis no Brasil

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG - 2-araquidonoilglicerol

5-HT1A - Receptor de serotonina 1A ABP - Associação Brasileira de Psiquiatria

ACTH - Hormônio adrenocorticotrófico AEA - Anandamida

APA - Associação Americana de Psiquiatria BHE: Barreira hematoencefálica

CBD - Canabidiol

CB1 - Receptor canabinoide tipo 1 CB2 - Receptor canabinoide tipo 2 CFM -

Conselho Federal de Medicina COMT - Catecol-O-metiltransferase

CRH - Hormônio liberador de corticotropina CYP - Citocromo P450

DA - Doença de Alzheimer

DSM-V - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição EMA -

Agência Europeia de Medicamentos

FAAH - Amida hidrolase de ácidos graxos FDA - Food and Drug Administration

GABA - Ácido gama-aminobutírico

HPA - Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

IASP - International Association for the Study of Pain ISRS - Inibidores Seletivos da

Recaptação de Serotonina MAGL - Monoacilglicerol lipase

NNT: Número necessário para tratar OMS - Organização Mundial da Saúde

PPAR $\gamma$  - Receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama SEC - Sistema

Endocanabinoide

SNC - Sistema Nervoso Central

TAG - Transtorno de Ansiedade Generalizada THC - Tetraidrocanabinol

TEPT - Transtorno de Estresse Pós-Traumático TRPV1 - Receptor vaniloide transitório tipo 1

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>1.1 REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>13</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>15</b>
<b>2.1 OBJETIVO GERAL</b>	<b>15</b>
<b>2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO</b>	<b>15</b>
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>16</b>
<b>4. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>16</b>
<b>4.1 O SISTEMA ENDOCANABINOIDE (SEC) E SUA RELEVÂNCIA         NEUROPSIQUIÁTRICA</b>	<b>16</b>
<b>4.2 MODULAÇÃO DE SISTEMAS NEUROTRANSMISSORES         (SEROTONINÉRGICO, GABAÉRGICO, GLUTAMATÉRGICO)</b>	<b>20</b>
<b>4.3 POTENCIAL TERAPÊUTICO E RELAÇÃO DA CANNABIS MEDICINAL COM         OUTRAS         CONDIÇÕES</b>	<b>21</b>
<b>4.4 POTENCIAL TERAPÊUTICO E RELAÇÃO DA CANNABIS MEDICINAL COM         OUTRAS CONDIÇÕES.</b>	
<b>4.4.1 ANSIEDADE</b>	<b>25</b>
<b>4.4.2 INSÔNIA</b>	<b>26</b>
<b>4.4.3 TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (TEPT)</b>	<b>26</b>
<b>4.4.4 DOR CRÔNICA</b>	<b>27</b>
<b>4.4.5 EPILEPSIA REFRACTÁRIA</b>	<b>28</b>
<b>4.4.6 ESQUIZOFRENIA</b>	<b>29</b>
<b>4.5 SEGURANÇA E EFEITOS ADVERSOS DOS CANABINOIDES</b>	<b>29</b>
<b>4.6 ASPECTOS TECNOLÓGICOS E REGULATÓRIOS DO PROCESSO EXTRATIVO DE         CANABINÓIDES</b>	<b>31</b>
<b>4.7 REGULAMENTAÇÃO E POSICIONAMENTOS INSTITUCIONAIS</b>	<b>32</b>
<b>4.8 DESAFIOS PARA ACESSO E SUPERVISÃO MÉDICA</b>	<b>34</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>35</b>
<b>5.1 PANORAMA GERAL E LIMITAÇÕES DAS TERAPIA CONVENCIONAIS</b>	<b>35</b>
<b>5.2 POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CANNABIS MEDICINAL</b>	<b>35</b>
<b>5.3 EVIDÊNCIAS PRÉ-CLÍNICAS E CLÍNICAS: CONVERGÊNCIAS E CONTRASTES</b>	<b>35</b>
<b>5.4 SEGURANÇA, VARIABILIDADE INDIVIDUAL E RISCOS POTENCIAIS</b>	<b>36</b>
<b>5.5 ASPECTOS REGULATÓRIOS E DIRETRIZES         CLÍNICAS</b>	<b>36</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>37</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>39</b>
<b>Anexo 1</b>	<b>47</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A depressão é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a principal causa de incapacidade global, afetando mais de 280 milhões de pessoas e contribuindo para 19,5% da carga global de doenças em anos de vida ajustados por incapacidade (FRIEDRICH, 2017). Além do impacto na qualidade de vida individual, a depressão está associada a custos socioeconômicos relevantes, incluindo perdas anuais de US\$ 1 trilhão devido à redução da produtividade, hospitalizações e mortalidade precoce (Tabela 1). (WHO, 2024).

A comorbidade com outras condições, como ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), amplifica a complexidade do tratamento, enquanto a taxa de suicídio (segunda principal causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos) reforça a urgência de intervenções eficazes. A heterogeneidade diagnóstica, baseada em critérios sintomáticos do DSM-V, e a falta de biomarcadores objetivos dificultam a personalização terapêutica, exigindo abordagens inovadoras que integrem neurobiologia e farmacologia (WEN et al, 2024).

Os tratamentos convencionais com os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e benzodiazepínicos, apresentam eficácia variável (40-60%) e efeitos adversos importantes: disfunção sexual (30-50% dos usuários), ganho de peso, síndrome de abstinência (especialmente com benzodiazepínicos) e risco de dependência (Fernandes et al, 2015). A lentidão na resposta terapêutica (4-6 semanas) agrava a morbidade em casos resistentes, onde até 30% dos pacientes não alcançam remissão mesmo após múltiplas tentativas (SARAGOUSSI et al., 2017).

Os tratamentos tradicionais com ISRS e benzodiazepínicos apresentam eficácia limitada e efeitos adversos significativos, o que tem impulsionado o desenvolvimento de novas alternativas farmacológicas para o transtorno depressivo. Entre as abordagens emergentes destacam-se os antidepressivos multimodais (vortioxetina, vilazodona), os agonistas parciais dopaminérgicos e serotoninérgicos (aripiprazol, brexpiprazol), os antagonistas do receptor NMDA (esketamina, cetamina) Essas terapias ampliam o foco além da neurotransmissão monoaminérgica, atuando em mecanismos de neuroplasticidade, inflamação e regulação do eixo HPA, oferecendo novas perspectivas para casos resistentes aos tratamentos convencionais. (ZHOU et al., 2023).

Além disso, interações medicamentosas com enzimas do citocromo P450 (CYP3A4 e CYP2C19) limitam o uso seguro em polimedicados, enquanto a adesão ao

tratamento é comprometida por efeitos colaterais em 40% dos casos. Estudos recentes destacam a necessidade de alternativas com mecanismos de ação rápidos e perfil de segurança superior, como o canabidiol (CBD), que atua via receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>1A</sub>) e modulação do eixo HPA (ANDERSON et al, 2021).

Neste sentido a história e uso da *Cannabis sativa* tem uma trajetória milenar e seu uso medicinal remonta à China antiga (2700 a.C.), onde era empregada como analgésico e antiepiléptico, enquanto no Egito e Índia servia para tratamentos espirituais e anti-inflamatórios (REVISTA FT, 2024).

No Brasil, foi introduzida por escravizados africanos no século XIX, mas sua criminalização no século XX marginalizou seu potencial terapêutico. A planta contém mais de 150 fitocanabinoides, sendo o  $\Delta$ 9-tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) os mais estudados (Sociedade brasileira de estudo da cannabis, 2025).

Enquanto o THC é psicoativo e liga-se preferencialmente aos receptores CB1 no SNC, o CBD apresenta ação não psicotrópica, modulando sistemas como o serotoninérgico, vanilóide (TRPV1) e adenosina, com potencial neuroprotetor e anti-inflamatório (Silva; Costa et al., 2023). A descoberta do sistema endocanabinoide (SEC) na década de 1990 composto por receptores (CB1, CB2), endocanabinoides (anandamida, 2-AG) e enzimas metabólicas, revolucionou o entendimento de sua farmacologia, legitimando seu uso em condições como epilepsia refratária e dor crônica (CARILLO-SOUSA et al., 2019).

Nas últimas décadas, a *Cannabis medicinal* emergiu como um paradigma terapêutico disruptivo e o uso da Cannabis Medicinal como potencial Alternativa/Complemento na terapêutica é descrito por vários autores. A aprovação do Epidiolex® (CBD purificado) pela FDA em 2018 para síndromes epiléticas raras como Dravet e Lennox-Gastaut (CHEN; BORGELT; BLACKMER, 2019), validou cientificamente seu uso, enquanto estudos pré-clínicos revelaram efeitos antidepressivos e ansiolíticos em modelos animais via modulação da neurogênese hipocampal e redução de cortisol (CAMPOS et al., 2013).

Já no contexto da depressão, a ampla maioria dos ensaios clínicos demonstram que o CBD (300- 600 mg/dia) reduz os sintomas em 4 semanas, com menos efeitos adversos comparado à paroxetina (ISRS). Paralelamente, a expansão do mercado global de CBD (projetado para US\$ 20 bilhões até 2024) e a flexibilização regulatória em países como Brasil (Resolução da Anvisa nº 327/2019) e EUA impulsionaram seu acesso, embora desafios como falta de padronização de produtos e discrepâncias em dosagens persistam.

(GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020).

**TABELA 1.** Principais dados epidemiológicos e impacto da depressão (2021-2024)

<b>Indicador</b>	<b>Estatística</b>	<b>Fonte</b>
<b>Prevalência Global</b>	Afeta mais de 280 milhões de pessoas, principal causa de incapacidade.	OMS, 2022
<b>Carga Global de Doença</b>	Responsável por 19,5% dos anos vividos com incapacidade (YLDs).	Friedrich, 2017
<b>Impacto Econômico</b>	Perdas de aproximadamente US\$ 1 trilhão/ano na economia global.	OMS, 2022
<b>Mortalidade</b>	Segunda principal causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos.	OMS, 2022
<b>Eficácia dos Tratamentos Convencionais</b>	Resposta inadequada em 40-60% dos pacientes; 30% não alcançam remissão.	Saragoussi et al., 2017

Fonte: Próprio autor

Diante das lacunas nas terapias convencionais e do crescimento exponencial do uso autônomo de canabidiol estima-se que cerca de 65% dos usuários utilizem o CBD sem supervisão médica, principalmente para ansiedade e depressão, esta dissertação busca sistematizar e analisar criticamente as evidências científicas sobre o papel do CBD como adjuvante no tratamento da depressão. A relevância deste estudo transcende a análise da eficácia, abrangendo também a avaliação de riscos (como interações com enzimas do citocromo P450 e hepatotoxicidade em doses acima de 1.500 mg/dia) e a discussão ética sobre a regulamentação em um cenário de mercado fragmentado, no qual aproximadamente 50% dos produtos comerciais apresentam dosagens inconsistentes. Além disso, a disparidade entre resultados pré-clínicos promissores e a escassez de ensaios clínicos controlados justifica a necessidade de uma avaliação rigorosa dos parâmetros de uso terapêutico incluindo dosagem ideal, duração do tratamento e perfil dos pacientes candidatos ao uso adjuvante. Assim, este trabalho visa não apenas consolidar e sintetizar o conhecimento existente, mas também subsidiar políticas públicas e práticas clínicas em um contexto de incertezas regulatórias e crescente interesse social pelo uso do canabidiol na saúde mental.

## 1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

O CBD, um dos principais fitocanabinoides da planta *Cannabis sativa*, distingue-se pelo potencial de causar mínimos efeitos psicotrópicos, tornando-o uma alternativa terapêutica considerada mais segura em diversas condições clínicas. Ao contrário do THC, o CBD não possui efeitos psicomiméticos, embora o CBD tenha baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2, ele atua como um modulador alostérico negativo do receptor CB1, reduzindo os efeitos de agonistas desse receptor como o THC (DARKOVSKA-SCRAFIMOVSKA, M. et al., 2018). Adicionalmente, o CBD interage com uma vasta gama de outros receptores e canais iônicos, incluindo receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub>, TRPV1 e canais de cálcio do tipo T1 (Tabela 2). Esta interação multifacetada contribui para os seus múltiplos efeitos terapêuticos (SIDERIS & DOAN, 2024).

No tratamento da epilepsia refratária, o CBD atua na inibição da excitabilidade neuronal e redução da inflamação cerebral, influenciando indiretamente os circuitos neuronais que controlam a propagação das crises, além de reduzir significativamente as crises convulsivas em pacientes com síndrome de Dravet. (DEVINSKY et al., 2022)

Para a ansiedade, o CBD demonstrou reduzir significativamente a ansiedade em testes simulados de falar em público, apresentando uma curva de dose-resposta em forma de U. Seu mecanismo de ação envolve a interação com receptores 5-HT<sub>1A</sub> e modulação da liberação de neurotransmissores, contribuindo para efeitos ansiolíticos. (LINARES et al., 2019)

No manejo da dor crônica, o CBD atua em diversas vias relacionadas à nocicepção, inibindo a transmissão de sinais dolorosos e modulando a liberação de anandamida. Suas propriedades anti-inflamatórias que podem auxiliar na redução da dor associada a condições como dor neuropática, fibromialgia e osteoartrite. Estudos prospectivos com cannabis medicinal, onde a dor crônica era a queixa principal, relataram melhoria significativa na intensidade da dor e na qualidade de vida. O CBD também pode ser benéfico para dor neuropática e inflamatória pela ativação dos receptores TRPV1. (CÁSEDAS; DE YARZA-SANCHO; LÓPEZ, 2024).

Para distúrbios do sono, o CBD pode melhorar a qualidade e duração do sono devido às suas propriedades ansiolíticas e analgésicas, pois influencia o ciclo sono-vigília ao interagir com receptores de adenosina e modular receptores como CB1 e TRPV1 para reduzir a atividade neuronal

excessiva e promover relaxamento (Tabela 2). Uma série de casos mostrou que o CBD melhorou os escores de sono em pacientes adultos com distúrbios do sono. (SHANNON; HAMONI, 2019)

Em doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer (DA), o CBD tem potencial em reduzir a neuroinflamação e o estresse oxidativo. Pode influenciar os sintomas comportamentais e psicológicos associados à DA, como agitação, agressividade e ansiedade, e também a rigidez muscular. (BHUNIA et al., 2022)

Apesar dos resultados promissores, as fontes indicam que ainda existem limitações significativas no conhecimento atual sobre o uso terapêutico dos canabinoides, incluindo o CBD. A eficácia e as consequências do uso de canabinoides a longo prazo ainda estão sob investigação na literatura. É necessário mais estudo clínico robusto para que seja possível entender melhor o amplo potencial terapêutico dos canabinoides. Alguns estudos sobre a ligação entre o uso de cannabis e transtornos como ansiedade e depressão ainda precisam de investigações mais robustas. Pesquisas sobre o impacto da cannabis no cérebro do adolescente, especialmente devido ao THC, carece de consenso científico e os resultados de danos cognitivos de longo prazo são frequentemente inconclusivos, ressaltando a necessidade urgente de mais investigações. (KAMINITSKY et al., 2020)

Além disso, o número de patentes e artigos relacionados ao uso da *Cannabis sativa* na terapêutica contra neuropatologias, desordens neuropsiquiátricas e doenças neurodegenerativas ainda é baixo, apesar do seu uso milenar para fins medicinais. (PINTO et al., 2023). Desta maneira identificamos que apesar do grande interesse popular e industrial, ainda faltam estudos mais esclarecedores sobre a farmacodinâmica e farmacocinética da espécie.

As fontes bibliográficas utilizadas neste estudo, apontam para várias áreas que necessitam de investigação futura para avançar na compreensão e aplicação terapêutica dos canabinoides. Novos estudos são necessários para que a eficácia e segurança dos agentes canabinoides, especialmente a longo prazo, sejam asseguradas.

Estudos futuros devem considerar:

- ✓ O desenvolvimento de antagonistas de CB1 que não consigam ultrapassar facilmente a barreira hemato-encefálica.
- ✓ Alterações no equilíbrio da sinalização de CB1 vs. TRPV1.
- ✓ O sítio alostérico do receptor CB1.
- ✓ O envolvimento potencial do receptor CB2 na regulação do humor.

É fundamental determinar o alcance e a segurança dos efeitos epigenéticos do CBD, especialmente considerando o seu crescente uso. São necessários mais estudos para entender como as modificações epigenéticas influenciadas pelo CBD afetam a neurobiologia de transtornos psiquiátricos.

**Tabela 2:** Mecanismos de ação neurofarmacológica do Canabidiol (CBD)

<b>Sistema/Alvo Molecular</b>	<b>Mecanismo de Ação do CBD</b>	<b>Efeito Terapêutico Associado</b>
<b>Sistema Serotoninérgico</b>	Agonista parcial do receptor 5-HT <sub>1A</sub> .	Ansiolítico e antidepressivo.
<b>Sistema Endocanabinoide (SEC)</b>	Inibição da recaptção e hidrólise da anandamida (AEA).	Aumento do tônus endocanabinoide, promovendo homeostase.
<b>Receptor CB1</b>	Modulador alostérico negativo.	Redução dos efeitos psicoativos do THC.
<b>Canais Iônicos (TRPV1)</b>	Agonista do receptor TRPV1.	Modulação da dor e processos neuroinflamatórios.
<b>Receptores PPAR<math>\gamma</math></b>	Ativação de receptores nucleares PPAR-gama.	Efeito anti-inflamatório e neuroprotetor.

Fonte: Adaptado de García-Gutiérrez et al. (2020), Russo et al. (2005) e Campos et al. (2013).

