

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BARÃO DE MAUÁ**

**ÊNIO ANTONIO MURCIA FILHO  
PEDRO HENRIQUE FERNANDES LEAL**

**CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE ANSIEDADE E INSÔNIA**

**Ribeirão Preto  
2022**

**ÊNIO ANTONIO MURCIA FILHO  
PEDRO HENRIQUE FERNANDES LEAL**

**CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE ANSIEDADE E INSÔNIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Universidade Barão de Mauá, como partes dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Wilson Roberto Malfará

**Ribeirão Preto  
2022**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

C219

Canabidiol no tratamento dos distúrbios de ansiedade e insônia/ Ênio Antônio Murcia Filho; Pedro Henrique Fernandes Leal - Ribeirão Preto, 2022.

35p.

Trabalho de conclusão do curso de Farmácia do Centro Universitário Barão de Mauá

Orientador: Dr. Wilson Roberto Malfará

1. Canabidiol 2. Transtorno de ansiedade 3. Insônia I. Murcia Filho, Ênio Antônio II. Leal, Pedro Henrique Fernandes III. Malfará, Wilson Roberto IV. Título

CDU 615.32

Bibliotecária Responsável: Iandra M. H. Fernandes CRB8 9878

**ÊNIO ANTONIO MURCIA FILHO**  
**PEDRO HENRIQUE FERNANDES LEAL**

**CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE ANSIEDADE E INÔNIA**

Trabalho de conclusão de curso de  
Farmácia do Centro Universitário Barão de  
Mauá para obtenção de bacharelado.

Data de aprovação: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>. Dra. Josinete Salvador Alves  
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>. Dr. Wilson Roberto Malfará  
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Andrea Queiroz Ungari  
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

**Ribeirão Preto**

**2022**

## RESUMO

A ansiedade é uma doença psiquiátrica, tem como fatores a desregulação da produção de cortisol, fatores genéticos e sociais. O tipo de ansiedade abordada neste estudo é o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). A insônia pode ter causas orgânicas e psíquicas. Pesquisas apontam a produção inadequada de serotonina pelo organismo e o estresse provocado pelo desgaste cotidiano ou situações-limite como causas mais importantes, podendo ser classificada de leve a grave, de origem primária ou secundária. A metodologia deste trabalho consistiu em uma revisão de literatura utilizando as plataformas do Google Acadêmico, Scielo e PubMed, com o objetivo da análise da efetividade da utilização farmacológica do canabidiol (CBD), evidenciando também abordagens usuais na terapêutica e alternativas não farmacológicas utilizadas no tratamento de distúrbios de insônia e ansiedade. Além disso, foi descrito o mecanismo de ação do CBD, identificando o sistema endocanabinoide, que é a via pelo qual o CBD atua, se ligando aos receptores específicos. Nosso organismo possui um sistema canabinoide, que são classificados em receptor canabinoide 1 (CB1), presente no sistema nervoso central, e receptor canabinoide 2 (CB2), presente no sistema imunológico. O CBD, ao ligar-se aos receptores, aumenta a biodisponibilidade do endocanabinóide anandamida (AEA), que garante a homeostase corporal, sendo assim um regulador dos sistemas, modulando assim a qualidade do sono. Aponta-se a existência de alguns receptores que estão sob estudo e análise para saber os potenciais mediadores da ação ansiolítica do CBD, entre eles: CB1R, receptor de potencial transitório (TRPV) e os receptores da serotonina 5-HT. Estudos in vitro sugerem que o CBD tem ação agonista direta ao receptor 5-HT, enquanto os estudos in vivo sugerem que o CBD é um facilitador da sinalização do 5-HT como um modulador alostérico. Além disso, estudos apontam que a ação ansiolítica do CBD tem participação parcial do neurotransmissor GABA. A atuação do CBD no tratamento da insônia se dá pela inibição da enzima – ácido graxo amido hidroxilase (FAAH) – responsável pela degradação da AEA, aumentando a concentração deste endocanabinóide principal, acarretando desta forma um agonismo indireto dos receptores CB1 e CB2. O aumento da AEA via inibição da FAAH normaliza déficits do sono. Dados pré-clínicos afirmam que a AEA promove um sono leve e calmo, possibilitado através do aumento da concentração extracelular de adenosina. Neste trabalho também foram abordadas as formas farmacêuticas mais utilizadas para veicular o canabidiol, demonstrando a necessidade da produção de nano formulações lipídicas para melhores incorporações

do ativo ao veículo e suas concentrações mais usuais para o tratamento das patologias, assim como a citação da legislação vigente para a incorporação para fins terapêuticos no Brasil.