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre o uso do canabidiol (CBD) como terapia adjuvante na depressão, considerando aspectos clínicos, neurobiológicos, de segurança e regulatórios.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os principais estudos experimentais e clínicos que investigam o uso do canabidiol em transtornos depressivos.
- Descrever os mecanismos neurobiológicos propostos para a ação antidepressiva do canabidiol, com ênfase na modulação do sistema endocanabinoide e vias relacionadas (BDNF, mTOR, GSK-3 $\beta$ , entre outras).
- Analisar os efeitos adversos e as potenciais interações farmacológicas associadas ao uso do canabidiol, incluindo a presença residual de tetraidrocanabinol (THC).

- Examinar as lacunas e limitações metodológicas dos ensaios clínicos disponíveis, com destaque para dosagem, duração de tratamento e subpopulações mais beneficiadas.
- Discutir as implicações éticas e regulatórias relacionadas ao uso terapêutico e comercial do CBD, considerando a atual fragmentação do mercado e a necessidade de padronização de formulações e concentrações.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão bibliográfica com abordagem narrativa, embasada no conteúdo pesquisado. Foram utilizadas fontes primárias, como publicações em periódicos científicos. A pesquisa adotou um enfoque qualitativo, priorizando a avaliação e compreensão dos dados coletados. Para a busca de artigos científicos, foram consultadas bases de dados eletrônicas, incluindo o Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Elsevier, Web of Science, Scopus, Google scholar, PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

A pesquisa também incluiu a busca por legislações no site da Imprensa Nacional, além de resoluções da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Conselho Federal de Medicina (CFM) e Conselho Federal de Farmácia (CFF). A estratégia de busca combinou os seguintes descritores: “Cannabis sativa”, “Canabidiol”, “uso de Cannabis no Brasil”, “regulamentação de Cannabis”, “produtos à base de Cannabis”; e seus respectivos termos em inglês: “Cannabis sativa”, “Canabidiol”, “Cannabis use in Brazil”, “Cannabis regulation”, “Cannabis products”. Para otimizar os resultados, foram utilizados os operadores booleanos “and” e “or”.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos em português, inglês ou espanhol, com o objetivo de garantir uma ampla cobertura da literatura. Foi utilizada a metodologia de análise de conteúdo proposta por Bardin (2011), iniciando pela leitura dos títulos e resumos, servindo como um filtro inicial para avaliar a pertinência ao tema. Após essa etapa, os artigos que não demonstraram relação direta com o tema em estudo ou que não estivessem disponíveis gratuitamente foram excluídos.

### **4. REVISÃO DA LITERATURA**

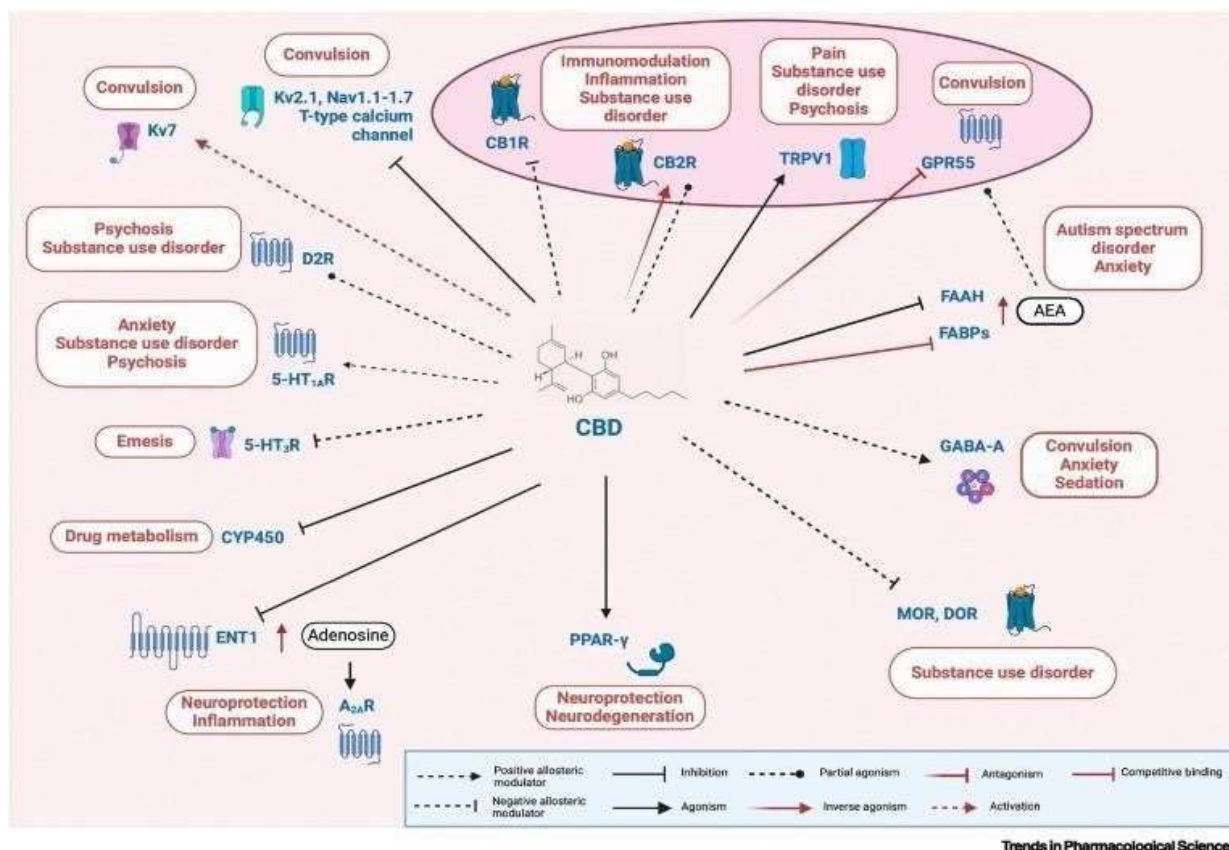
#### **4.1 O SISTEMA ENDOCANABINOIDE (SEC) E SUA RELEVÂNCIA NEUROPSIQUIÁTRICA**

O sistema endocanabinoide (SEC) é um sistema neuromodulador complexo, envolvido na homeostase de diversas funções fisiológicas, incluindo nocicepção, humor, apetite, sono, resposta imunológica e neuroproteção. Ele é composto por receptores canabinoides CB1, predominantemente localizados no sistema nervoso central (SNC), especialmente em regiões como hipocampo, córtex pré-frontal, amígdala, gânglios da base e cerebelo, todas com papéis centrais em funções cognitivas e emocionais. A ativação de CB1, principalmente pelo  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), modula a liberação de neurotransmissores, afetando diretamente processos como memória, humor, ansiedade e percepção sensorial. (COSTA et al., 2011).

Já o receptor CB2, embora mais associado ao sistema imune periférico, também é expresso em micróglia e em algumas populações neuronais no cérebro, especialmente em contextos de neuroinflamação. Sua ativação promove efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores, com implicações terapêuticas em condições neuropsiquiátricas associadas a processos inflamatórios, como depressão, esquizofrenia e transtornos neurodegenerativos (GRABON et al., 2024).

O SEC também é composto por Endocanabinoides, como Anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e enzimas de síntese e degradação como FAAH (hidrolisa AEA) e MAGL (hidrolisa 2-AG). O SEC desempenha papel crucial na homeostase neural, regulando a liberação de neurotransmissores como serotonina, dopamina e glutamato, e está diretamente envolvido na fisiopatologia de transtornos mentais, incluindo depressão e ansiedade. (HASBI et al., 2023).

Os canabinoides exercem efeitos terapêuticos e psicofarmacológicos por meio de múltiplos mecanismos (figura 1) que envolvem tanto a interação direta com o sistema endocanabinoide quanto a modulação de diversos sistemas neurobiológicos. No contexto neuropsiquiátrico, esses efeitos estão associados à regulação da neurotransmissão, do comportamento emocional, da cognição e da resposta ao estresse (MANZONI, 2025).



**Figura 1:** Múltiplos mecanismos de atuação do CBD.

Fonte: Pertwee, 2006, *Br J Pharmacol*.

**Tabela 3:** Comparação entre  $\Delta^9$ -THC e CBD

Característica	$\Delta^9$ -THC (Tetraidrocanabinol)	CBD (Canabidiol)
Estrutura e Farmacodinâmica		
Natureza química	Lipoproteico, altamente permeável à BHE	Lipofílico, não psicoativo
Mecanismo de ação	Agonista parcial dos receptores CB1 (SNC) e CB2 (imune)	Modulação indireta do SEC: inibição da FAAH, agonista 5-HT1A, antagonista alostérico negativo do CB1, modulação de TRPV1 e PPAR $\gamma$
Efeitos principais	Ativação de CB1 $\rightarrow$ modulação de dopamina, GABA, glutamato	Aumento de anandamida, modulação serotoninérgica, redução efeitos THC

Efeitos Terapêuticos		
Aplicações clínicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgesia (dores neuropáticas)</li> <li>• Antiemético (quimioterapia)</li> <li>• Espasticidade (esclerose múltipla)</li> <li>• Estímulo do apetite (caquexia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiepiléptico (epilepsias refratárias)</li> <li>• Ansiolítico (transtorno de ansiedade social)</li> <li>• Anti-inflamatório e analgésico</li> <li>• Neuroprotetor</li> </ul>
Evidências	NNT 3,4 para dor neuropática; Evidência classe I para Sativex®	Redução ≥50% crises em ~40% casos; Estudo Crippa et al., 2011 para ansiedade
Efeitos Adversos		
Neuropsiquiátricos	Ansiedade, paranoia, psicose induzida	Leve sonolência
Cognitivos	Déficits de atenção e memória (uso crônico/adição precoce)	-
Outros	Taquicardia, vasodilatação periférica	Diarreia, elevação transitória de transaminases
Interações medicamentosas	-	Inibição de CYP3A4 e CYP2C19 (cuidado com antiepilépticos)
Segurança e Dosagem		
Tolerabilidade	Efeitos psicoativos dose-dependentes	Bem tolerado até 1.500 mg/dia
Interações THC:CBD		
Coadministração	-	Reduz ansiedade, taquicardia e euforia do THC
Proporções	THC dominante → efeito psicoativo evidente	CBD dominante → perfil ansiolítico/neuroprotetor
Preparações combinadas	Sativex® (1:1) para dor e espasticidade	

Fonte: GARCÍA-GUTIÉRREZ et al. (2020).

#### 4.2 MODULAÇÃO DE SISTEMAS – NEUROTRANSMISSORES (SEROTONINÉRGICO, GABAÉRGICO, GLUTAMATÉRGICO)

Os canabinoides também influenciam a neurotransmissão por meio da modulação indireta de

sistemas clássicos:

**Sistema serotoninérgico:**

O canabidiol (CBD), em especial, atua como agonista parcial do receptor 5-HT<sub>1A</sub>, associado ao controle da ansiedade, humor e resposta ao estresse. Essa ação contribui para seus efeitos ansiolíticos e antidepressivos observados em modelos pré-clínicos e em alguns estudos clínicos (RUSSO et al., 2005).

**Sistema GABAérgico:**

A ativação de CB1 em interneurônios GABAérgicos pode inibir a liberação de GABA, promovendo uma desinibição da atividade neuronal em certas regiões. Isso pode estar relacionado tanto com efeitos terapêuticos (como na regulação do humor) quanto com possíveis efeitos adversos, como ansiedade paradoxal ou aumento do risco de convulsões em algumas situações (RUEHLE et al., 2012).

**Sistema glutamatérgico:**

Os canabinoides podem reduzir a liberação de glutamato ao atuarem nos terminais pré-sinápticos glutamatérgicos. Isso confere um potencial efeito neuroprotetor, ao limitar a excitotoxicidade, um fenômeno implicado na fisiopatologia de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas. Essa modulação também pode contribuir para a melhora de sintomas cognitivos e afetivos (WE CANN ACADEMY, [s.d.]).

**INFLUÊNCIA NO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL (HPA)**

**Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA):**

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é fundamental na resposta ao estresse e na regulação do sistema neuroendócrino. Em condições normais, o estresse ativa o hipotálamo, que secreta o hormônio liberador de corticotropina (CRH), estimulando a hipófise a liberar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que por sua vez promove a liberação de cortisol pelas glândulas adrenais (JURUENA, 2004).

**Modulação pelo sistema endocanabinoide:**

Evidências indicam que os canabinoides, especialmente o CBD, modulam a atividade do eixo HPA, atenuando sua ativação excessiva em situações de estresse crônico. Essa modulação

pode ocorrer tanto por meio da ação nos receptores CB1, localizados no hipotálamo, quanto por mecanismos indiretos mediados por receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>1A</sub>). Além disso, estudos sugerem que a ativação do sistema endocanabinoide pode ter um papel homeostático, ajudando a restaurar o equilíbrio do eixo HPA após estímulos estressores, o que reforça seu potencial terapêutico em transtornos como ansiedade generalizada, depressão maior e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (COTA, 2008).

### **4.3 POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CANNABIS MEDICINAL NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO**

O sistema endocanabinoide (SEC) é um dos sistemas de sinalização celular mais importantes do organismo, crucial para a manutenção da homeostase e a regulação de diversas funções fisiológicas, incluindo a depressão, o humor e a ansiedade. A depressão é uma condição psiquiátrica de grande impacto global, e os tratamentos convencionais, como antidepressivos e ansiolíticos, por vezes têm eficácia limitada. Devido à necessidade de novas abordagens terapêuticas, houve um aumento no número de estudos envolvendo fitoterápicos com potencial bioativo, como a *Cannabis sativa*. Essa planta contém mais de 560 constituintes, incluindo canabinoides como o  $\Delta$ 9-tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), que possuem potencial terapêutico para o tratamento e alívio de sintomas em diversas condições graves (HASBI et al., 2023).

Estudos com modelos animais sugerem que drogas que facilitam a ação dos endocanabinoides podem representar uma nova estratégia para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. A literatura atual demonstra, por meio de dados pré-clínicos e clínicos, que a sinalização atenuada de endocanabinoides promove a ocorrência de sintomas semelhantes aos da ansiedade e da depressão (BAMBICO et al., 2009).

O CBD tem demonstrado efeitos ansiolíticos, antidepressivos, antipsicóticos e neuroprotetores em estudos recentes. Esses efeitos podem estar relacionados a rápidas mudanças na plasticidade sináptica no córtex pré-frontal medial, através da ativação da via de sinalização BDNF-TrkB, apresentando resultados promissores no tratamento da depressão e de transtornos neuropsiquiátricos (SALES et al., 2019).

As ações ansiolíticas e analgésicas do CBD podem ser mediadas, pelo menos em parte, pela ligação a receptores serotoninérgicos, especialmente o 5-HT<sub>1A</sub>. Essa mesma via estaria envolvida na redução de excitotoxicidade, estresse oxidativo e ativação pró-inflamatória (LINGE et al., 2016). Drogas que ampliam a ação endocanabinoide foram extensivamente estudadas em modelos animais de ansiedade e depressão, apresentando efeitos semelhantes

aos ansiolíticos e antidepressivos (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

Quando avaliados estudos clínicos em humanos, há evidências, embora ainda iniciais, sobre o aumento do interesse no uso de canabinoides para o tratamento de transtornos psiquiátricos. Uma revisão sistemática focada clinicamente aponta importantes benefícios do uso de produtos derivados de *Cannabis* medicinal no tratamento de quadros relacionados à saúde mental. Mais de 50% dos participantes identificados como utilizadores de *Cannabis* medicinal numa pesquisa transversal relataram usar a substância especificamente para a depressão (CAIRNS et al., 2023).

O CBD atua como um agonista parcial do receptor 5-HT<sub>1A</sub>, um receptor acoplado à proteína G amplamente distribuído no sistema nervoso central e periférico. A ativação desse receptor resulta na modulação de neurotransmissores e na inibição da liberação de mediadores químicos relacionados ao estresse e à ansiedade, como o cortisol e o glutamato. Estudos indicam que essa interação é um dos principais mecanismos pelos quais o CBD exerce seus efeitos ansiolíticos. O 5-HT<sub>1A</sub> também desempenha papel central no comportamento emocional, tornando o CBD uma alternativa promissora para pacientes com transtornos afetivos e de ansiedade (ZANELATI et al., 2010).

Embora os estudos clínicos se concentrem mais nos efeitos do CBD sobre a ansiedade e distúrbios do sono, a interação do CBD com o sistema serotoninérgico (receptor 5-HT<sub>1A</sub>) é frequentemente mencionada como mecanismo subjacente aos seus potenciais efeitos ansiolíticos e antidepressivos. Um estudo que avaliou o uso de *Cannabis* para dor crônica relatou também melhorias em sintomas associados, como inquietação e distúrbios do sono, levando a uma melhor qualidade de vida (WANG et al., 2021).

É importante notar os riscos associados ao uso de *Cannabis*, especialmente do THC em altas doses ou uso crônico. O consumo pode desencadear ou agravar transtornos psiquiátricos, como ansiedade, depressão e esquizofrenia, impactando neurotransmissores essenciais como a dopamina e o sistema endocanabinoide (LE FOLL et al., 2024).

O uso crônico, particularmente em indivíduos geneticamente predispostos ou durante a adolescência, está associado a um risco aumentado de sintomas psiquiátricos e alterações cerebrais duradouras. O THC, em altas doses, pode induzir efeitos adversos como ansiedade, ataques de pânico, sintomas psicóticos e alterações do humor (GUTIÉRREZ-ROJAS, 2006).