**Palavras-chave:** Canabidiol. Transtornos de ansiedade. Insônia.

## ABSTRACT

Anxiety is a psychiatric disease, its factors are the deregulation of cortisol production, genetic and social factors. The type of anxiety addressed in this study is Generalized Anxiety Disorder (GAD). Insomnia can have both organic and psychic causes. Research points to the inadequate production of serotonin by the body and the stress caused by daily wear and tear or extreme situations as the most important causes, which can be classified from mild to severe, of primary or secondary origin. The methodology of this work consisted of a literature review using the Google Scholar, Scielo and PubMed platforms, with the objective of analyzing the effectiveness of the pharmacological use of cannabidiol (CBD), also highlighting usual approaches in therapy and non-pharmacological alternatives used in the treatment of insomnia and anxiety disorders. In addition, the mechanism of action of CBD was described, identifying the endocannabinoid system, which is the pathway through which CBD acts, binding to specific receptors. Our body has a cannabinoid system, which are classified into cannabinoid receptor 1 (CB1), present in the central nervous system, and cannabinoid receptor 2 (CB2), present in the immune system. CBD, by binding to the receptors, increases the bioavailability of the endocannabinoid anandamide (AEA), which ensures body homeostasis, thus being a regulator of the systems, thus modulating the quality of sleep. It points out the existence of some receptors that are under study and analysis to know the potential mediators of the anxiolytic action of CBD, among them: CB1R, transient receptor potential (TRPV) and serotonin 5-HT receptors. In vitro studies suggest that CBD has a direct agonist action at the 5-HT receptor, while in vivo studies suggest that CBD is a facilitator of 5-HT signaling as an allosteric modulator. In addition, studies indicate that the anxiolytic action of CBD has partial participation of the GABA neurotransmitter. CBD acts in the treatment of insomnia by inhibiting the enzyme – fatty acid starch hydroxylase (FAAH) – responsible for AEA degradation, increasing the concentration of this main endocannabinoid, thus leading to an indirect agonism of CB1 and CB2 receptors. Increasing AEA via FAAH inhibition normalizes sleep deficits. Preclinical data state that AEA promotes light and calm sleep, made possible by increasing the extracellular concentration of adenosine. In this work, the most used pharmaceutical forms to transmit cannabidiol were also discussed, demonstrating the need to produce lipid nanoformulations for better incorporation of the active to the vehicle and its most usual concentrations for the treatment of pathologies, as well as the citation of the current legislation for incorporation for therapeutic purposes in Brazil.

**Keywords:** Cannabidiol. Anxiety disorders. Insomnia.

## Lista de siglas

<b>ANVISA</b>	<b>Agencia nacional de vigilância sanitária</b>
<b>CBD</b>	<b>Canabidiol</b>
<b>OMS</b>	<b>ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE</b>
<b>THC</b>	<b>TETRAHIDROCANABIDIOL</b>
<b>AEA</b>	<b>Anandamida</b>
<b>CB1R</b>	<b>Receptor canabinoide tipo 1</b>
<b>TRP</b>	<b>Receptor de potencial transitório</b>
<b>FAAH</b>	<b>Amida hidrolase de ácidos graxos</b>
<b>TAG</b>	<b>Transtorno de Ansiedade Generalizada</b>
<b>5-HT</b>	<b>Serotonina</b>

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	13
3	<b>METODOLOGIA</b> .....	14
4	<b>ANSIEDADE</b> .....	15
4.1	Tipos de ansiedade .....	15
4.2	Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) .....	16
4.3	Patogênese da ansiedade .....	16
5	<b>INSÔNIA</b> .....	17
5.1	Insônia primária .....	17
5.2	Insônia secundária .....	18
6	<b>FORMAS FARMACÊUTICAS DO CBD</b> .....	20
7	<b>FARMACOCINÉTICA DO CBD</b> .....	21
8	<b>FARMACODINÂMICA DO CBD NA ANSIEDADE E INSÔNIA</b> .....	23
8.1	Mecanismo de ação do CBD nos distúrbios de ansiedade .....	23
8.2	CBD no tratamento de distúrbios de insônia .....	25
9	<b>LEGISLAÇÃO VIGENTE PARA O USO, COMERCIALIZAÇÃO E PRODUÇÃO TERAPÊUTICA DO CBD (ANVISA)</b> .....	29
10	<b>ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS USUAIS NOS DISTÚRBIOS DA ANSIEDADE E INSONIA</b> .....	31
10.1	Fármacos Hipnóticos.....	31
10.2	Agonista dos receptores das benzodiazepinas.....	31
10.3	Benzodiazepinas .....	32
11	<b>TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO</b> .....	33
11.1	Higiene do Sono.....	33
11.2	Terapia Cognitivo-Comportamental .....	33
11.3	Controle de Estímulo (TCC) .....	33
11.4	Restrição do Sono.....	34
11.5	Terapia Cognitiva .....	34
11.6	Exercício Físico.....	34
12	<b>CONCLUSÃO</b> .....	36