Quando comparado com os antidepressivos convencionais, o CBD tem mostrado potencial para induzir uma resposta mais rápida e, quando associado a esses fármacos, pode melhorar sua eficácia (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020a). O CBD é considerado uma alternativa promissora para pacientes com transtornos afetivos e de ansiedade que não

respondem adequadamente aos tratamentos tradicionais, como os ISRS. Enquanto os tratamentos convencionais para transtornos neuropsiquiátricos como antipsicóticos, antidepressivos e ansiolíticos apresentam eficácia limitada, as estratégias que interferem no sistema endocanabinoide, como a potencialização da ação endocanabinoide, mostram resultados promissores (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020b).

No entanto, é crucial considerar os potenciais efeitos adversos e riscos, especialmente do THC e do uso crônico. Embora o CBD apresente um perfil de segurança mais favorável e atue como modulador alostérico negativo do receptor CB1, reduzindo os efeitos psicotrópicos do THC, ainda é essencial avaliar a dose apropriada para otimizar os efeitos terapêuticos (IFFLAND; GROTENHERMEN, 2017).

Em resumo, os estudos indicam que os fitocanabinoides, especialmente o CBD, apresentam potencial terapêutico relevante para a depressão, atuando através da modulação do sistema endocanabinoide e interações com outros sistemas, como o serotoninérgico. As evidências pré-clínicas são promissoras, e estudos clínicos continuam a explorar esses efeitos, embora mais investigações robustas sejam necessárias (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020).

**Tabela 4: Comparativo entre antidepressivos convencionais e o Canabidiol (CBD)**

<b>Parâmetro</b>	<b>Antidepressivos Convencionais (ISRS)</b>	<b>Canabidiol (CBD)</b>
<b>Mecanismo de Ação</b>	Inibição seletiva da recaptação de serotonina.	Múltiplos: modulação do SEC, 5-HT1A, TRPV1.
<b>Eficácia</b>	40-60% de resposta terapêutica.	Evidências pré-clínicas e clínicas promissoras; eficácia comparável a paroxetina em alguns estudos.
<b>Tempo para Resposta</b>	4-6 semanas para início do efeito.	Efeitos ansiolíticos rápidos (horas); efeitos antidepressivos em 4 semanas.
<b>Efeitos Adversos Comuns</b>	Disfunção sexual (30-50%), ganho de peso, síndrome de abstinência.	Sonolência, diarreia, alterações hepáticas leves (dose-dependente).
<b>Interações Medicamentosas</b>	Múltiplas, via citocromo P450 (CYP2C19, CYP2D6).	Inibição de CYP3A4 e CYP2C19 (cuidado com antiepiléticos).

Fonte: Fernandes et al. (2015), Saragoussi et al. (2017) e García-Gutiérrez et al. (2020).

#### 4.4 POTENCIAL TERAPÊUTICO E RELAÇÃO DA CANNABIS MEDICINAL COM OUTRAS CONDIÇÕES.

O uso medicinal da *Cannabis* e dos seus derivados tem recebido atenção crescente no cenário científico e clínico. A planta contém mais de 560 constituintes, incluindo canabinoides como o THC e o CBD, que possuem potencial terapêutico para o tratamento e alívio de sintomas em diversas doenças graves (ELSOHLY et al., 2017).

Estudos recentes atribuem aos canabinoides ações farmacológicas ansiolíticas, neuroprotetoras, antioxidantes, anti-inflamatórias, antidepressivas, antipsicóticas e hipnóticas. O SEC, por sua vez, é um dos sistemas de sinalização celular mais importantes no organismo, crucial para a manutenção da homeostase e a regulação de diversas funções fisiológicas e comportamentais.

**Tabela 5: Aplicações terapêuticas do CBD em outras condições de saúde**

<b>Condição</b>	<b>Evidências e Mecanismos</b>	<b>Dosagem e Observações</b>
<b>Epilepsia Refratária</b>	Aprovado (Epidiolex®). Reduz crises em ~40% dos casos. Mecanismo: modulação de canais iônicos e redução da excitabilidade neuronal.	Dose aprovada por agências reguladoras. Efeito comprovado em síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut.
<b>Ansiedade (TAG, TEPT, Ansiedade Social)</b>	Redução significativa da ansiedade em teste de simulação de fala pública (300 mg). Mecanismo: agonismo 5-HT1A.	Dose de 300 mg mostrou eficácia. Resposta em forma de "U", necessitando de dosagem precisa.
<b>Dor Crônica</b>	Efeitos promissores em dor neuropática, fibromialgia. Mecanismo: ativação de receptores TRPV1 e CB2, ação anti inflamatória.	Ensaio clínico em andamento. Melhora relatada na qualidade de vida e sono.
<b>Distúrbios do Sono</b>	Melhora da qualidade e duração do sono. Mecanismo: propriedades ansiolíticas e analgésicas indiretas.	Estudos de caso mostram melhora em ~67% dos pacientes. Muitas vezes secundário ao alívio de dor/ansiedade.

Fontes: Chen, Borgelt & Blackmer (2019), Linares et al. (2019), Shannon et al. (2019) e Miotto Alves et al. (2024)

#### 4.4.1 ANSIEDADE

O uso do CBD no tratamento de transtornos de ansiedade tem ganhado destaque. O CBD tem demonstrado efeitos ansiolíticos por atuar principalmente modulando os receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub>, que estão diretamente envolvidos na regulação do humor e da resposta ao estresse. O CBD atua como um agonista parcial do receptor 5-HT<sub>1A</sub>, o que resulta na modulação de neurotransmissores e na inibição da liberação de mediadores químicos relacionados ao estresse e à ansiedade. Estudos indicam que essa interação é um dos principais mecanismos pelos quais exerce seus efeitos ansiolíticos, sendo particularmente eficaz em modelos de transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e ansiedade social (BLESSING et al., 2015).

Além disso, o CBD interage com os receptores canabinoides CB1, desempenhando um papel crucial na modulação da liberação de neurotransmissores e na redução da excitabilidade neuronal. Essa ação combinada promove uma regulação mais eficiente dos circuitos neuronais associados às respostas ao estresse e à ansiedade. Evidências clínicas respaldam a eficácia do CBD na redução da ansiedade. Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, o pré-tratamento com 300 mg de CBD reduziu significativamente a ansiedade durante um teste simulado para falar em público, enquanto doses menores (150 mg) e maiores (600 mg) não mostraram diferenças estatísticas em comparação ao placebo, indicando que a dose apropriada é crucial para a eficácia terapêutica (LINARES et al., 2019).

O impacto do canabidiol na qualidade de vida de pacientes com transtornos de ansiedade é notável, especialmente para aqueles que enfrentam dificuldades em controlar os sintomas com tratamentos convencionais (BERGER et al., 2022). É importante notar que, embora o CBD seja geralmente considerado seguro e não psicotrópico, o THC, o principal componente psicoativo da *Cannabis*, pode induzir efeitos ansiogênicos, ataques de pânico e distúrbios do humor, especialmente em doses mais altas (LICHENSTEIN, 2022).

#### 4.4.2 INSÔNIA

Os distúrbios do sono frequentemente comprometem a qualidade de vida dos pacientes. O CBD tem se destacado como uma opção terapêutica promissora para melhorar a qualidade e a duração do sono, graças às suas propriedades ansiolíticas e analgésicas, além de influenciar o ciclo sono-vigília principalmente ao interagir com os receptores de adenosina, que desempenham um papel crucial na indução do sono e na regulação dos estados de alerta. Além disso, ao modular receptores canabinoides como CB1 e TRPV1, o CBD pode reduzir a atividade neuronal excessiva, promovendo o relaxamento muscular e diminuindo a percepção da dor, ambos fatores essenciais para facilitar o início e a manutenção do sono (PENG et al., 2022).

Evidências científicas reforçam a eficácia do CBD no tratamento de distúrbios do sono. Uma série de casos avaliou os efeitos do CBD nos sintomas de ansiedade e distúrbios do sono em 103 pacientes adultos, mostrando que os escores de sono melhoraram em 66,7% dos pacientes no primeiro mês (SHANNON et al., 2019).

Outro estudo, que avaliou o uso de Cannabis medicinal para dor crônica, também relatou melhorias significativas nos transtornos do sono (MATIAS, 2022).

#### 4.4.3 TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (TEPT)

O uso de *Cannabis* tem sido identificado para o gerenciamento de sintomas de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), particularmente em veteranos das forças armadas. Existem altas concentrações de receptores endocanabinoides em regiões cerebrais envolvidas na aquisição e extinção do medo, como o córtex pré-frontal, amígdala e hipocampo. Evidências revelam que uma interrupção do sistema endocanabinoide prejudica a extinção do medo em modelos animais (*camundongos knockout*), sugerindo um papel crítico dos receptores CB1 e, portanto, potencialmente do THC relacionados à extinção do medo (STOREY, 2024).

Pesquisas indicam que indivíduos com altos escores de TEPT são mais propensos a usar *Cannabis* para ajudar no enfrentamento da saúde mental e melhorar o sono (Bonn-MILLER, BABSON e VANDREY, 2014).

Análises retrospectivas de estudos de caso com CBD mostraram redução na média dos sintomas de TEPT. Um estudo retrospectivo identificou uma redução superior a 75% nos escores de sintomas de TEPT quando pacientes usavam *Cannabis* em comparação com quando não usavam (GREER, GROB e HALBERSTADT, 2014).

No entanto, estes estudos são frequentemente limitados por amostras pequenas e deficiências metodológicas, sendo necessários ensaios clínicos randomizados mais robustos.

#### 4.4.4 DOR CRÔNICA

O manejo da dor crônica é uma área em que o canabidiol (CBD) tem se mostrado particularmente promissor, sobretudo em pacientes que não obtêm alívio adequado com analgésicos convencionais. O CBD atua em múltiplas vias relacionadas à nocicepção, não apenas inibindo a transmissão dos sinais dolorosos, mas também modulando a liberação de neurotransmissores como a anandamida, substância associada à percepção da dor e ao controle de processos inflamatórios (MOHAMMED et al., 2024).

O manejo da dor crônica representa um dos campos mais promissores para a aplicação terapêutica do canabidiol (CBD), especialmente em pacientes com resposta insatisfatória aos analgésicos convencionais. Evidências pré-clínicas e clínicas indicam que o CBD exerce efeitos analgésicos multimodais, atuando em diferentes vias da nocicepção. Sua ação envolve não apenas a inibição da transmissão sináptica de estímulos dolorosos, mas também a modulação da liberação de neurotransmissores e endocanabinoides, como a anandamida, que desempenha papel fundamental na percepção da dor e na regulação de processos inflamatórios e imunomodulatórios (MOHAMMED et al., 2024).

Além disso, o CBD apresenta propriedades anti-inflamatórias relevantes, que podem auxiliar na redução da dor neuropática, fibromialgia e osteoartrite. Sua ação envolve a interação com receptores CB1, TRPV1 e, possivelmente, com receptores opióides. Ao atuar sobre múltiplos alvos neuroquímicos, o CBD proporciona um alívio mais amplo e eficaz, minimizando, ao mesmo tempo, os efeitos colaterais indesejados frequentemente observados com o uso de opióides (MOHAMMED et al., 2024).

Além de sua ação analgésica, o canabidiol (CBD) apresenta propriedades anti-inflamatórias e neuromoduladoras de relevância clínica, que podem contribuir para a redução da dor neuropática, da fibromialgia e da osteoartrite. Seu mecanismo de ação envolve a interação com receptores canabinoides CB1 e CB2, bem como com receptores transientes de potencial vaniloide do tipo 1 (TRPV1). Ao atuar de forma pleiotrópica sobre múltiplos alvos neuroquímicos, o CBD promove um efeito analgésico e anti-inflamatório mais abrangente, com menor incidência de eventos adversos em comparação aos fármacos opióides tradicionais, o que reforça seu potencial como agente terapêutico adjuvante no manejo da dor crônica (MOHAMMED et al., 2024).

O potencial terapêutico do CBD no controle da dor crônica é significativo, com evidências de redução na intensidade da dor, melhora da qualidade do sono, diminuição da inflamação e alívio do desconforto associado a condições como neuropatias e artrites (MIOTTO ALVES et al., 2024).

#### **4.4.5 EPILEPSIA REFRACTÁRIA**

Uma das primeiras aplicações terapêuticas descobertas para o canabidiol (CBD) foi a sua capacidade de contribuir significativamente para o alívio do sofrimento de pacientes com epilepsia de difícil controle. A epilepsia refratária caracteriza-se pela ausência de resposta adequada aos tratamentos anticonvulsivantes convencionais. O CBD atua no sistema nervoso central (SNC) por meio de múltiplos mecanismos, relacionados à inibição da excitabilidade neuronal e à redução dos processos inflamatórios cerebrais. Diferentemente dos anticonvulsivantes tradicionais, o CBD não se liga diretamente aos receptores GABAérgicos, mas influencia indiretamente os circuitos neuronais responsáveis pela propagação das crises (GOLUB & REDDY, 2021).

O impacto do CBD na qualidade de vida de pacientes com epilepsia refratária é expressivo. A redução significativa da frequência e da intensidade das crises convulsivas promove não apenas melhor controle da condição, mas também uma transformação profunda na saúde física e mental dos pacientes. A estabilização do quadro clínico permite o retorno às atividades cotidianas e a melhora do bem-estar geral. No Brasil, o uso compassivo do CBD foi autorizado pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) especificamente para o tratamento da epilepsia refratária em crianças e adolescentes (Brasil, 2014). Nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) também aprovou o primeiro medicamento derivado de canabinoides para o tratamento de formas raras e graves de epilepsia (FDA, 2018).

#### **4.4.6 ESQUIZOFRENIA**

A associação entre o uso de Cannabis e transtornos psiquiátricos, incluindo a esquizofrenia, tem sido amplamente estudada. Pesquisas indicam que o uso de Cannabis pode gerar efeitos neuropsicológicos significativos, interferindo em neurotransmissores essenciais, como a dopamina e o sistema endocanabinoide, e potencialmente desencadeando ou agravando transtornos psiquiátricos, especialmente em indivíduos geneticamente predispostos ou em períodos críticos de desenvolvimento, como a adolescência. A exposição ao THC durante esta fase está associada a um risco aumentado de psicose (SOARES-WEISER, 2003).

O uso de Cannabis também pode interferir na maturação do córtex pré-frontal e desregular o sistema endocanabinoide, afetando o desenvolvimento de estruturas cerebrais essenciais para funções cognitivas e emocionais (ALBAUGH et al., 2021). Adicionalmente, fatores genéticos, como variações no gene COMT, podem exacerbar o risco de psicose em adolescentes que usam Cannabis. Os canabinoides sintéticos, frequentemente mais potentes que o THC natural, apresentam ainda maior potencial para efeitos adversos na saúde mental dos jovens (CASPI et al., 2005).

Embora os fitocannabinoides, em geral, possam apresentar efeitos antipsicóticos e o CBD especificamente possa atenuar efeitos psicoativos do THC, a literatura enfatiza principalmente os riscos do uso de Cannabis (principalmente THC) para o desencadeamento ou agravamento da esquizofrenia, ao invés do seu potencial terapêutico para tratar o transtorno (AHMED et al., 2021).

#### **4.5 SEGURANÇA E EFEITOS ADVERSOS DOS CANABINOIDES**

O THC é o principal componente psicoativo da Cannabis, responsável por efeitos como euforia, alteração do humor e da sensopercepção. A sua afinidade pelos receptores CB1 no SNC medeia estes efeitos. Embora o THC possua potencial terapêutico, como ação analgésica e anti-inflamatória, o seu uso clínico é frequentemente limitado pelos seus efeitos psicoativos, que podem incluir ansiedade e psicose. Em altas doses, o THC pode levar a efeitos adversos como redução da neurotransmissão, déficits de aprendizagem, memória, orientação espacial e atenção durante a intoxicação aguda (HILL et al., 2022). Em contraste, o CBD possui um perfil de ação distinto, caracterizado por mínimos efeitos psicotrópicos, tornando-se uma alternativa terapêutica considerada mais segura em diversas condições clínicas. O CBD tem baixa afinidade direta pelos receptores CB1 e CB2, mas atua como modulador alostérico negativo do receptor CB1, reduzindo a eficácia da ativação desse receptor por agonistas como o THC

(LIGRESTI et al., 2016).

Além da modulação do sistema endocanabinoide, o CBD interage com receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> e receptores vaniloides (TRPV1), contribuindo para efeitos ansiolíticos, anticonvulsivantes e anti-inflamatórios. O perfil de segurança do CBD é geralmente favorável, com boa tolerabilidade mesmo em doses elevadas (IFFLAND & GROTENHERMEN, 2017).

A associação entre o uso de Cannabis e transtornos psiquiátricos é amplamente discutida. Estudos destacam que o uso crônico de Cannabis pode impactar neurotransmissores como dopamina e o sistema endocanabinoide, aumentando o risco de esquizofrenia, ansiedade e depressão, especialmente em indivíduos predispostos ou durante a adolescência (Türkoğlu & Ertuğrul, 2024).

O uso crônico de Cannabis interfere na maturação do córtex pré-frontal e desregula o sistema endocanabinoide, afetando estruturas cerebrais relacionadas à recompensa e ao estresse, com alterações que podem persistir mesmo após a interrupção do uso da substância (TÜRKOĞLU & ERTUĞRUL, 2024). Quanto à ansiedade, baixas doses de THC podem ter efeito ansiolítico em modelos animais, mas altas doses induzem efeitos opostos (SALVIATO et al., 2021).