## 1 INTRODUÇÃO

A ansiedade é um sentimento indefinido, vago, desagradável, que pode vir acompanhado de sensações como frio no estômago, aperto no peito, coração acelerado, tremores e podendo haver também sensação de falta de ar. É um sinal de alerta, que faz com que a pessoa possa se defender e proteger de ameaças, sendo uma reação natural e necessária para a autopreservação. Não é um estado normal, mas é uma reação normal, esperada em determinadas situações. As reações de ansiedade normais não precisam ser tratadas por serem naturais, esperadas e autolimitadas (LOPES, 2018).

Ansiedade patológica, por outro lado, caracteriza-se por ter uma duração e intensidade maior que o esperado para a situação, e além de não ajudar a enfrentar um fator estressor, ela dificulta e atrapalha a reação. O transtorno de ansiedade generalizada costuma ser uma doença crônica, com curtos períodos de remissão e importante causa de sofrimento durante vários anos. É uma preocupação exagerada que pode abranger diversos eventos ou atividades da vida da pessoa e pode vir acompanhado de sintomas como irritabilidade, tensões musculares, perturbações no sono, entre outros. Costuma causar um comprometimento significativo no funcionamento social ou ocupacional da pessoa, podendo gerar um acentuado sofrimento (MENZ, 2018).

A insônia primária resulta em problemas em começar ou manter o sono, ou pelo sentimento de não ter tido um boa noite. O distúrbio do sono na insônia primária não tem presença de outro distúrbio mental, como o Transtorno depressivo maior, e não progride de efeitos fisiológicos diretos de uma droga de abuso ou medicamentos. Diferente da insônia primária a secundária resulta em risco para o desenvolvimento de perturbações do humor ou de ansiedade consequentemente (CLEMENTE, 2006).

Após décadas de proibição no mundo ocidental, a *Cannabis* volta a ser vista como ela é, uma planta. Em 2014, a OMS recomendou a reclassificação da mesma do nível 4, “tóxicos”, para o nível 1, “propriedades medicinais” na escala da Convenção de Drogas e Narcóticos. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a reconhece como planta medicinal através da RDC 156/2017 (BRASIL, 2017).

Há que se considerar a importância das pesquisas que estão

sendo desenvolvidas desde que o pesquisador Raphael Mechoulam descobriu o sistema endocanabinóide, com receptores (CB1 e CB2) e neurotransmissores (Anandamida e 2AG), que são equivalentes internos dos componentes encontrados nas plantas (fitocanabinóides). A existência de tal estrutura (receptores e endocanabinóides) indica evidências de uma convivência milenar do ser humano com a Cannabis e ressalta a importância do conhecimento tradicional, que pode ser apropriado para uma abordagem terapêutica em que se leve em consideração o conhecimento de cultivadores e usuários. O uso medicinal se torna fundamental pela possibilidade de desenvolver aplicações precisas para doenças específicas, mas também é insuficiente por perder de vista o bem-estar do paciente como um todo (SURAEV, 2020).

Os casos de ansiedade e insônia têm crescido exponencialmente entre os seres humanos. Isso se dá por diversos motivos, como o estilo de vida, rotina, traumas, genética, doenças que promovam o desencadeamento. Assim, por vezes é necessário buscar tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para estes males. Sabe-se que existe hoje tratamento com medicamentos benzodiazepínicos, antidepressivos, anti-histamínicos e antipsicóticos para esse tipo de sintomatologia, porém, tais substâncias podem apresentar efeitos adversos moderados que podem agravar o caso em diferentes pessoas. Deste modo, é necessário buscar alternativas para o alívio e até desaparecimento de sintomas relacionados a ansiedade e insônia (RIBEIRO, 2016).

O estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura para elucidar o uso do CBD como tratamento farmacoterapêutico, alternativo e auxiliar para os distúrbios de ansiedade e insônia (SCOTT *et al.*, 2019).

## 2 OBJETIVOS

### **Objetivo Geral**

Selecionar dados para elucidar, através de revisão narrativa de literatura, a efetividade do uso terapêutico do canabidiol (CBD) no tratamento de distúrbios de ansiedade e insônia.

### **Objetivos específicos**

- Explicar os conceitos de insônia e ansiedade;
  - Evidenciar formas farmacêuticas que podem veicular o CBD para uso terapêutico;
  - Explicar a farmacocinética e farmacodinâmica do CBD e dos endocanabinoides na insônia e ansiedade;
  - Elucidar o tratamento farmacológico com CBD, outras terapias medicamentosas e tratamentos não farmacológicos para insônia e ansiedade;
  - Esclarecer a legislação vigente para o uso, comercialização e produção terapêutica do CBD (ANVISA).
- 

### **3 METODOLOGIA**

A metodologia baseou-se em uma revisão narrativa de literatura, de caráter descritiva e exploratória, de artigos científicos nacionais e internacionais, nas plataformas *PubMed*, *Scielo* e *Google Acadêmico* entre os anos de 1994 e 2022. Foram revisados 16 artigos no total, entre eles 8 internacionais e 8 nacionais. As palavras-chaves utilizadas neste levantamento foram: canabidiol, transtornos de ansiedade e insônia.

## **4 ANSIEDADE**

A ansiedade se dá por uma disfunção emocional responsável por ocasionar sérios prejuízos na vida de um indivíduo, que se torna patológica quando os estímulos são exagerados, desproporcionais ou distintos dos considerados normal, interferindo na qualidade de vida, emocional ou desempenho diário do indivíduo acometido (LOPES, 2018).

O distúrbio também é ocasionado através do acionamento da produção de hormônios que modulam a energia física e mental do indivíduo, promovendo uma situação competitiva ou de ameaça, da qual é criada uma tentativa de fuga (LOPES, 2018).

Estudos demonstram uma maior preeminência do problema entre os 12 e 15 anos de idade, e dados epidemiológicos apontam que os sintomas tendem a se agravar com o passar da idade. Pessoas que carregam este desconforto procuram, em um primeiro momento, clínicos gerais, gastroenterologista e/ou outras especialidades médicas para tratar os sintomas físicos manifestados, negligenciando a importância da procura por um médico psiquiatra e um psicólogo para busca e compreensão da causa da patologia e, conseqüentemente, um tratamento integral já que os diversos e vagos sintomas físicos não caracterizam uma enfermidade bem definida (LOPES, 2018).

### **4.1 Tipos de ansiedade**

Os Transtornos de Ansiedade incluem quadros como:

- Transtorno do Pânico;
- Fobia Específica;
- Fobia Social;
- Transtorno Obsessivo-compulsivo (TOC);
- Transtorno de Estresse Pós-traumático
- Transtorno de Ansiedade Generalizada (MENZ, 2018).

Neste trabalho é apresentado como exemplo patológico o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e seus sintomas, tratamento e patogênese.

## **4.2 Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)**

Conforme constatado pelo estudo realizado pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, a preocupação persistente e excessiva é a principal característica do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), um dos tipos de ansiedades existentes e documentadas. Tais preocupações são frequentemente acompanhadas de sintomas físicos relacionados à hiperatividade autonômica e tensão muscular. Entre os sintomas mais comuns está a taquicardia, sudorese, insônia, fadiga, dificuldade de relaxar e dores musculares. As preocupações não se restringem a uma determinada categoria de sintomas, elas são generalizadas, excessivas, por vezes envolvendo sintomas que não preocupam a maioria das pessoas e são de difícil controle. O TAG é um dos transtornos psiquiátricos mais subdiagnosticados (MENZ, 2018).

O TAG é apresentada uma alta porcentagem de comorbidade com depressão e outros transtornos de ansiedade, como fobia social, fobias específicas e pânico. O diagnóstico diferencial como a depressão nem sempre é fácil, uma vez que apresentam sintomas em comum. Os pacientes com depressão costumam ser mais críticos com relação a sua própria atuação em eventos do passado, enquanto os pacientes com TAG tendem a se preocuparem com eventos futuros. O TAG tem sido associadas à hipertensão arterial e a problemas cardíacos (MENZ, 2018).