O consumo de Cannabis pode induzir efeitos ansiolíticos e eufóricos, mas também sintomas psicóticos, ataques de pânico e distúrbios do humor. A dependência e a tolerância limitam a aplicabilidade clínica do THC, e o uso crônico aumenta o risco de Transtorno do Uso de Cannabis (AMERICAN ADDICTION CENTERS, s.d.2025).

Em contraste, o CBD demonstrou efeitos ansiolíticos ao modular receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> e CB1, regulando circuitos neuronais associados ao estresse e à ansiedade (SCIENCEDIRECT, s.d.. 2025). Quanto aos efeitos cardiovasculares, altas doses de THC podem induzir taquicardia, hipotensão e ortostase (Jones, 2002). Em relação aos efeitos gastrointestinais, o THC apresenta ação antiemética, enquanto o CBD tem potencial protetor em moléstias gastrointestinais. Estudos com Cannabis medicinal para dor crônica relataram melhorias em sintomas como náuseas (ALLAN et al., 2018).

Os canabinoides também têm potencial terapêutico para dor crônica (neuropática e inflamatória) atuando em receptores CB1 e TRPV1. A ativação de CB2, presente em células imunológicas como a micróglia, tem efeito terapêutico em doenças inflamatórias e autoimunes, como artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal (LOWIN & STRAUB, 2015).

**Tabela 6:** Perfil de segurança e efeitos adversos: THC vs. CBD

<b>Parâmetro</b>	<b><math>\Delta^9</math>-THC (Tetraidrocanabinol)</b>	<b>CBD (Canabidiol)</b>
<b>Efeitos Psicoativos</b>	Sim. Agonista parcial do CB1, causa euforia e alteração sensorial.	Não. Modulador alostérico negativo do CB1, podendo atenuar os efeitos do THC.
<b>Efeitos Adversos Neuropsiquiátricos</b>	Ansiedade, paranoia, psicose induzida (especialmente em predispostos).	Leve sonolência.
<b>Efeitos Cognitivos</b>	Déficits de atenção e memória, especialmente com uso crônico ou na adolescência.	Não relatados de forma significativa.
<b>Efeitos Cardiovasculares</b>	Taquicardia, vasodilatação periférica.	Não relatados de forma significativa em doses terapêuticas.
<b>Outros Efeitos Adversos</b>	Estimulação do apetite, potencial de dependência.	Diarreia, elevação transitória de transaminases (doses > 1500 mg/dia).
<b>Interações Medicamentosas</b>	-	Inibição de CYP3A4 e CYP2C19 (cuidado com antiepiléticos).

**Fonte:** Adaptado de Iffland & Grotenhermen (2017), Huestis et al. (2019) e García-Gutiérrez et al. (2020).

#### **4.6 ASPECTOS TECNOLÓGICOS E REGULATÓRIOS DO PROCESSO EXTRATIVO DE CANABINOIDES**

A extração e purificação de canabinoides a partir da *Cannabis sativa L.* envolvem processos físico-químicos complexos que visam isolar compostos bioativos, como o canabidiol (CBD), e controlar o teor de tetraidrocanabinol (THC) dentro dos limites estabelecidos pelas normas regulatórias. De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 327/2019 da ANVISA, os produtos medicinais de cannabis devem conter menos de 0,2 % de THC em peso nas formulações convencionais, garantindo segurança no uso e ausência de efeitos psicoativos relevantes (BRASIL, 2019).

Do ponto de vista tecnológico, a remoção total do THC é extremamente desafiadora e economicamente inviável. Isso ocorre porque o THC e o CBD compartilham estruturas químicas altamente semelhantes ambos são compostos fenólicos lipofílicos, de natureza apolar, e apresentam pontos de ebulição próximos (THC  $\approx$  157 °C; CBD  $\approx$  160–180 °C) (CUNHA et al., 2020; ANDRADE; SOUZA, 2022).

Tais características tornam difícil a separação completa desses compostos por métodos convencionais, como extração com solventes, destilação fracionada ou cromatografia preparativa. Nas indústrias farmacêuticas, a proporção THC:CBD é, portanto, ajustada e não eliminada. Essa modulação ocorre por meio de técnicas como extração supercrítica com CO<sub>2</sub>, filtração seletiva, purificação cromatográfica e cristalização.

O objetivo é reduzir o teor de THC até níveis compatíveis com a legislação, preservando, ao mesmo tempo, a integridade e a estabilidade do CBD, que pode ser degradado ou isomerizado sob condições extremas de purificação (MARTÍNEZ et al., 2021). Além disso, há um racional farmacotécnico para não eliminar completamente o THC: pequenas concentrações residuais podem contribuir para o chamado efeito entourage, no qual a presença de múltiplos fitocanabinoides e terpenos potencializa os efeitos terapêuticos do CBD (RUSSO, 2019). Assim, a indústria busca equilibrar a segurança regulatória com a eficácia farmacodinâmica, assegurando que o produto final atenda às exigências técnicas e terapêuticas.

#### **4.7 REGULAMENTAÇÃO E POSICIONAMENTOS INSTITUCIONAIS**

O uso medicinal da Cannabis e de seus derivados tem recebido atenção crescente no cenário científico e clínico. Observa-se uma tendência regulatória que se afasta da proibição total e se aproxima do reconhecimento do uso medicinal como opção terapêutica para diversas patologias (DE SOUZA, HENRIQUES & LIMBERGER, 2022).

Internacionalmente, a aprovação de medicamentos específicos à base de canabinoides por agências reguladoras reflete essa mudança. Um exemplo é o Epidiolex®, medicamento à base de canabidiol (CBD), aprovado por agências como a FDA (*Food and Drug Administration*, EUA) e a EMA (Agência Europeia de Medicamentos, Europa). Essas aprovações fundamentaram-se em evidências robustas de segurança e eficácia, particularmente no tratamento de síndromes epilêpticas graves (FDA, 2018; EMA, s.d.).

No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM) autorizou o uso compassivo do CBD especificamente para o tratamento de epilepsia refratária em crianças e adolescentes. A prescrição está restrita a neurologistas, neurocirurgiões e psiquiatras, sendo limitada a pacientes até 18 anos de idade. Esta regulamentação foi estabelecida pela Resolução CFM nº 2.113/2014, incluída na lei RDC3/2015, que colocou o CBD na lista C1 de medicamentos e autorizou seu uso quando os tratamentos convencionais não apresentam eficácia (CFM, 2014).

Fontes também indicam que o uso de *Cannabis* ainda é restrito em diversos países,

apesar de existirem registros antigos do seu uso na medicina. A análise de patentes relacionadas ao uso de *Cannabis* em pacientes neuropatas ou com distúrbios neuropsiquiátricos revelou um número relativamente baixo de registros em bases de dados internacionais e brasileiras, o que pode refletir um cenário regulatório ainda em desenvolvimento ou a necessidade de mais investigações.

A Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP) adota uma posição cautelosa e fundamentada em evidências científicas quanto ao uso de cannabis e seus derivados no tratamento de doenças mentais. Em julho de 2022, a ABP publicou um posicionamento oficial que destaca os seguintes pontos:

1. Falta de evidências científicas robustas: Não há comprovação científica suficiente que justifique o uso de derivados da cannabis no tratamento de doenças mentais.
2. Riscos associados ao uso de cannabis: O uso e abuso de substâncias psicoativas presentes na cannabis podem causar dependência química, desencadear quadros psiquiátricos e agravar sintomas de doenças mentais já diagnosticadas, como esquizofrenia, transtornos de humor, transtornos de ansiedade e ideação suicida.
3. Necessidade de mais pesquisas: Embora a ABP reconheça a importância de pesquisas sobre o canabidiol (CBD), enfatiza que estudos sobre efeitos colaterais e potencial de dependência devem ser realizados e intensificados.
4. Posição da Associação Americana de Psiquiatria (APA): Assim como a ABP, a APA não endossa o uso de cannabis para fins medicinais, destacando a falta de evidências científicas atuais que comprovem benefícios para o tratamento de transtornos psiquiátricos.

Segundo o Conselho Federal de Medicina (CFM, 2014) no Brasil autorizou o uso compassivo do CBD sob condições específicas, restrito ao tratamento de epilepsia refratária em crianças e adolescentes, com prescrição limitada a neurologistas, neurocirurgiões e psiquiatras, e idade máxima de 18 anos.

Em contraste, organizações internacionais, como a International Association for the Study of Pain (IASP), ainda não recomendam os canabinoides como primeira linha de tratamento para dor crônica. Este posicionamento evidencia a necessidade de mais estudos clínicos robustos para avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo desses agentes no manejo da dor crônica (IASP, 2021).

**Tabela 7:** Panorama regulatório do uso medicinal da Cannabis no Brasil

<b>Aspecto Regulatório</b>	<b>Descrição</b>	<b>Base Legal / Posicionamento</b>
<b>Produtos à Base de Cannabis</b>	Autorizada a venda em farmácias de produtos de Cannabis importados ou nacionais, mediante prescrição médica.	RDC nº 327/2019 - ANVISA
<b>Prescrição Médica</b>	Uso compassivo de CBD para epilepsias refratárias em crianças e adolescentes (até 18 anos), por neurologistas, neurocirurgiões e psiquiatras.	Resolução CFM nº 2.113/2014
<b>Cultivo para Fins Medicinais</b>	Proibido o cultivo pelo paciente. Empresas podem cultivar com autorização para produção de medicamentos.	Lei nº 11.343/2006 (alterada)
<b>Posicionamento da ABP</b>	Posição cautelosa. Destaca a falta de evidências robustas para doenças mentais e alerta para riscos, especialmente do THC.	Posicionamento Oficial ABP (Jul/2022)

Fonte: ANVISA (2019), Conselho Federal de Medicina (2014) e Associação Brasileira de Psiquiatria (2022).

#### **4.8 DESAFIOS PARA ACESSO E SUPERVISÃO MÉDICA**

Diversos desafios são evidentes para garantir o acesso seguro e a supervisão médica adequada no uso de canabinoides medicinais. No Brasil, as restrições regulatórias, como a limitação do uso do CBD para epilepsia refratária a crianças e adolescentes e a prescrição restrita a determinadas especialidades médicas, podem dificultar o acesso de pacientes com outras condições clínicas que poderiam se beneficiar do tratamento (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2014).

A complexidade dos mecanismos de ação e o perfil de segurança distintos do THC e do CBD exigem que os profissionais de saúde estejam continuamente atualizados sobre o uso medicinal da Cannabis. A necessidade de decisões clínicas fundamentadas em evidências e de implementação de tratamentos personalizados e seguros impõe desafios importantes à educação e formação médica contínua (ARAÚJO, 2023).

A possibilidade de efeitos adversos associados ao THC, como riscos psiquiátricos (psicose, ansiedade, dependência) e sistêmicos (cardiovasculares), sublinha a importância de uma supervisão médica rigorosa para monitorizar e gerenciar esses riscos. Embora o CBD apresente um perfil de segurança mais favorável, pode causar efeitos adversos transitórios, como sonolência e diminuição do apetite (HUESTIS et al., 2019).

A vulnerabilidade de certas populações, especialmente adolescentes, ao uso de Cannabis com THC, devido ao risco aumentado de transtornos psiquiátricos e comprometimento

cognitivo, reforça a necessidade de diretrizes preventivas e supervisão médica especializada (RUBINO; ZAMBERLETTI; PAROLARO, 2012).

Por fim, a necessidade de mais investigação para determinar a eficácia e segurança a longo prazo de canabinoides em diversas condições representa um desafio para o desenvolvimento de protocolos de tratamento padronizados e baseados em evidências. A escassez de estudos e patentes em certas áreas pode limitar a implementação generalizada e segura dessas terapêuticas (BIALAS et al., 2022).

## **5 DISCUSSÃO**

### **5.1 PANORAMA GERAL E LIMITAÇÕES DAS TERAPIAS CONVENCIONAIS**

A crescente prevalência global de transtornos mentais como ansiedade, depressão e estresse pós-traumático representa um dos principais desafios da saúde pública contemporânea, impulsionando a busca por novas abordagens terapêuticas. Embora as intervenções tradicionais, como psicoterapia e o uso de antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), apresentem eficácia reconhecida, limitações como resposta terapêutica parcial (40–60%) e efeitos adversos relevantes justificam o interesse crescente por alternativas farmacológicas inovadoras (COWEN, 2024).

### **5.2 POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CANNABIS MEDICINAL**

A Cannabis medicinal e seus derivados vêm ganhando destaque científico e clínico. Entre os principais fitocannabinoides, o canabidiol (CBD) tem se mostrado promissor por não possuir os efeitos psicoativos do tetraidrocanabinol (THC), apresentando, assim, melhor tolerabilidade e perfil de segurança em comparação aos compostos psicoativos da planta (COELHO et al., 2024). Do ponto de vista neurobiológico, o CBD atua em múltiplos sistemas de neurotransmissão, modulando os receptores CB1 e CB2 do sistema endocanabinoide, além de interagir com o receptor serotoninérgico 5-HT1A e regular mediadores como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a via mTOR, envolvidos na neuroplasticidade e regulação do humor (YIN; WANG; ZHANG, 2019).

### **5.3 EVIDÊNCIAS PRÉ-CLÍNICAS E CLÍNICAS: CONVERGÊNCIAS E CONTRASTES**

Estudos pré-clínicos fornecem sustentação robusta para o uso do CBD como agente

ansiolítico e antidepressivo. Em modelos animais, o CBD reduziu comportamentos depressivos em testes de natação forçada e atenuou respostas de medo condicionado, sugerindo modulação dos circuitos límbicos e corticais (CAMPOS et al., 2013). Entretanto, os ensaios clínicos em humanos permanecem escassos e metodologicamente heterogêneos. Pesquisas pioneiras, como a de Bergamaschi et al. (2011), relataram redução significativa da ansiedade social após dose única de 600 mg de CBD em voluntários saudáveis. No entanto, revisões sistemáticas recentes apontam amostras pequenas, curta duração de acompanhamento e falta de padronização das formulações como limitações críticas (KITDUMRONGTHUM; TRACHOOTHAM, 2023).

Além disso, a ausência de ensaios randomizados multicêntricos de longo prazo e a presença de vieses de publicação comprometem a extrapolação dos resultados para populações clínicas amplas (DESANTANA, 2023).

#### **5.4 SEGURANÇA, VARIABILIDADE INDIVIDUAL E RISCOS POTENCIAIS**

De modo geral, o CBD apresenta perfil de segurança favorável, sendo os efeitos adversos mais comuns fadiga, diarreia e alterações do apetite, usualmente leves e transitórios (IFFLAND; GROTENHERMEN, 2017). A resposta individual ao tratamento, contudo, varia amplamente conforme dose, tempo de exposição, tipo de transtorno e características farmacogenéticas do paciente, o que reforça a necessidade de titulação gradual e acompanhamento médico especializado (KITDUMRONGTHUM; TRACHOOTHAM, 2023). Por outro lado, o THC apresenta risco aumentado de efeitos neuropsiquiátricos como dependência, psicose e agravamento de sintomas depressivos e ansiosos, especialmente em usuários jovens e com predisposição genética (VOLKOW et al., 2014). Essas diferenças farmacológicas reforçam a importância da distinção entre compostos psicoativos e não psicoativos da *Cannabis sativa*.

#### **5.5 ASPECTOS REGULATÓRIOS E DIRETRIZES CLÍNICAS**

No cenário internacional, as políticas sobre Cannabis medicinal variam amplamente, com alguns países permitindo o uso de canabinoides sob supervisão médica e outros mantendo restrições legais severas.

No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM) autoriza, por meio da Resolução nº 2.113/2014, o uso compassivo do canabidiol exclusivamente em crianças e adolescentes com epilepsia refratária, sob prescrição de neurologistas, neurocirurgiões ou

psiquiatras, com monitoramento rigoroso de eficácia e segurança (BRASIL, 2014). Associações profissionais, como a Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP) e a American Psychiatric Association (APA), mantêm posicionamento prudente e restritivo, enfatizando a falta de evidências clínicas robustas e a necessidade de ensaios randomizados de alta qualidade antes da recomendação formal do uso de canabinoides em transtornos mentais (DAVID; GLICK, 2014).

Em síntese, a análise crítica da literatura revela uma dicotomia entre a consistência dos achados pré-clínicos e a fragilidade das evidências clínicas disponíveis. Enquanto os modelos experimentais sugerem efeitos terapêuticos promissores do CBD, os dados clínicos ainda carecem de padronização, replicação e rigor metodológico. Dessa forma, embora o canabidiol represente uma estratégia terapêutica potencialmente útil no manejo de transtornos ansiosos e depressivos, seu uso clínico deve permanecer criterioso, individualizado e sob rigorosa supervisão médica. O avanço do conhecimento dependerá de ensaios clínicos multicêntricos e controlados, capazes de validar a eficácia, segurança e viabilidade regulatória do CBD como adjuvante na psiquiatria moderna.

## 6 CONCLUSÃO

O uso medicinal da *Cannabis sativa* e de seus derivados, especialmente o canabidiol (CBD), tem recebido crescente atenção científica, social e política nas últimas décadas. Esse avanço no debate público reflete uma busca legítima por alternativas terapêuticas seguras e eficazes, sobretudo em condições clínicas refratárias. No entanto, o entusiasmo em torno da Cannabis medicinal ainda não é plenamente acompanhado por uma base científica consolidada, exigindo prudência e rigor metodológico na interpretação e aplicação dos dados disponíveis.

O CBD apresenta, de fato, um perfil farmacológico promissor, com mínimos efeitos psicotrópicos e potencial terapêutico em diversas condições, como epilepsias refratárias, dor crônica, ansiedade e distúrbios neurodegenerativos. Os estudos clínicos disponíveis sugerem bom perfil de segurança e tolerabilidade, com eventos adversos leves e transitórios. Contudo, esses resultados derivam, em sua maioria, de ensaios clínicos de pequena escala, com amostras limitadas, curto tempo de acompanhamento e heterogeneidade nas formulações e dosagens, o que restringe a generalização dos achados.

É fundamental reconhecer que o potencial terapêutico de uma substância não garante, por si só, sua segurança ou padronização farmacêutica. A ausência de protocolos clínicos amplamente validados e a variabilidade nos métodos de extração, pureza e concentração dos

canabinoides representam desafios importantes para o uso racional e seguro desses compostos.

Do ponto de vista da saúde mental, o uso de derivados da *Cannabis* deve ser conduzido com especial cautela. O THC, principal componente psicoativo, está associado a maior risco de sintomas psicóticos, depressivos e de dependência, especialmente quando o consumo ocorre precocemente na adolescência ou em indivíduos com predisposição genética. Tais fatores de vulnerabilidade devem ser criteriosamente avaliados antes de qualquer prescrição.

A formação médica continuada e a atualização científica constante são indispensáveis para garantir que a prática clínica seja guiada por evidências robustas e recentes, e não por pressões sociais, comerciais ou ideológicas. A compreensão detalhada dos mecanismos de ação, interações medicamentosas e efeitos a longo prazo do CBD e de outros canabinoides é essencial para fundamentar decisões terapêuticas éticas e seguras.

Em síntese, o CBD representa uma promissora oportunidade terapêutica, mas ainda requer validação clínica mais ampla, padronização tecnológica e regulamentação consistente. O avanço da ciência nessa área depende de ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e de longo prazo, capazes de definir eficácia, segurança e aplicabilidade real. O uso medicinal da *Cannabis* deve, portanto, ser pautado pela prudência científica, pela individualização terapêutica e pelo compromisso ético com a segurança do paciente, assegurando que o entusiasmo social não ultrapasse os limites da evidência científica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, S.; ROTH, R. M.; STANCIU, C. N.; BRUNETTE, M. F. The Impact of THC and CBD in Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, v. 12, p. 694394, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.694394>.

ALLAN, G. M. et al. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Can Fam Physician*, v. 64, n. 2, p. e78-e94, 2018.

AMERICAN ADDICTION CENTERS. *Long-term effects of marijuana*. 2025. Disponível em: <https://americanaddictioncenters.org/marijuana-rehab/long-term-effects>.

ANDRADE, M. V.; SOUZA, A. P. R. Extração e purificação de canabinoides: fundamentos físico-químicos e aplicações farmacêuticas. *Revista Brasileira de Farmácia Industrial*, v. 15, n. 2, p. 88–102, 2022.

ARAÚJO, M. Mecanismo de ação dos canabinoides: visão geral. 2023.

BAMBICO, F. R. et al. Endocannabinoids in the treatment of mood disorders: evidence from animal models. *Current Pharmaceutical Design*, v. 15, n. 14, p. 1623–1646, 2009. DOI: 10.2174/138161209788168029.

BERGER, M. et al. Cannabidiol for Treatment-Resistant Anxiety Disorders in Young People: An Open-Label Trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 83, n. 5, p. 21m14130, 2022. DOI: 10.4088/JCP.21m14130. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35921510/>.

BHUNIA, A. K. et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: A comprehensive review. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 933916, 2022. DOI: 10.3389/fphar.2022.933916. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36386183/>.

BIALAS, P.; FITZCHARLES, M. A.; KLOSE, P.; HÄUSER, W. Long-term observational studies with cannabis-based medicines for chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety. *Eur J Pain*, v. 26, n. 6, p. 1221–1233, 2022. DOI: 10.1002/ejp.1957.

BLESSING, E. M.; STEENKAMP, M. M.; MANZANARES, J.; MARMAR, C. R. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*, v. 12, n. 4, p. 825–836, 2015. DOI: 10.1007/s13311-015-0387-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341731/>.

BONN-MILLER, M. O.; BABSON, K. A.; VANDREY, R. Using cannabis to help you sleep: heightened frequency of medical cannabis use among those with PTSD. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 136, p. 162–165, 2014. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2013.12.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24412475/>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão de autorização sanitária para fabricação e comercialização de produtos de Cannabis. Brasília, DF, 2019.

BRASIL. Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução CFM nº 2.113, de 27 de agosto de 2014. Dispõe sobre o uso de canabinoides na prática médica e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2014. Disponível em: [https://www.portalmédico.org.br/resolucoes/CFM/2014/2113\\_2014.pdf](https://www.portalmédico.org.br/resolucoes/CFM/2014/2113_2014.pdf).

CAIRNS, E. A. et al. Medicinal cannabis for psychiatry-related conditions: an overview of current Australian prescribing. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1142680, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1142680.

CAMPOS, A. C. et al. The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 16, n. 6, p. 1407–1419, 2013. DOI: 10.1017/S1461145712001502.

CARILLO-SOUSA, F. et al. The interplay between the endocannabinoid system, epilepsy and cannabinoids. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 23, art. 6079, 2019.

CÁSEDAS, G.; DE YARZA-SANCHO, M.; LÓPEZ, V. Cannabidiol (CBD): A systematic review of clinical and preclinical evidence in the treatment of pain. *Pharmaceuticals (Basel)*, v. 17, n. 11, p. 1438, 2024. DOI: 10.3390/ph17111438. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11597428/>.

CASPI, A. et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, v. 57, n. 10, p. 1117–1127, 2005. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.01.026.

CHEN, J. W.; BORGELT, L. M.; BLACKMER, A. B. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. [S.l.: s.n.], 2019.

COELHO, C. F. et al. The impact of cannabidiol treatment on anxiety disorders: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *Life (Basel)*, v. 14, n. 11, p. 1373, 2024. DOI: 10.3390/life14111373. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11595441/>.

COSTA, J. L. G. P. et al. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 33, n. 4, p. 0–0, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/sjLsV6Qg3S7YtQWnKqwnjWv/?lang=pt>.

COTA, D. The Role of the Endocannabinoid System in the Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity. *Journal of Neuroendocrinology*, v. 20, n. 6, p. 793–801, 2008. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01673.x. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01673.x>.

COWEN, P. J. SSRIs in the treatment of depression: A pharmacological cul-de-sac? *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, v. 66, p. 1–19, 2024. DOI: 10.1007/7854\_2023\_447.

CUNHA, J. M. et al. Chemical and pharmacological properties of cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol: challenges in separation and standardization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 109, n. 7, p. 2071–2080, 2020.

DARKOVSKA-SERAFIMOVSKA, M. et al. Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases. *J Pain Res.*, v. 11, p. 837-842, 2018.

DAVID, A.; GLICK, I. D. Cannabis and mental illness in adolescents: A review. *Adolescent Psychiatry*, v. 4, n. 1, p. 1–12, 2014.

DESANTANA, J. M. Cannabis e canabinoides: nova esperança versus nível de evidências científicas. *Brazilian Journal of Pain*, v. 6, Supl. 2, p. 73–74, 2023.

DEVINSKY, O. et al. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior*, v. 132, p. 108513, 2022. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108513.

ELSOHLY, M. A. et al. Phytochemistry of *Cannabis sativa L.* *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, v. 103, p. 1–36, 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-45541-9\_1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28120229/>.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). *Epidyolex* | *European Medicines Agency*. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy*. Silver Spring, MD: FDA, 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>.

FRIEDRICH, M. J. Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. *JAMA*, v. 317, n. 15, p. 1517, 2017. DOI: 10.1001/jama.2017.3826.

GARCIA, J. B. S.; BARBOSA NETO, J. O. Mecanismos de ação do canabidiol (CBD) e do tetrahydrocannabinol (THC): modulação de receptores CB1, TRPV1, serotonina e adenosina e seus efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 73, n. 1, p. 27–30, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230007-en>.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S. et al. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules*, v. 10, n. 11, p. 1575, 2020b. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom10111575>.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S. et al. Cannabidiol: uma nova alternativa potencial para o tratamento de transtornos psiquiátricos. *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, p. 580289, 2020.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S. et al. Cannabidiol: a potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. *Biomolecules*, v. 10, n. 11, p. 1575, 2020.

GOLUB, V.; REDDY, D. S. Cannabidiol Therapy for Refractory Epilepsy and Seizure Disorders. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1264, p. 93–110, 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-57369-0\_7.

- GRABON, W. et al. CB2 expression in mouse brain: from mapping to regulation in neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, v. 21, n. 1, p. 1–14, 2024. Disponível em: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-024-03202-8>.
- GREER, G. R.; GROB, C. S.; HALBERSTADT, A. L. PTSD symptom reports of patients evaluated for the New Mexico Medical Cannabis Program. *Journal of Psychoactive Drugs*, v. 46, n. 1, p. 73–77, 2014. DOI: 10.1080/02791072.2013.873843. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24830188/>.
- GUTIÉRREZ-ROJAS, L. Efeitos do uso da cannabis no comportamento humano, incluindo cognição, motivação e psicose: uma revisão da literatura. *Revista de Medicina*, v. 123, n. 2, p. 123–130, 2006.
- HASBI, A. et al. Endocannabinoid system and exogenous cannabinoids in the modulation of depression and anxiety. *Brain Sciences*, v. 13, n. 2, p. 325, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/brainsci13020325>.
- HASBI, A.; MADRAS, B. K.; GEORGE, S. R. Endocannabinoid System and Exogenous Cannabinoids in Depression and Anxiety: A Review. *Brain Sciences*, v. 13, n. 2, p. 325, 2023. DOI: 10.3390/brainsci13020325.
- HILL, K. P. et al. Risks and Benefits of Cannabis and Cannabinoids in Psychiatry. *Am J Psychiatry*, v. 179, n. 2, p. 98–109, 2022.
- HO, J. J. Y. et al. Evaluation of potential drug-drug interactions with medical cannabis. *Clinical and Translational Science*, v. 17, n. 5, e13812, 2024. DOI: 10.1111/cts.13812. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38720531/>.
- HUESTIS, M. A. et al. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol.*, v. 17, n. 10, p. 974–989, 2019. DOI: 10.2174/1570159X17666190603171901.
- IFFLAND, K.; GROTENHERMEN, F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 2, n. 1, p. 139–154, 2017. DOI: 10.1089/can.2016.0034.
- INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (IASP). *IASP Position Statement on the Use of Cannabinoids to Treat Pain*. Washington, DC: IASP, 2021.
- JONES, R. T. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol*, v. 42, Supl. 1, p. 58S–63S, 2002.
- JURUENA, M. F. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a resposta ao estresse e a regulação do sistema neuroendócrino. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*, v. 8, n. 48, p. 1–8, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/3bD6ckg5wxpt4hr48xB5XDr/?format=html&lang=pt>.
- KAMINITSKY, C. et al. Adolescent cannabis use, cognition, brain health and educational outcomes: A review of the evidence. *Addictive Behaviors*, v. 105, p. 106295, 2020. DOI: 10.1016/j.addbeh.2020.106295. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335401>.

KITDUMRONGTHUM, S.; TRACHOOTHAM, D. An individuality of response to cannabinoids: Challenges in safety and efficacy of cannabis products. *Molecules*, v. 28, n. 6, p. 2791, 2023. DOI: 10.3390/molecules28062791. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10058560/>.

LE FOLL, B. et al. Cannabis use disorder: from neurobiology to treatment. *Journal of Clinical Investigation*, v. 134, n. 20, e172887, 2024. DOI: 10.1172/JCI172887.

LICHENSTEIN, S. D. THC, CBD, and Anxiety: A review of recent findings on the anxiolytic and anxiogenic effects of cannabis' primary cannabinoids. *Current Addiction Reports*, v. 9, n. 4, p. 473–485, 2022. DOI: 10.1007/s40429-022-00450-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38106452/>.

LIGRESTI, A.; DE PETROCELLIS, L.; DI MARZO, V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. *Physiol Rev*, v. 96, n. 4, p. 1593–1659, 2016.

LINARES, I. M. et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 41, n. 1, p. 9–14, 2019. DOI: 10.1590/1516-4446-2017-0015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30328956/>.

LINGE, R. et al. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology*, v. 103, p. 16–26, 2016. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.017.

LOWIN, T.; STRAUB, R. H. Cannabinoid-based drugs targeting CB1 and TRPV1, the sympathetic nervous system, and arthritis. *Arthritis Res Ther*, v. 17, n. 1, p. 226, 2015.

MANZONI, O. J. Therapeutic potential of cannabidiol polypharmacology in neuropsychiatric disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 241, p. 107–121, 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614724002712>.

MARTÍNEZ, B. L.; GUTIÉRREZ, C. R.; FERNÁNDEZ, J. A. Optimization of supercritical CO<sub>2</sub> extraction for cannabinoids purification in pharmaceutical formulations. *Industrial Crops and Products*, v. 174, p. 114258, 2021.

MATIAS, G. F. S. *Uso de Cannabis para tratamento da dor crônica: uma revisão sistemática*. 2022. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/367782617\\_Uso\\_de\\_Cannabis\\_para\\_tratamento\\_da\\_dor\\_cronica\\_uma\\_revisao\\_sistemica](https://www.researchgate.net/publication/367782617_Uso_de_Cannabis_para_tratamento_da_dor_cronica_uma_revisao_sistemica). Acesso em: 10 out. 2025.

MIOTTO ALVES, L. et al. Uso de compostos canabinóides no tratamento de dores crônicas: uma revisão integrativa da literatura. *Revista Sociedade Científica*, v. 7, n. 1, p. 5030–5046, 2024.

MOHAMMED, S. Y. M. et al. Effectiveness of Cannabidiol to Manage Chronic Pain: A Systematic Review. *Pain Management Nursing*, v. 25, n. 2, p. e76–e86, 2024. DOI: 10.1016/j.pmn.2023.10.002.

NICHOLSON, A. N. et al. Effect of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 24, n. 3, p. 305–313, 2004. DOI: 10.1097/01.jcp.0000125688.05091.8f.

PENG, J. et al. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 130, n. 4, p. 439–456, 2022. DOI: 10.1111/bcpt.13710. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35083862/>. Acesso em: 10 out. 2025.

PINTO, A. H. et al. Análise qualitativo-quantitativa da prospecção tecnológica e científica de *Cannabis sativa* no tratamento de neuropatologias, desordens neuropsiquiátricas e doenças neurodegenerativas. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 2, e5112236990, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i2.36990. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/36990/32708/428598>.

REVISTA FT. O uso medicinal da *Cannabis sativa*: revisão de literatura. *Revista de Saúde / Farmácia*, v. 28, ed. 138, 20 set. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.69849/revistaft/th10249201213>.

RUBINO, T.; ZAMBERLETTI, E.; PAROLARO, D. Adolescent exposure to cannabis as a risk factor for psychiatric disorders. *J Psychopharmacol.*, v. 26, n. 1, p. 177–188, 2012. DOI: 10.1177/0269881111405362.

RUEHLE, S. et al. The endocannabinoid system in anxiety, fear memory and habituation. *Journal of Psychopharmacology*, v. 26, n. 1, p. 23-39, 2012. DOI: 10.1177/0269881111408958. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881111408958>.

RUSSO, E. B. The case for the entourage effect and conventional cannabis synergy in pain, inflammation, and anxiety treatment. *Frontiers in Pharmacology*, v. 10, p. 259, 2019.

RUSSO, E. B. et al. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT<sub>1a</sub> receptors. *Neurochemical Research*, v. 30, n. 8, p. 1037-1043, 2005. DOI: 10.1007/s11064-005-6978-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11064-005-6978-1>.

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? *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 32, Supl. 1, p. S7–S14, 2010.

SALES, A. J. et al. Cannabidiol induces rapid and sustained antidepressant-like effects through increased BDNF signaling and synaptogenesis in the prefrontal cortex. *Molecular Neurobiology*, v. 56, n. 2, p. 1070–1081, 2019. DOI: 10.1007/s12035-018-1143-4.

SALVIATO, B. Z. et al. Female but not male rats show biphasic effects of low doses of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on anxiety: can cannabidiol interfere with these effects? *Neuropharmacology*, v. 196, p. 108684, 2021.

SCIENCEDIRECT. Cannabidiol effects on anxiety and CB1/5-HT1A receptors. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1516444612700570>. Acesso em: 10 out. 2025.

SHANNON, S. et al. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *The Permanente Journal*, v. 23, p. 18–041, 2019. DOI: 10.7812/TPP/18-041. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30624194/>. Acesso em: 10 out. 2025.

SIDERIS, A.; DOAN, L. V. An Overview of Cannabidiol. *Anesth Analg.*, v. 138, n. 1, p. 54–68, 2024.

SILVA, A.; COSTA, B. et al. Mecanismos de ação do canabidiol (CBD) e do tetrahidrocanabinol (THC): modulação de receptores CB1, TRPV1, serotonina e adenosina e seus efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios. *Revista de Cannabis / Sociedade Brasileira de Estudos da Cannabis (SBEC)*, v. 5, n. 2, p. 45–60, 2023.

SOARES-WEISER, K. Uso de maconha na adolescência e risco de esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 25, n. 2, p. 93–98, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/kBPW7vbtBghhbxsQmZ4dwP/?format=html&lang=pt>. Acesso em: [Data de acesso].

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDO DA CANNABIS. *FAQ da Cannabis*. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <https://sbec.med.br/faq/>.

SOUZA, M. R. de; HENRIQUES, A. T.; LIMBERGER, R. P. Regulamentação da cannabis medicinal: uma visão geral dos modelos ao redor do mundo, com ênfase no cenário brasileiro. *J Cannabis Res*, v. 4, p. 33, 2022. DOI: 10.1186/s42238-022-00142-z.