## **4.3 Patogênese da ansiedade**

Estudos com irmão gêmeos não são aceitáveis quanto a uma hereditariedade específica do TAG, entretanto mesmo em casos de uma predisposição herdada. As pesquisas sobre prováveis distúrbios na neurotransmissão, também são irrelevantes (MENZ, 2018).

Os fatores psicológicos e ambientais parecem ter um papel relevante na patogênese do TAG. Pacientes com TAG colocam muita atenção em estímulos ameaçadores e tendem a interpretar estímulos ambíguos como intimidantes. Indivíduos com o transtorno apresentam mais frequentemente características de personalidade com timidez e neuroticismo, que se entende por tendência a experimentar emoções negativas. Em geral, o TAG está associado aos eventos de vida indesejáveis ou traumáticos do indivíduo (MENZ, 2018).

## 5 INSÔNIA

A insônia pode ter causas orgânicas e psíquicas. Pesquisas apontam a produção inadequada de serotonina pelo organismo e o estresse provocado pelo desgaste cotidiano ou por situações-limite como causas mais importantes (BRUNA, 2020).

A insônia é a dificuldade em iniciar e/ou manter o sono, acordar muito cedo ou dormir um sono que é cronicamente não reparador ou com qualidade ruim. A prevalência das queixas de insônia aumenta com a idade e é maior entre as mulheres. Um sono não reparador é o princípio de um mal-estar significativo, causando grande impacto em termos sociais e individuais, afetando de forma significativa a qualidade de vida do indivíduo. As consequências de um distúrbio do sono traduzem-se clinicamente como uma diminuição da atenção, da energia, da concentração e aumento da sensação de fadiga e mal-estar durante o dia (BRUNA, 2020).

A insônia poder ser classificada como leve, moderada ou pesada. A insônia leve é caracterizada por não ocorrer todas as noites, embora seja frequente, e onde tem prejuízo mínimo na vida social do paciente no âmbito de desempenho profissional e relacionamento social do doente. A insônia moderada, ela já se diferencia por regularmente todas as noites, porém, há um impacto no âmbito social do doente, mas não o impede de exercer suas funções diárias e cotidianas. Na insônia grave, assim como na moderada, o problema é frequente todas as noites, porém, neste caso o doente já tem dificuldades nos relacionamentos sociais e desempenho profissional, muitas das vezes o impossibilitando de ir trabalhar (CLEMENTE, 2006).

O distúrbio da insônia ainda pode ser classificado como primário e secundário (CLEMENTE, 2006).

### 5.1 Insônia primária

Insônia primária se entende como independente de outros distúrbios ou condições, podendo ser de origem idiopática psicofisiológica e paradoxal. A origem idiopática consiste em um fator que surge na infância do indivíduo, apresentando uma evolução persistente e não remissiva (CLEMENTE, 2006).

A origem psicofisiológica se dá por uma insônia causada por uma mal resposta condicionada adaptativa do indivíduo, onde estas condições podem ser a presença de insônia por mais de um mês, dificuldades para pegar no sono, seja por

uma maiorativação ao deitar-se ou até por pensamentos intrusos no ato de deitar-se, ocasionando uma ansiedade para bloquear e se livrar desses pensamentos, adormecer melhor fora de casa. Neste caso, os doentes se queixam de sonos extremos ou pouco prováveis, na qual estão relacionados com atividades incompatíveis com uma boa qualidade ou quantidade de sono (CLEMENTE, 2006).

A origem paradoxal se define por uma percepção distorcida do estado do sono(CLEMENTE, 2006).

## 5.2 Insônia secundária

A classificação de insônia secundária se difere da primária, pois nesta ocasião a insônia é causada por outros distúrbios médicos ou mentais, estresse psicossocial, hábitos incompatíveis e por dependência de drogas ou outras substâncias. Na secundária tem as seguintes classificações: Insônia associada ao stress psicossocial;higiene inadequada do sono; insônia secundária a um distúrbio mental; insônia secundária a uma doença ou diagnóstico médico, onde quanto maior for os casos clinicos associadas, maior a chance de insônia (SÁ *et al.*, 2007).