STOREY, D. Growing interest in cannabinoids for PTSD yields mixed results. *The Psychiatrist*, 2024. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/news/growing-interest-in-cannabinoids-for-ptsd-yields-mixed-results>. Acesso em: 10 out. 2025.

TÜRKOĞLU, Ö.; ERTUĞRUL, A. The Role of Cannabis in the Development of Psychosis. *Turk Psikiyatri Derg*, v. 35, n. 3, p. 234–244, 2024.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy*. Silver Spring, MD: FDA, 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>.

VOLKOW, N. D. et al. Adverse health effects of marijuana use. *New England Journal of Medicine*, v. 370, n. 23, p. 2219–2227, 2014. DOI: 10.1056/NEJMra1402309. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4827335/>.

WANG, Y. et al. Pilot study investigates effects of medical cannabis on pain, anxiety, depression, sleep, and quality of life in middle-aged and older adults with chronic pain. *MMJ Outcomes*, v. 1, n. 1, p. 1–9, 2021.

WE CANN ACADEMY. *Efeitos e mecanismos de ação dos canabinoides: uma jornada pela ciência da medicina endocanabinoide*. [S.l.]: We Cann Academy, [s.d.]. Disponível em: <https://wecann.academy/efeitos-e-mecanismos-de-acao-dos-canabinoides-uma-jornada-pela-ciencia-da-medicina-endocanabinoide/>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. Geneva: WHO, 2017.

YIN, A. Q.; WANG, F.; ZHANG, X. Integrating endocannabinoid signaling in the regulation of anxiety and depression. *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 40, n. 3, p. 336–341, 2019. DOI: 10.1038/s41401-018-0051-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6460364/>.

ZANELATI, T. V. et al. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *British Journal of Pharmacology*, v. 159, n. 1, p. 122–128, 2010. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00521.x.

ZHOU, Y. et al. Novel pharmacological targets and treatments for major depressive disorder beyond monoamines: focus on glutamatergic, GABAergic, and neuroinflammatory pathways. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, e1123456, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1123456. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1123456>.

## ANEXO 1 – Artigo Submetido

### ANTI-INFLAMMATORY AND IMMUNOMODULATORY POTENTIAL OF CANNABIDIOL IN RHEUMATOID ARTHRITIS: INTEGRATIVE REVIEW

### POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO E IMUNOMODULADOR DO CANABIDIOL NA ARTRITE REUMATOIDE: REVISÃO INTEGRATIVA

Diego Magalhães Silva<sup>1</sup>, Gabriella Nunes Ferreira<sup>2</sup>, Salvatore Neto Papaccioli<sup>3</sup>, Yasmim Maria V. Coutinho<sup>4</sup>, José Marcos Dantas<sup>5</sup>, Leonardo Vitor Gomes<sup>6</sup>, Flávia Gonçalves Vasconcelos<sup>7</sup>, Sarah Ribeiro Issy<sup>8</sup>, Fabiana Silva Gomes<sup>9</sup>, José Luís Rodrigues Martins<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Undergraduate student. Evangelical University of Goiás, Brazil. ORCID:[0009-0008- 3919-5913](https://orcid.org/0009-0008-3919-5913) . Email: [dmsilvamagalhaes@gmail.com](mailto:dmsilvamagalhaes@gmail.com)

<sup>2</sup> Undergraduate student. Evangelical University of Goiás, Brazil. ORCID:[0009-0009- 1081-5450](https://orcid.org/0009-0009-1081-5450) . E-mail: [gabriellaferrera1931@outlook.com](mailto:gabriellaferrera1931@outlook.com)

<sup>3</sup> Undergraduate student. Evangelical University of Goiás, Brazil. ORCID:[0009-0001- 6814-5252](https://orcid.org/0009-0001-6814-5252) . Email: [papaccioli42@gmail.com](mailto:papaccioli42@gmail.com)

<sup>4</sup> Undergraduate student. Evangelical University of Goiás, Brazil. ORCID:[0009-0001- 0491-0226](https://orcid.org/0009-0001-0491-0226) . Email: [couthoyasmimvieira@gmail.com](mailto:couthoyasmimvieira@gmail.com)

<sup>5</sup> Master's student. Evangelical University of Goiás, Brazil. ORCID: 0000-0003-0883- 8396. Email: [jmarcosdantas@gmail.com](mailto:jmarcosdantas@gmail.com)

<sup>6</sup> Specialist. University of Rio Verde, UNIRV, Brazil. ORCID: 0000-0001-6559-8566. Email: [leonardo.vitor19@gmail.com](mailto:leonardo.vitor19@gmail.com)

<sup>7</sup> Master's degree. Evangelical University of Goiás, Brazil. ORCID:[0000-0003-2370-5954](https://orcid.org/0000-0003-2370-5954) . Email: [flaviavilleneuve@hotmail.com](mailto:flaviavilleneuve@hotmail.com)

<sup>8</sup> Specialist. Goiás Association for Support and Research on Medicinal Cannabis (AGAPE Medicinal), Brazil. ORCID: 0000-0003-4578-8017. Email: [sarahissy@gmail.com](mailto:sarahissy@gmail.com)

<sup>9</sup> Master's student at the Evangelical University of Goiás, Brazil. ORCID: 0009-0005- 9012-7797. Email: [fabianasilvagomes1708@gmail.com](mailto:fabianasilvagomes1708@gmail.com)

<sup>10</sup> Doctor. Evangelical University of Goiás, Brazil. ORCID: [0000-0003-3516-5350](https://orcid.org/0000-0003-3516-5350). Email: [jose.martins@docente.unievangelica.edu.br](mailto:jose.martins@docente.unievangelica.edu.br)

#### RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, autoimune e sistêmica que afeta predominantemente as articulações periféricas, ocasionando dor, rigidez matinal, fadiga e manifestações extra-articulares. A patogênese envolve fatores genéticos, hormonais e imunológicos, com participação de citocinas pró-inflamatórias e mediadores metabólicos. O tratamento convencional inclui a administração de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), glicocorticoides e drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs), sendo o metotrexato a principal escolha. Contudo, esses fármacos apresentam limitações devido aos efeitos adversos e ao uso prolongado. Nesse contexto, os canabinoides, particularmente o canabidiol (CBD), emergem como alternativa terapêutica promissora devido as suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, ansiolíticas e imunomoduladoras, sem os efeitos psicoativos associados ao  $\Delta$ -9-tetra-hidrocanabinol (THC). A literatura demonstra um interesse científico e clínico crescente na utilização de derivados da *Cannabis sativa* L., incluindo medicamentos como o Sativex® e o Epidiolex®, bem como compostos sintéticos, para o tratamento da dor e a regulação do sistema imunológico em doenças inflamatórias como a AR.

**Palavras-chave:** artrite reumatoide; canabidiol;  $\Delta$ -9-tetra-hidrocanabinol.

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune, systemic inflammatory disease that predominantly affects the peripheral joints, causing pain, morning stiffness, fatigue, and extra-articular manifestations. Its pathogenesis involves genetic, hormonal, and immunological factors, with the participation of pro-inflammatory cytokines and metabolic mediators. Conventional treatment includes the administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), with methotrexate being the primary choice. However, these drugs have limitations due to adverse effects and prolonged use. In this context, cannabinoids, particularly cannabidiol (CBD), emerge as a promising therapeutic alternative due to their analgesic, anti-inflammatory, anxiolytic, and immunomodulatory properties, without the psychoactive effects associated with  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol (THC). The literature shows growing scientific and clinical interest in the use of *Cannabis sativa* L. derivatives, including drugs such as Sativex® and Epidiolex®, as well as synthetic compounds, for the treatment of pain and regulation of the immune system in inflammatory diseases such as RA.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis; Cannabidiol;  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol.

## 1. INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that damages the joints, most often affecting the hand, wrist, and ankle in the early stages (Durez et al., 2022). The preferential involvement of peripheral joints is widely documented; however, in more severe cases, an inflammatory process can be observed in the synovial portion of the spinal joint (Oláh et al., 2020; Di Muzio et al., 2023). Additionally, it is recognized as a systemic pathology with extra-articular manifestations and currently affects about 1.0% of the world population (Kim, 2023).

It has an evident autoimmune character and predominantly affects females, with a ratio of three women for every man, a fact explained by the influence of hormonal, environmental, and immunological factors (Loscalzo et al., 2024). The etiology of the disease remains unclear, with possible manifestation in all age groups, although with a Higher prevalence in the fourth and fifth decades of life (Venetsanopoulou et al., 2023). Several molecules have already been identified and play crucial roles in the prevention of RA. Protein targets such as IL-4, IL-10, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), and IL-6, as well as molecular metabolites including prostaglandins (PGs), nitric oxide (NO), reactive oxygen species (ROS), lipoxins (LXs), platelet-activating factor (PAF), and leukotrienes (LTs), have significant implications in the pathophysiology of the innate and adaptive immune response in RA.

Rheumatoid arthritis has been demonstrated to have a strong genetic component, which has been shown to make people up to 60% more susceptible to contracting the condition (Dedmon LE, 2020). At present, pharmacological treatment for this condition is comparable to that of other autoimmune diseases (AIDs). It involves the administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), low-dose glucocorticoids, and disease-modifying antirheumatic drugs

(DMARDs) (Radu e Bungau, 2021)

One of the alternative medications for arthritis has been *Cannabis sativa*, specifically cannabidiol (CBD), which is a phytocannabinoid extracted from the plant. CBD has been demonstrated to be distinct from the psychoactive compound  $\Delta$ -9- tetrahydrocannabinol (THC) in terms of its potency and addictive potential. The anxiolytic and panic-relieving properties of CBD have been shown to mitigate the adverse psychoactive effects of THC, while concurrently potentiating the effects of opioids, which may lead to a reduction in opioid consumption. The following essay will provide a comprehensive overview of the relevant literature on the subject (Aran et al., 2021).

The pharmacodynamics of cannabidiol (CBD) are characterized by their binding to type 2 cannabinoid receptors (CB2), which may aid in regulating the immune system. A correlation has been identified between the endocannabinoid system and the immune system. Conversely, type 1 cannabinoid receptors (CB1) must have their effects blocked by antagonists, such as CB1, when activated, can stimulate the inflammatory response. The following essay will provide a comprehensive overview of the relevant literature on the subject (Roseti et al., 2024).

As mentioned above, RA mainly affects the peripheral joints, and in its acute phase, patients complain of severe pain associated with swelling and morning stiffness in the affected areas. Symptoms may include more sensitive joints, increased local temperature, and joint stiffness after periods of rest. Because it is a systemic disease, many patients also experience significant fatigue, fever, loss of appetite, and weight loss (Scherer; Häupl; Burmester, 2020). Approximately 40% of people with RA may experience symptoms that are not localized in the joints, such as skin, eyes, lungs, heart, kidneys, salivary glands, nerve tissue, bone marrow, and veins. These symptoms can vary depending on severity, with periods of increased disease activity (flare-ups) alternating with periods of relative remission (without pain and swelling) (Bullock et al., 2019).

Among the main characteristics observed in patients with RA are: symmetrical arthritis affecting both sides of the body; morning stiffness responsible for lack of flexibility in the joints during the first hour after waking up; polyarthritis which is evidenced by inflammatory involvement in five or more joints); a preference for small joints, especially the proximal interphalangeal and metacarpophalangeal joints; and rheumatoid nodules that are painful, hardened in consistency, and usually appear in extensor areas, such as palms, elbows, and buttocks (Jahid et al., 2023; Diaz et al., 2023; P Shah e J Trivedi, 2024). Marked edema in the wrist and metacarpophalangeal (MCP) joints are caused by synovial proliferation, and rheumatoid nodules commonly form near the extensor surface of the elbow. They may be attached to the underlying periosteum or remain freely mobile (Conti et al., 2024).

### 1.1. Treatment of arthritis

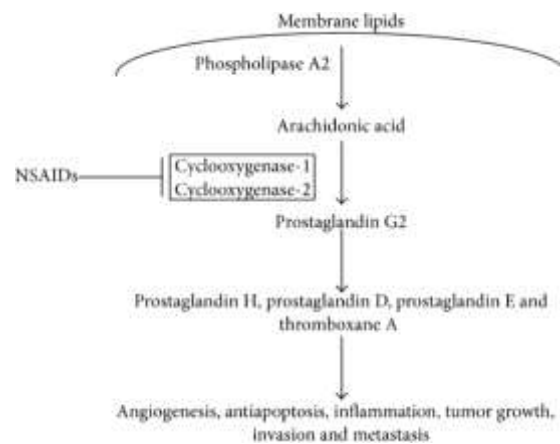
The treatment of arthritis is individualized for each patient, depending on

the severity of the disease, with the main objective being complete remission of the disease to prevent joint damage, functional disability, fatigue, and the development of extra-articular manifestations of RA (Lin; Anzaghe; Schulke, 2020). Among the pharmacological options for the treatment of RA, the most used are DMARDs, glucocorticoids, NSAIDs, and analgesics. Studies show that the drug of choice for RA is DMARDs, especially methotrexate (MTX), along with glucocorticoids, which are used in more severe cases of pain and for a very short period (Bullock et al., 2019).

### 1.2. NSAIDs and analgesics

In the past, these two classes of drugs were the first choice for treatment, but in the long term, they did not perform as expected and, instead, presented high toxicity to the cardiovascular and gastrointestinal systems. However, they were effective in reducing pain in the case of analgesics and in reducing pain and stiffness in the case of NSAIDs (Figure 1). Over the years, they have been replaced by DMARDs and are currently used only as adjuvant therapy for a short period of time (Lopes, 2019).

Figure 1 – Mechanism of action of NSAIDs



Source: (ResearchGate 2024).

### 1.3. Glucocorticoid

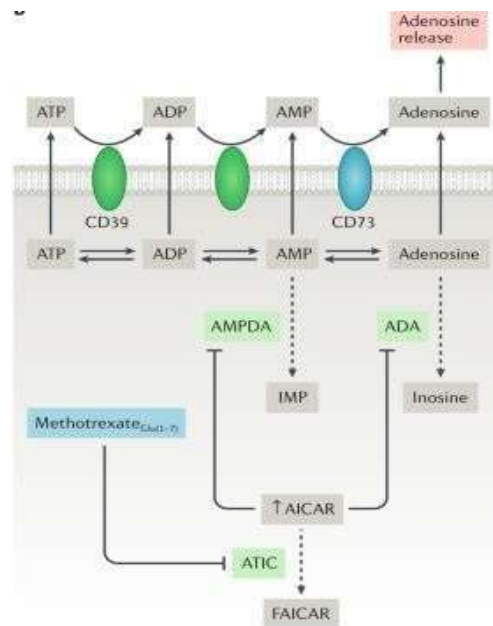
This class of medication is widely utilised for the management of pain, swelling, and stiffness; however, it has been demonstrated to have no impact on the long-term progression of the disease. However, it is important to note that these medications can have various adverse effects, including bone thinning, weight gain, immunosuppression, diabetes, and fluid retention. Therefore, their use is recommended for a limited duration, always in conjunction with DMARDs (Lopes, 2019). The most recommended approach is intra-articular, a technique that can be employed at any stage of treatment, particularly in patients with minimal joint limitations and during acute episodes of RA. Consequently, patients

using glucocorticoids are advised to cease their use abruptly. It is imperative to note that the process of weaning should be executed in a gradual manner, with the objective of averting hypothalamic-pituitary-adrenal axis insufficiency (Bullock et al., 2019).

#### 1.4. DMARDs

As previously stated, methotrexate (MTX) is currently regarded as the primary treatment for rheumatoid arthritis (RA). It is widely regarded as the primary treatment option for RA. It is a folic acid analog that competitively inhibits the binding of dihydrofolic acid to the enzyme that converts dihydrofolic acid to folinic acid, resulting in the inhibition of polyamine and amino acid production (Figure 2) (Lopes, 2019). Glucocorticoids are recommended at the commencement of treatment due to their rapid anti-inflammatory effect, as methotrexate (MTX) has a slow mechanism that will take 4 to 8 weeks to initiate remission of rheumatoid arthritis (RA). Frequently, treatment with methotrexate (MTX) is discontinued due to its adverse effects, which include, but are not limited to, nausea, alopecia, stomatitis, diarrhea, fatigue, hepatotoxicity, and bone marrow deterioration (Lin; Anzaghe; Schulke, 2020). In order to mitigate the occurrence of adverse effects, folic acid is administered orally on the morning following the ingestion of the medication. However, with the recent discovery of biological DMARDs, Anti-TNF- $\alpha$  is the most widely used of this new class. The combination of biological DMARDs is frequently employed due to their enhanced therapeutic efficacy in comparison to monotherapy (Plasencia-Rodríguez et al., 2024; Depech; Laborne e Hilliquin, 2023; Fraenkel et al., 2021; Furer e Elkayam, 2023).

Figure 2 - Methotrexate regulates essential biochemical reactions.



Source: (Cronstein & Aune 2020).

### 1.5. Rheumatoid factor

Rheumatoid factor (RF) is the primary antibody linked to rheumatoid arthritis (Timari et al., 2023). It is important to note that RF is a class of immunoglobulin capable of binding to a subset of IgG, playing a key role in the pathogenesis of RA, making its presence conducive to diagnosis (Van Delft & Huizinga, 2020; Nicolo et al., 2020). The classification of RF is dependent upon the isotype, with the IgM category being the most prevalent in serological analysis. However, it has been demonstrated that RF does not initiate the inflammatory process of the disease; rather, it perpetuates and amplifies the process (Nicolo et al., 2020). This phenomenon can be attributed to the capacity of an antigenic stimulus to instigate the emergence of atypical IgG, consequently leading to the formation of RF (Su et al., 2020; Mergaert et al., 2022; Amjadi et al., 2023; Titi et al., 2025).