Entre as doenças clínicas consideradas fatores de risco para insônia, destacam-se: doenças geniturinárias (hiperplasia prostática benigna e incontinência urinária); doenças gastrointestinais (doença do refluxo gastroesofágico e úlceras gastroduodenais); doenças cardiovasculares (insuficiência cardíaca descompensada e doença vascular periférica arterial ou venosa); doenças metabólicas (diabetes, obesidade e hipertireoidismo); doenças osteomioarticulares (osteoartrose, osteoporose e tendinites); doenças respiratórias crônicas (SÁ *et al.*, 2007).

Outra subdivisão importante é a insônia secundária a uma droga ou substância, podendo causada por dependência de droga, álcool, medicação e cafeína em excesso. Este tipo também pode ser uma consequência de efeitos colaterais de alguns fármacos, como: anti-hipertensivos (metildopa, clonidina, reserpina, propranolol, atenolol e pindolol), anticolinérgicos (brometo de ipratrópio), broncodilatadores (terbutalina, salmeterol), xantinas (teofilina) e antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina (SÁ *et al.*, 2007).

Na maioria dos trabalhos epidemiológicos, insônia tem sido relacionada com uso frequente dos recursos médicos, problemas crônicos de saúde e aumento no uso de medicamentos (polifarmácia). A privação do sono interfere de maneira negativa na qualidade de vida, diminuindo a capacidade de concentração, atenção e memória.

A falta de sono favorece o desequilíbrio, aumenta a sonolência diurna, o que eleva o risco de quedas e acidentes, principalmente na população idosa. Patologias como apneia, esta frequentemente associada a pacientes obesos, onde há paradas repetidas e temporárias durante o sono, e síndrome das pernas inquietas, são fatores mais recorrentes das desordens primárias da insônia, onde ambas vão gerar queixas de sonolências diurnas excessivas, sono não reparador, despertares frequentes durante a noite, dor de cabeça e irritabilidade (CLEMENTE, 2006).

Por fim, a insônia pode ser classificada por vários fatores, em diversas idades e em diversas circunstâncias, afetando a qualidade de sono do doente assim como seu comprometimento social, profissional e mental (CLEMENTE, 2006).



## 6 FORMAS FARMACÊUTICAS DO CBD

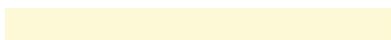
O CBD é uma molécula lipofílica e que sofre significativo efeito de primeira passagem no fígado, ou seja, é inativada pelo fígado antes de atingir a circulação sistêmica. Essas características reduzem a biodisponibilidade quando utilizado por via oral. Contudo, pesquisas realizadas com o intuito de buscar uma alternativa para o desenvolvimento de vias de administração oral do CBD sugerem o uso de formulações contendo nanolipoesferas, formulação esta que é a base de lipídeos para a entrega de moléculas pouco solúveis em água. Os estudos apresentando nanolipoesferas contendo o canabidiol para serem administradas por via oral demonstraram que há uma maior concentração de CBD no plasma, o que aumenta, conseqüentemente, sua biodisponibilidade (SOUSA, 2019).

Outra forma de apresentação do CBD pode ser por via intranasal, também através de formulações contendo nano formulações lipídicas. Estudos em ratos demonstraram uma maior concentração do CBD no plasma do que aqueles administrados por via oral. Neste caso, os exemplos de formas farmacêuticas podem ser os sprays e soluções inalatórias (SOUSA, 2019).

Uma outra opção de forma farmacêutica para o canabidiol são soluções orais, onde está presente em suas composições o óleo de gergelim, que é responsável por solubilizar os canabinóides presentes. Exemplos de formas farmacêuticas são soluções orais e solução em pó solúvel (SOUSA, 2019).

Há também formas à base de cremes, pomadas, supositórios comuns e vaginais, um espectro grande de opções, todas para tentar contornar a baixa biodisponibilidade do canabidiol pela via oral (SOUSA, 2019).

Entretanto, como a discriminação é algo muito recorrente em nossa sociedade e país, os estudos tendo como base o canabidiol, por preconceito e até mesmo por proibicionismo, são prejudicados e desincentivados, o que dificulta o avanço dos desenvolvimentos de medicamentos contendo o CBD como ativo principal (SOUSA, 2019).



## 7 FARMACOCINÉTICA DO CBD

Como a maioria dos fitocannabinóides o CBD apresenta alta lipossolubilidade. O uso oral do CBD apresenta baixa biodisponibilidade (6 – 19%), isso se dá principalmente pelo metabolismo de primeira passagem. Para aumentar a biodisponibilidade oral do CBD é indicado administrar com alimento. Para maior biodisponibilidade do CBD é indicado o uso intravenoso ou por meio de inalação (GARCÍA-GUTIÉRREZ; *et al.*,2020).