In principle, RF is widely used to differentiate RA from other chronic arthritides, as it is found in 60% to 80% of RA cases, usually in high titers (Sobhy et al., 2022). It is important to note that other diseases, including but not limited to systemic lupus erythematosus (SLE), Sjögren's syndrome, chronic active hepatitis, leprosy, and certain parasitic infections, have been observed to yield positive results and low titers for this antibody (Cruz et al., 2023; Cheng et al., 2020).

### 1.6. History of cannabis

In 2737 BC, the first reports of the use of marijuana for medicinal purposes appeared, mainly in China, by Emperor Shen Nieng, who prescribed this tea for various diseases, such as gout, rheumatism, and memory problems. With the growing popularity of marijuana, it spread throughout Asia, the Middle East, and the East Coast of Africa, where it was used for all kinds of ailments, from earaches to labor pains, and the adverse effects of excessive use were impotence, blindness, and demonic apparitions (hallucinations) (Pisanti; Bifulco, 2019). In the 70s AD, according to the work *Materia Medica* by the Greco-Roman Pedanius Dioscorides, used as the main source of information on medicines, with more than a thousand substances described, marijuana was the most effective for joint pain and inflammation (Sousa; Costa, N; Costa, 2021).

In 1808, cannabis spread to Brazil thanks to African slaves brought from the colonies, becoming common among indigenous people and, later, among white people, and even queens became accustomed to drinking cannabis tea (Carlini; Rodrigues; Galduróz, 2005).

In 1839, with the presentation of William O'Shaughnessy's thesis, the plant arrived in England and began to be studied. Through William's observations, he was able to record some of the effects of marijuana, such as euphoric happiness, increased appetite, and other feelings of well-being. Soon, its therapeutic use began to be noticed, which led to animal testing to observe its effects. After these observations, it was noted that the plant did not present a risk of toxicity, and so tests were carried out on humans. In some of the cases described, the doctor identified Cannabis as an important alternative for

seizures in children, and as the main analgesic for pain relief in some diseases such as cholera, rabies, tetanus, and rheumatism (Ryan et al., 2021; Laaboudi et al., 2024).

Even without knowledge of the cannabinoid system, the benefits that this plant could offer for numerous treatments were observed. According to Birch, in 1889, the world saw the application of *Cannabis sativa* for the treatment of opium addiction, acting as an antiemetic, becoming an established medicine in the US and Europe (Ruiz et al., 2022).

Between 1924 and 1981, it became known worldwide that marijuana use was a great evil associated with opium use. Then, researcher Dr. Raphael Mechoulam managed to isolate CBD and THC, and from this discovery, CBD became widely used for its benefits in controlling seizures (Sousa; Costa; Costa, 2021).

In the 2000s, several studies focused on the endocannabinoid system, defined as cannabinoids produced by the human body itself. The endocannabinoids identified were anandamide (AEA), 2-arachidonoylglycerol (2-AG), as well as the discovery of CB1 and CB2 receptors and their enzymes. After several investigations into its clinical potential, promising results were observed in several areas, such as the central nervous system (CNS) and the immune system (Gallego-Landin et al., 2021; Piomelli e Tagne, 2021; Simankowicz e Stępniewska, 2025).

Since the early 2000s, there has been a growing medicinal use of CBD, and several clinical reports have been published with significant improvements in pathologies. The story of Charlotte Figi, a 5-year-old girl with Dravet syndrome, who started therapy with the phytocannabinoid and saw a great improvement in her epilepsy, as well as that of Anny Fisher, a 5-year-old girl with CDKL5 syndrome, who also had a successful case in controlling her seizures with the use of CBD, where she was the first patient to obtain the drug in court, showing this alternative way of combating seizures. The widespread dissemination of these results mobilized neuroscientists to discuss the reclassification of CBD and the regulation of *Cannabis sativa* by ANVISA (Sousa; Costa, N; Costa, 2021).

In 2015, Judge Marcelo Rebello Pinheiro ordered ANVISA to remove THC, a substance found in marijuana, from the list of prohibited substances in Brazil. Therefore, although the importation of medicines containing CBD and THC was provisional, their purchase was permitted. In 2016, congressmen overturned the governor's veto on CBD, making the Federal District the first state to guarantee phytocannabinoids to SUS patients (Sousa; Costa, N; Costa, 2021).

*Cannabis* belongs to the Cannabaceae family, genus *Cannabis*, and has three species: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, and *Cannabis ruderalis*. *Cannabis sativa* originates from tropical regions such as Mexico, Thailand, and Colombia and is known for its tall plants with long, narrow leaves. It has a high concentration of THC, resulting in a stimulating effect that is predominantly found in the female plant (Lapierre; Monthony e Torkamaneh, 2023; Ren et al.,

2021).

*Cannabis indica* is native to mountainous regions such as Afghanistan, India, and Pakistan and has the characteristics of a short, compact plant with broad, dense leaves. It is known for its relaxing effects and has a high concentration of CBD (Murovec et al., 2022).

*Cannabis ruderalis*, native to cold regions such as Russia, where it was discovered, is the least known of the three and is characterized by its compact size, small leaves, and flowering regardless of photoperiod (Table 1) (Lapierre; Monthony e Torkamaneh, 2023).

Table 1: Botanical and chemical characteristics of *Cannabis* species

Species	Origin	Habitat	Morphology	Cannabinoid concentration
<b><i>Cannabis sativa</i></b>	Central Asia, Mexico, Thailand, and Colombia	Temperate and tropical regions	Tall, slender plant with long, narrow, sparsely densely packed leaves	High concentration of THC
<b><i>Cannabis indica</i></b>	Afghanistan, India, and Pakistan	Mountainous regions	Short, compact plant with broad, dense leaves	High concentration of CBD
<b><i>Cannabis ruderalis</i></b>	Russia	Cold regions	Smaller, compact plant, wild-growing and fast flowering	Similar concentrations of THC and CBD

Source: (Author, 2025).

### 1.7. Cannabinoids

CBD is a phytocannabinoid extracted from the *Cannabis sativa L.* plant, as is THC, and has been investigated as a therapeutic alternative for the treatment of arthritis. Commercially, it can be found in formulations such as Sativex®, which consists of an equimolar mixture of THC and CBD obtained from plant extracts, and Epidiolex®, a medicine based on isolated CBD.

Table 2 – Main characteristics of cannabinoid-based drugs

Compound/Drug	Origin	Composition	Proposed therapeutic indication	Commercial form
<b>CBD (Cannabidiol)</b>	Phytocannabinoid from <i>Cannabis sativa L.</i>	Isolate	Alternative for arthritis, refractory epilepsy, neurological and	Epidiolex® (isolate)

			inflammatory disorders	
<b>THC (Tetrahydrocannabinol)</b>	Phytocannabinoid from <i>Cannabis sativa L.</i>	Isolated or in combination	Chronic pain, spasticity, nausea, and chemotherapy-induced vomiting	Present in combination formulations such as Sativex®
<b>Sativex®</b>	<i>Cannabis sativa L.</i> extract	Equimolar mixture of THC and CBD	Spasticity in multiple sclerosis, chronic pain, and under investigation for arthritis	Oromucosal spray
<b>Epidiolex®</b>	Derived from <i>Cannabis sativa L.</i>	CBD isolate	Refractory epilepsy (Lennox-Gastaut and Dravet syndromes); in a study for inflammatory diseases at	Oral solution

Source: (Author, 2025).

The physiological processes associated with cannabinoids primarily occur within the hepatic system, wherein they undergo metabolic transformation into active metabolites that exhibit a comparable degree of activity to that of the original substance. Alternatively, these processes may result in the formation of inactive metabolites that lack the capacity to sustain the same level of activity as the original substance. The following essay will provide a comprehensive overview of the relevant literature on the subject (Marinho; Silva, 2023).

Cannabinoid receptors are classified as G protein-coupled receptors. The CB1 gene, which is encoded by the CNR1 gene and predominantly located in the central nervous system, where they are detected in glutamatergic, GABAergic, serotonergic, noradrenergic, and cholinergic neurons. This receptor plays a key role in regulating critical neurobiological processes, including learning, memory, mood, sleep, pain, and appetite (Sousa & Fernandes, 2024).

The CB2 receptor, on the other hand, is encoded by the CNR2 gene and its predominantly located in peripheral tissues, especially in the immune system and hematopoietic cells, but have also been identified in specific regions of the central nervous system, mainly in pathological conditions. CBD acts as a negative allosteric modulator of CB2 receptors, which means that it can alter the receptor's response to its endogenous ligands without necessarily activating it directly. This modulation can result in the regulation of inflammatory and neurodegenerative processes, making CBD a promising candidate for the

treatment of diseases such as multiple sclerosis, Alzheimer's, and other neuroinflammatory conditions. In addition, the activation of CB2 receptors is not associated with psychoactive effects, which increases the safety of CBD's therapeutic use (Hakami e Alshehri, 2025; Tomaszewska-Zaremba; Gajewska e Misztal, 2025).

The two receptors show approximately 44% homology at the protein level. Furthermore, their binding sites have a superimposable three-dimensional structure, which allows agonists to cross-bind to each receptor (Sousa & Fernandes, 2024).

CBD, however, does not bind directly to CB1 with high affinity, but acts as a negative allosteric modulator, reducing the effectiveness of ligands such as THC and thus attenuating their psychoactive effects. CBD also acts as an allosteric modulator, but with a focus on regulating inflammatory and immune processes (Mujahid et al., 2025). This distinction is crucial, as it allows CBD to exert therapeutic effects such as anti-inflammatory, neuroprotective, and immunomodulatory action without causing cognitive or behavioral changes, making it a promising alternative for the treatment of various clinical conditions without the adverse effects associated with THC use (Valentino e Volkow, 2024; Schouten et al., 2024).

CBD can reduce the adverse cognitive-behavioral effects of THC on CB1, as it acts as an antagonist of CB1 and CB2 receptors (Schouten et al., 2024). In addition, it has anxiolytic, analgesic, and antiemetic properties, mechanisms that are mediated by binding to serotonergic receptors, especially 5HT<sub>1A</sub> (Pacher, Kogan, Mechoulam, 2020). Given the growing scientific and clinical interest in the therapeutic effects of cannabinoids, especially CBD and THC, it is essential to understand their applications and impacts in the treatment of various health conditions. Table 3 presents an overview of the diseases and effects associated with CBD and THC. This information reinforces the potential of CBD and THC as promising pharmacological alternatives, especially in contexts where conventional treatments have limitations or significant adverse effects (Marinho; Silva, 2023).

Table 3 - Diseases and effects associated with CBD and THC

Category	CBD	THC
<b>Diseases in which it aids treatment</b>	Epilepsy; Anxiety disorders; Parkinson's disease; Chronic pain; Schizophrenia; Migraine; Arthritis; Sleep disorders; Bipolar disorder.	Muscle spasticity; Glaucoma; HIV; Dystonia; Cachexia; Fibromyalgia; Autism; Neuropathic pain; Cerebral palsy
<b>Effects</b>	Antioxidant; Muscle relaxant; Anxiolytic; Antipsychotic; Neuroprotective; Anti-inflammatory; Antiepileptic.	Cardiac tachycardia; Sedation; Anxiety; Hallucinogenic; Chemical dependency; Euphoria; Conjunctival hyperemia

Source: (Author, 2025).

## 1.8. Synthetic Cannabinoids

Nabilone (Cesamet® or Canemes®), a synthetic analogue of THC, has been approved in selected countries for the treatment of intractable nausea and vomiting in cancer patients (Häuser et al., 2023). Dronabinol (Marinol® or Syndros®), a synthetic THC, has been approved for similar therapeutic use in some countries (Häuser et al., 2023). Levonantradol, a potent synthetic THC, is currently available only for research purposes and not as a licensed therapeutic drug in any country.

Anandamide (AEA) is an amphipathic molecule that plays a significant role in neurophysiological functions due to its endogenous agonist effect on CB1 and CB2 receptors. Some studies have shown that AEA can act independently of receptors, potentially through its interaction with phospholipids (Guerra, 2019).

As documented in the literature, the synthesis of the AEA molecule is initiated by the N-arachidonoylation of a constituent of the phospholipid bilayer, phosphatidylethanolamine, resulting in the formation of N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine (NAPE). This product is formed from the activity of the enzyme N-acyl transferase, followed by the hydrolysis of NAPE by another enzyme called selective phospholipase D. This process gives rise to N-arachidonylethanolamine (anandamide) (Guerra, 2019). AEA has been shown to play a significant role in both the central nervous system (CNS) and peripheral activities over several years. This capacity of AEA requires the presence of numerous receptors, which interact with the CB1, CB2, vanilloid transient potential receptor-1 (TRPV1), G-coupled receptors 55 (GPR55) and 119 (GPR119), and peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) (Guerra, 2019). The pharmacological effects of AEA and THC are highly analogous; however, AEA has reduced in vivo efficacy when compared to THC.

This discrepancy can be attributed to the rapid enzymatic degradation of AEA (Maccarrone et al., 2023). In view of the above, this study aims to conduct an integrative review of the use of cannabidiol in the treatment of rheumatoid arthritis. In this regard, the research will focus on the mechanisms of action of cannabidiol in the endocannabinoid system, its comparison with conventional therapies, and a discussion of the consistency of the available evidence. The objective is to identify gaps and starting points for future investigations.

## 2. METHODOLOGY

This study was conducted as an integrative literature review, with a methodological approach that allows for the collection, critical evaluation, and synthesis of evidence from different research designs, enabling a comprehensive and multifaceted view of the use of cannabidiol (CBD) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). This selection is particularly appropriate in emerging areas, where the scarcity of consolidated clinical trials is notorious, but the abundance of preclinical, observational studies, and secondary reviews is evident (Peters et al., 2021; Pollock et al., 2024).

## SEARCH STRATEGY

The search strategy was carefully adjusted to meet the specific requirements of each database (PubMed®, Scopus™, Web of Science™, LILACS, Science Direct, and Google Scholar), including adaptations in quotation marks and the use of terms in the plural and singular to ensure comprehensive results.

The Boolean operator “OR” was used to group the synonyms of each term, and the blocks were connected by the operator “AND,” composing the final search strategy. The Boolean operator “OR” was used to group synonyms for each term, and the blocks were connected by the operator “AND,” composing the final search strategy. The keywords were organized into three main blocks related to the following guiding terms: “rheumatoid arthritis,” “cannabidiol,” and “treatment/therapy,” as shown in Table 4.

Table 4: Keywords included in the electronic search strategy

<b>Blocks</b>	<b>Keywords used</b>
<b>#1 Disease</b> reumatoide"	"rheumatoid arthritis" OR "RA" OR "artrite"
<b>#2 Intervention</b>	"cannabidiol" OR "CBD" OR "cannabinoids" OR "canabinoides" OR "cannabis" OR "medical cannabis"
<b>#3 Treatment/Approach</b>	"treatment" OR "therapy" OR "therapeutics" OR "intervention" OR "pharmacological treatment"
<b>Search String</b>	(#1) AND (#2) AND (#3)

Source: Authors (2025).

## ELIGIBILITY CRITERIA

This integrative review considered relevant studies that addressed the effects, mechanisms of action, and potential benefits of cannabidiol (CBD) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), published between 2019 and 2025. Studies that met at least one of the previously defined exclusion criteria were

excluded. The eligible studies were checked to confirm whether the evidence is valid or if any retractions were recorded using the Scite tool (<https://scite.ai>) (M. B. Costa et al., 2024; Ribeiro et al., 2024). This tool is used to verify the validity of the evidence and identify any retractions, improving the accuracy and reliability of the analysis (Nicholson et al., 2021; Pérez-Neri et al., 2022). Therefore, to be considered eligible, articles had to meet all of the following inclusion criteria:

#### **THE INCLUSION CRITERIA WERE AS FOLLOWS:**

(i1) published between 2019 and 2025; (i2) in English or Portuguese, with full text available; (i3) directly addressing the use of CBD in rheumatoid arthritis, whether in preclinical models, clinical trials, observational studies, or secondary reviews; (i4) published in peer-reviewed journals.

#### **THE FOLLOWING ITEMS WERE EXCLUDED:**

(e1) duplicate articles; (e2) editorials, comments, letters to the editor, conference abstracts, and isolated case reports; (e3) publications not directly related to the topic or without access to the full text; (e4) studies that have been retracted.

#### **SELECTION PROCESS**

The process followed PRISMA 2020 in four phases: identification of records in the selected databases; removal of duplicates; screening by title and abstract; and full-text reading to apply eligibility criteria. Eleven studies addressing rheumatoid arthritis and evaluating the anti-inflammatory effects of cannabidiol (alone or in cannabinoid formulations) were included in the summary of results. Although several other articles were located and cited throughout the manuscript, only these eleven formed the analytical basis of the review and were considered in the qualitative synthesis of the findings. The selection and extraction were conducted carefully by two reviewers, with disagreements resolved by consensus.

#### **4. RESULTS**

This integrative review analyzed 11 studies that investigated the therapeutic potential of cannabidiol (CBD) and other phytocannabinoids in the management of rheumatoid arthritis (RA). The synthesis of the results was organized into three main areas: preclinical studies, clinical evidence, and literature reviews. The experimental results demonstrated anti-inflammatory and immunomodulatory effects of CBD. In a murine model of collagen-induced arthritis, Maayah et al. (2020) observed a significant reduction in joint inflammation, oxidative stress, and bone erosion.