A molécula do CBD tem alto volume de distribuição (32L/kg), com um grande acúmulo no cérebro e no tecido adiposo, isso por conta da sua alta lipossolubilidade. O CBD é metabolizado no fígado, sendo submetido a diversos mecanismos de transformação (incluindo oxidação, B-oxidação, hidroxilação, conjugação glicurônica e epoxidação) e excretado na urina, não metabolizado, ou como um derivado glicurônico (GARCÍA-GUTIÉRREZ; *et al.*,2020).

Nenhum efeito adverso considerável foi descrito para pacientes em uso de CBD para ansiedade ou insônia (GARCÍA-GUTIÉRREZ; *et al.*,2020).

É bom ressaltar que o CBD é um inibidor competitivo de algumas isoformas da CYP450 (CYP2C e CYP3A), aumentando assim a chance de uma interação medicamentosa com outras drogas administradas que sejam metabolizadas por essas enzimas (GARCÍA-GUTIÉRREZ; *et al.*,2020).

Estudos em humanos demonstram que o CBD tem uma ampla faixa de dosagem por diferentes vias. No uso inalatório, foi observado o tempo de 15 minutos após a administração para a cessação dos sintomas desejados. Pode haver o aumento de administração entre 15-30 minutos após a primeira aplicação, até cessar todos os sintomas (BUENO; ORTIZ, 2021).

Em outro estudo analisado, foi administrado por via oral em um paciente, com ansiedade desencadeada por um trauma na infância, 25 mg do óleo de CBD diários, por 5 meses, e foi observado uma melhora significativa na redução do quadro de ansiedade e redução do medo (BUENO; ORTIZ, 2021).

Estudos feitos em camundongos *Swiss albino* mostraram um efeito ansiolítico nas dosagens 0,5, 1, 2,5, 5, 10 e 50 mg/kg. Em humanos com distúrbios de ansiedade e insônia, a dosagem que encontraram para reduzir os sintomas dos distúrbios foram 25 mg/dia a 50-75 mg/dia, em cápsula durante 1 a 3 meses de tratamento. Com essas dosagens, a ansiedade diminuiu e houve uma melhora na

qualidade do sono (GARCÍA-GUTIÉRREZ; *et al.*,2020).



## **8 FARMACODINÂMICA DO CBD NA ANSIEDADE E INSÔNIA**

O CBD é uma das muitas moléculas presentes nos tricomas das flores da cannabis sativa, essa molécula tem sido estudada frequentemente para o entendimento de seu mecanismo de ação, suas reações adversas, efeitos agudos e crônicos, doses e possíveis aplicações. O sistema canabinóide é a via pela qual o CBD se comunica, ou seja, se liga aos receptores específicos. Esse sistema está integrado com a regulação dos sentimentos, sendo essencial para a formação de sinapses plásticas que promovem o aprendizado e a resposta ao emocional, particularmente em situações aversivas altas (SURAEV, 2020).

Em nosso organismo já existe um sistema canabinóide, onde o CBD atua. Os receptores são chamados de receptores canabinóides, existindo o CB1, que está presente principalmente no sistema nervoso central; e o receptor CB2, que está presente no sistema imunológico. Deste modo, nosso corpo também produz canabinóides que se ligam nesses receptores, chamados de endocanabinóides, sendo estes a anandamida (AEA) e 2-araquidonilglicerol, proveniente do ácido graxo ômega-6, ácido araquidônico e glicerol (SURAEV, 2020).

### **8.1 Mecanismo de ação do CBD nos distúrbios de ansiedade**

Essa molécula tem amplo perfil farmacológico, incluindo interações com vários receptores que são responsáveis pelo comportamento da ansiedade e do medo, especificamente o receptor canabinóide tipo 1 (CB1R), o receptor de serotonina 5-HT, o receptor de potencial transitório (TRP) e o receptor vanilóide tipo 1 (SURAEV, 2020).

O CBD, diferente do THC, mostrou ter efeito ansiolítico. Em indivíduos com TAG, mostrou considerável melhora quando comparado ao efeito placebo, e apresentou efeito benéfico no sono (ARAÚJO, 2020).