Similar results were described by Aswad et al. (2025), who used a CBD-rich extract (CBD-X), demonstrating a reduction in IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ , inhibition of the NF- $\kappa$ B/Akt pathways, and promotion of a pro-resolution phenotype in macrophages. In synovial fibroblasts from RA patients, Lowin et

al. (2020) reported selective apoptosis of activated cells and decreased IL-6, IL-8, and MMP-3, mechanisms mediated by TRPA1. In addition, Grogan et al. (2023) identified synergistic effects of the combination of CBD + cannabichromene (CBC), with positive modulation of the profile of serum cytokines. Together, these findings support the biological plausibility of CBD as an agent capable of attenuating inflammation and preserving joint integrity. Publications involving humans, although limited, suggest symptomatic benefits of CBD in pain management and quality of life.

Schubert et al. (2023), in an observational study with Australian patients with chronic pain, including cases of RA, reported significant improvement in pain and overall well-being scores, with predominantly mild adverse events such as drowsiness and dry mouth. Similarly, Frane et al. (2022) found that 83% of patients with arthritis who used CBD experienced pain relief, and 60% reduced or discontinued the use of NSAIDs and opioids. Despite the heterogeneity in formulations and dosages, these studies reinforce the adjuvant potential of CBD in the treatment of RA. Critical reviews have highlighted both the promise and limitations of the current evidence.

Fitzcharles, Clauw, and Häuser (2023) pointed out the scarcity of randomized clinical trials evaluating CBD specifically in RA, despite robust preclinical data. Mujahid et al. (2025) highlighted CBD's ability to modulate immune cells, with an increase in IL-10 and a reduction in TNF- $\alpha$  and IL-6, confirming its potential immunomodulatory potential.

Britch and Craft (2023) analyzed the role of minor phytocannabinoids, highlighting methodological heterogeneity but reinforcing the safety and clinical relevance of CBD as an adjuvant. Although not the main focus, some included studies explored phytocannabinoids other than CBD. Lowin et al. (2022) reported anti-inflammatory properties of cannabigerol (CBG) in synovial fibroblasts from RA patients. Vanegas et al. (2024), evaluating  $\Delta$ 8-THC in a murine model of collagen-induced arthritis, observed a reduction in inflammation, edema, and bone erosion, with results comparable to dexamethasone. These findings broaden the perspective that multicomponent formulations may enhance therapeutic effects in the management of RA.

#### **4. DISCUSSION**

The results of this integrative review demonstrate that cannabidiol (CBD) has consistent anti-inflammatory and immunomodulatory effects in preclinical models of rheumatoid arthritis (RA). Experimental studies have identified relevant mechanisms of action, including the induction of selective apoptosis in activated synovial fibroblasts, the modulation of pro-inflammatory pathways mediated by NF- $\kappa$ B/Akt, and the reduction of cytokines such as IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  (Maayah et al. 2020; Lowin et al. 2020; Aswad et al. 2025).

These findings reinforce the biological plausibility that CBD may act on central cellular and molecular targets of RA pathogenesis, contributing not only to the reduction of inflammation but also to the preservation of joint integrity. In animal models, CBD has been shown to reduce oxidative stress and prevent structural damage, characteristics that position it as a promising adjuvant candidate. However, when transposed to the clinical setting, the findings remain limited. Observational studies suggest that CBD may reduce pain, improve quality of life, and decrease the use of analgesics, NSAIDs, and opioids (Schubert et al. 2023; Frane et al. 2022).

Despite this, the heterogeneity in formulations, dosages, and routes of administration, associated with the absence of randomized controlled clinical trials, prevents the generalization of results. Thus, it is still premature to consider CBD as a consolidated intervention for the management of RA. The reviews analyzed complement this overview. Fitzcharles, Clauw, and Häuser (2023) highlight the scarcity of rigorous clinical trials that directly evaluate CBD in RA, while Mujahid et al. (2025) point out that preclinical data support a robust immunomodulatory profile, with an increase in IL-10 and a reduction in TNF- $\alpha$  and IL-6.

Britch and Craft (2023), in turn, emphasize the methodological heterogeneity and the consequent difficulty in formulating standardized clinical recommendations, even though they recognize the safety and therapeutic potential of CBD. Another emerging aspect is the investigation of phytocannabinoids beyond CBD. Recent evidence suggests that compounds such as cannabichromene (CBC), cannabigerol (CBG), and  $\Delta$ 8-THC may have synergistic or complementary effects. Grogan et al. (2023) observed that the combination of CBD + CBC potentiated inflammatory reduction in murine models.

Lowin et al. (2022) identified anti-inflammatory properties of CBG in human synovial fibroblasts, while Vanegas et al. (2024) reported that  $\Delta$ 8-THC reduced inflammation and bone erosion in an experimental model of arthritis, with efficacy comparable to dexamethasone. These findings broaden the debate on the usefulness of multicomponent formulations in the management of RA, although they still lack clinical validation. Despite advances, critical gaps remain in literature. The absence of randomized, multicenter, long-term clinical trials compromises the consolidation of clinical evidence.

The lack of standardization in formulations, concentrations, and dosage regimen hinders the comparability of results and prevents the definition of consistent therapeutic

protocols. Most clinical studies evaluated only self-reported outcomes, without including laboratory markers, imaging tests, or validated disease activity scores. Long-term safety also remains uncertain, especially in patients on polypharmacy with DMARDs and biologics, a frequent context in the treatment of RA.

In summary, although preclinical results are promising and initial clinical data indicate symptomatic benefits, the use of CBD in rheumatoid arthritis should still be considered exploratory. Significant advances will depend on the conduct of high-quality clinical trials, the standardization of formulations, and the development of studies that integrate clinical and laboratory biomarkers, in addition to the systematic investigation of synergies between different phytocannabinoids.

## 5. CONCLUSION

Cannabidiol is emerging as a promising therapeutic alternative for rheumatoid arthritis, particularly in pain control, inflammation reduction, and quality of life improvement. However, the available evidence is still incipient and does not allow for its adoption as a substitute for conventional pharmacological therapies. To date, CBD should only be considered as an adjunctive resource, under medical supervision and within individualized protocols. The consolidation of its clinical use depends on the conduct of randomized, multicenter, long-term clinical trials capable of establishing clear parameters of efficacy, safety, and dosage standardization. Overcoming these gaps is essential to transform CBD into an effective and widely recommended therapeutic tool in the management of rheumatoid arthritis.

## 6. REFERENCES

Aswad M, Pechkovsky A, Ghanayiem N, Hamza H, Louria-Hayon I 2025. High CBD Extract (CBD-X) Modulates Inflammation and Immune Cell Activity in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology* 16 (julho): 1599109. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1599109>.

Britch SC, Craft RM 2023. Cannabidiol and Delta-9-Tetrahydrocannabinol Interactions in Male and Female Rats With Persistent Inflammatory Pain. *The Journal of Pain* 24 (1): 98–111. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.09.002>.

Cheng YT, Cheng JS, Lin CH, Chen TH, Lee KC, Chang ML 2020. Rheumatoid Factor and Immunoglobulin M Mark Hepatitis C-Associated Mixed Cryoglobulinaemia: An 8-Year Prospective Study. *Clinical Microbiology and Infection* 26 (3): 366–72. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.06.018>.

Cruz VA, De Albuquerque CP, Guimarães MFBR, Dionello CF, Ribeiro SLE, Souza VA, Gomes CM, Mota LMH 2023. New Insights at the Interface between Leprosy and Immune-Mediated

Rheumatic Diseases. *Frontiers in Medicine* 10 (setembro): 1239775. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1239775>.

Delpech C, Laborne FX, Hilliquin P 2022. Comparison of Biological Agent Monotherapy and Associations Including Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis: Literature Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of Clinical Medicine* 12 (1): 286.

Furer V, Elkayam O 2023. Dual biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rambam Maimonides Med J* 14(2):e0007.

Di Muzio C, Conforti A, Bruno F, Currado D, Berardicurti O, Navarini L, Pavlych V, Cola ID, Biaggi B, Barile A, Masciocchi C, Cipriani P, Giacomelli R, Ruscitti P 2023. The assessment of atlantoaxial joint involvement in patients with rheumatoid arthritis, results from an observational real-life study. *Sci Rep* 13(1):20146.

Durez P, Westhovens R, Baeke F, Elbez Y, Robert S, Ahmad HA 2022. Identification of Poor Prognostic Joint Locations in an Early Rheumatoid Arthritis Cohort at Risk of Rapidly Progressing Disease: A Post-Hoc Analysis of the Phase III AGREE Study. *BMC Rheumatology* 6 (1): 24.

Fitzcharles, MA, Clauw DJ, Häuser W 2023. Cautious Hope for Cannabidiol ( CBD ) in Rheumatology Care. *Arthritis Care & Research* 75 (6): 1371–75. <https://doi.org/10.1002/acr.24176>.

Frane N, Stapleton E, Iturriaga C, Ganz M, Rasquinha V, Duarte R 2022. Cannabidiol as a Treatment for Arthritis and Joint Pain: An Exploratory Cross-Sectional Study. *Journal of Cannabis Research* 4 (1): 47.

Gallego-Landin I, García-Baos A, Castro-Zavala A, Valverde O 2021. Reviewing the Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Depression. *Frontiers in Pharmacology* 12 (dezembro): 762738.

Geng Q, Xu J, Cao X, Wang Z, Jiao Y, Diao W, Wang X, Wang Z, Zhang M, Zhao L, Yang L, Deng T, Fan B, Xu Y, Jia L, Xiao C 2024. PPAR $\gamma$ -Mediated Autophagy Activation Alleviates Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Autoimmunity* 146 (junho): 103214.

Grogan G, Stephens K, Chou J, Timko MP, Cottler P, George BRD 2023. The Mechanism of Cannabichromene and Cannabidiol Alone Versus in Combination in the Alleviation of Arthritis- Related Inflammation. *Annals of Plastic Surgery* 90 (6S): S408–15.

Hakami, AY, Alshehri FS 2025. Therapeutic Potential of Cannabinoids in Neurological Conditions: A Systematic Review of Clinical Trials. *Frontiers in Pharmacology* 16 (fevereiro): 1521792.

Hourfane S, Mechqoq H, Bekkali AY, Rocha JM, Aouad NE 2023. A Comprehensive Review on Cannabis Sativa Ethnobotany, Phytochemistry, Molecular Docking and Biological Activities *Plants*.

Jahid M, Khan KU, Rehan-Ul-Haq, Ahmed RS 2023. Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. *Mediterranean Journal of Rheumatology* 34 (3): 284.

Kumar D, Pandey S, Shivhare B, Bala M, Kumar M, Kumar P, Gupta J 2025. Natural Polysaccharide-Based Nanodrug Delivery Systems for Targeted Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Review. *International Journal of Biological Macromolecules* 310 (maio): 143408.

Laaboudi FZ, Rejdali M, Amhamdi H, Salhi A, Elyoussfi A, Ahari MH 2024. In the Weeds: A Comprehensive Review of Cannabis; Its Chemical Complexity, Biosynthesis, and Healing Abilities. *Toxicology Reports* 13 (dezembro): 101685.

Lapierre E, Monthony AS, Torkamaneh D 2023. Genomics-Based Taxonomy to Clarify Cannabis Classification. *Genome* 66 (8): 202–11.

Lowin T, Tigges-Perez MS, Constant E, Pongratz G 2023. Anti-Inflammatory Effects of Cannabigerol in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts and Peripheral Blood Mononuclear Cell Cultures Are Partly Mediated by TRPA1. *International Journal of Molecular Sciences* 24 (1): 855.

Lowin T, Tingting R, Zurmahr J, Classen T, Schneider M, Pongratz G 2020. Cannabidiol (CBD): A Killer for Inflammatory Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. *Cell Death & Disease* 11 (8): 714.

Maayah ZH, Takahara S, Ferdaoussi M, Dyck JRB 2020. The Molecular Mechanisms That Underpin the Biological Benefits of Full-Spectrum Cannabis Extract in the Treatment of Neuropathic Pain and Inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1866 (7): 165771.

Maccarrone M, Marzo VD, Gertsch J, Grether U, Howlett AC, Hua T, Makriyannis A, Piomelli D, Ueda N, Stelt MVD 2023. Goods and Bads of the Endocannabinoid System as a Therapeutic Target: Lessons Learned after 30 Years. *Pharmacological Reviews* 75 (5): 885–958.

Mergaert AM, Zheng Z, Denny MF, Amjadi MF, Bashar SJ, Newton MA, Malmström V, Grönwall C, McCoy SS, Shelef M 2022. Rheumatoid Factor and Anti-Modified Protein Antibody Reactivities Converge on IgG Epitopes. *Arthritis & Rheumatology* 74 (6): 984–91.

Mujahid K, Rasheed MS, Sabir A, Nam J, Ramzan T, Ashraf W, Imran I 2025. Cannabidiol as an Immune Modulator: A Comprehensive Review. *Saudi Pharmaceutical Journal* 33 (3): 11.

Nicolò A, Amendt T, Ayoubi OE, Young M, Finzel S, Senel M, Voll RE, Jumaa H 2022. Rheumatoid Factor IgM Autoantibodies Control IgG Homeostasis. *Frontiers in Immunology* 13 (outubro): 1016263.

Oláh C, Kardos Z, Kostyál L, Hodosi K, Tamási L, Bereczki D, Szekanecz Z 2020. Assessment of Cervical Spine Involvement in Rheumatoid Arthritis Patients in the Era of Biologics: A Real-Life, Cross-Sectional MRI Study. *Rheumatology International* 40 (6): 915–21.

Peters MDJ, Marnie C, Colquhoun H, Garritty CM, Hempel S, Horsley T, Langlois EV, Lillie E, O'Brien KK, Tunçalp O, Wilson MG, Zarin W, Tricco AC 2021. Scoping

Reviews: Reinforcing and Advancing the Methodology and Application. *Systematic Reviews* 10 (1): 263.

Plasencia-Rodríguez C, Martínez-Feito A, Novella-Navarro M, Diego RPD, Bonilla G, Gehin JE, Villalba-Yllán A, Nuño L, Pascual-Salcedo D, Nozal P, Almirón MD, Balsa A 2024. Influence of Rheumatoid Factor Levels and TNF Inhibitor Structure on Secondary Nonresponse in Rheumatoid Arthritis Patients. *Frontiers in Medicine* 11 (setembro): 1461396.

Pollock D, Evans C, Jia RM 2024. ‘How-to’: Scoping Review?” *Journal of Clinical Epidemiology* 176 (dezembro): 111572.

Radu AF, Bungau SG 2021. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells* 10 (11): 2857.

Ren G, Zhang X, Li Y 2021. Large-Scale Whole-Genome Resequencing Unravels the Domestication History of *Cannabis Sativa*. *Science Advances* 7 (29): eabg2286.

Roseti L, Borciani G, Amore E, Grigolo B 2024. Cannabinoids in the Inflamed Synovium Can Be a Target for the Treatment of Rheumatic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 25 (17): 9356.

Ryan JE, McCabe SE, Boyd CJ 2021. Medicinal Cannabis: Policy, Patients, and Providers. *Policy, Politics, & Nursing Practice* 22 (2): 126–33.

Schouten, M, Dalle S, Mantini D, Koppo K 2024. Cannabidiol and Brain Function: Current Knowledge and Future Perspectives. *Frontiers in Pharmacology* 14 (janeiro): 1328885.

Schubert EA, Johnstone MT, Benson MJ, Alffenaar JC, Wheate NJ 2023. Medicinal Cannabis for Australian Patients with Chronic Refractory Pain Including Arthritis. *British Journal of Pain* 17 (2): 206–17.

Schulze-Schiappacasse C, Durán J, Bravo-Jeria R, Verdugo-Paiva F, Morel M, Rada G 2022. Are Cannabis, Cannabis-Derived Products, and Synthetic Cannabinoids a Therapeutic Tool for Rheumatoid Arthritis? A Friendly Summary of the Body of Evidence. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 28 (2): e563–67.

Simankowicz P, Stepniewska J 2025. The Role of Endocannabinoids in Physiological Processes and Disease Pathology: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine* 14 (8): 2851.

Sobhy N, Ghoniem SA, Eissa BM, Kamal A, Medhat A, Elsaid NY 2022. Disease Characteristics in High versus Low Titers of Rheumatoid Factor or Anti-Citrullinated Peptide Antibody in Rheumatoid Arthritis Patients. *The Egyptian Rheumatologist* 44 (4): 325–28.

Titi AH, Krisko BT, Bashir SJ 2025. Rheumatoid Arthritis-Associated Rheumatoid Factors Post- COVID-19. *Frontiers in Immunology* 16 (fevereiro): 1553540.

Tomaszewska-Zaremba D, Gajewska A, Misztal T 2025. Anti-Inflammatory Effects of Cannabinoids in Therapy of Neurodegenerative Disorders and Inflammatory Diseases of the CNS. *International Journal of Molecular Sciences* 26 (14): 6570.

Trivedi J 2024. *Clinical Presentation and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis*. 13 (18).

Valentino RJ, Volkow ND 2024. Cannabis and Cannabinoid Signaling: Research Gaps and Opportunities. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 391 (2): 154–58.

Van D, Myrthe AM, Huizinga TWJ 2020. An Overview of Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Autoimmunity* 110 (junho): 102392.

Vanegas SO, Zaki A, Dealy CN, Kinsey SG 2024. The Minor Phytocannabinoid Delta-8-Tetrahydrocannabinol Attenuates Collagen-Induced Arthritic Inflammation and Pain-Depressed Behaviors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 391 (2): 222–30.

Venetsanopoulou AI, Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA 2023. Epidemiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis Development. *Mediterranean Journal of Rheumatology* 34 (4): 404.