Com base nos estudos pesquisados nos artigos, existem alguns receptores que estão sob análise para descoberta de potenciais mediadores da ação ansiolítica do CBD, entre eles o CB1R, os receptores TRPV e os receptores da serotonina 5-HT. A ativação do receptor CB1R tem ação ansiolítica em vários modelos no medo incondicional e em diversas formas de sintomas de ansiedade. Em relação ao medo, a ativação dos receptores CB1R é mais complexa, pois tal ativação pode realçar ou reduzir a expressão do medo, dependendo do lugar do cérebro em que o

endocanabinóide (eCB) está se ligando. Contudo, a ativação do CB1R na maioria das ativações pode extinguir o medo ou impedir a reconsolidação dele. A redução na quantidade de um eCB específico, chamado anandamida (AEA), ligado ao CB1R na sinalização na amígdala, controla os efeitos ansiogênicos do hormônio corticotropina, demonstrando que a ativação do CB1R é primordial para o feedback negativo da resposta de estresse do sistema neuroendócrino e proteção contra efeitos adverso do estresse crônico. Por fim, o estresse crônico prejudica a sinalização dos eCB no hipocampo e na amígdala levando a pessoa a ansiedade (SURAEV, 2020).

Alterações genéticas impedem a ativação do CB1R, são antigênicas em indivíduos com polimorfismo de genes que reduzem os tónus dos eCB, por exemplo o polimorfismo do gene FAAH, que acarretam alterações psicológicas (SURAEV, 2020).

O CBD, por suas características químicas, tem baixa afinidade por CB1R. Ele funciona como um agonista indireto, aumentando a potência da vida do CB1R ou através do aumento da AEA pela inibição de amidahidrolase de ácidos graxos (FAAH) (SURAEV, 2020).

Inúmeros complexos do sistema eCB podem ter impacto no potencial do CBD e na ativação dos agentes que se ligam aos receptores CB1R, que servem como drogas ansiolíticas. Primeiramente, os agonistas do CB1R, que incluem THC e AEA (anandamida), têm efeito bifásico: em doses baixas são ansiolíticos, mas em doses altas são inefetivos ou são ansiogênicos, em ambos os testes clínicos e pré-clínicos em humanos. Segundamente, a ativação dos receptores TRPV1 são predominantemente ansiogênicos (SURAEV, 2020).

Estudos in vitro sugerem que o CBD tem ação agonista direta ao receptor 5-HT, enquanto os estudos in vivo sustentam que o CBD é um facilitador da sinalizaçãodo 5-HT como um modulador alostérico. Além disso, pesquisas apontam que a ação ansiolítica do CBD tem participação parcial do neurotransmissor (NT) GABA, que possui ação inibitória do sistema nervoso central (SURAEV, 2020).

Com base no artigo estudado, um ensaio subcrônico citando a administração diária de CBD uma hora após um acontecimento estressante demonstrou redução a duração dos efeitos ansiogênicos no corpo. A ação se dá, parcialmente, por ativação5-HT. Também no mesmo artigo, um estudo crônico apontou que a ativação sistêmicade CBD preveniu o aumento da ansiedade pelo estresse crônico imprevisível, com o aumento do AEA no hipocampo, onde esse efeito

ansiolítico se deve diretamente a conexão do AEA aos CB1R, ativando-os (SURAEV, 2020).

A administração imediata do CBD sistêmico antes de treinamentos e exercícios físicos aumenta a extinção da ansiedade, onde essa ativação depende do CB1R sem envolvimento dos receptores TRPV1. Segundo o estudo, o córtex infralímbico pode estar associado a esses efeitos, ou seja, é nessa região do cérebro que está a maior quantidade de CB1R que promovem o resultado (SURAEV, 2020).

Nesse estudo, pacientes receberam igualmente CBD 400 mg ou placebo, em um desenho cruzado duplo cego, em duas sessões experimentais com o intervalo de 1 semana. CBD reduziu significativamente a ansiedade medida por escalas, enquanto a atividade cerebral aumentou no lado esquerdo, no giro parahipocampal, e reduziu no lado esquerdo o complexo amígdala-hipocampo, incluindo o giro fusiforme. Esse resultado padrão de TCEFU é compatível com uma ação ansiolítica (ARAÚJO, 2020). A ação efetiva ansiolítica do CBD a longo prazo também deve ser estudada, devido a uma mistura de resultados que apontam que o CBD tem efeitos ansiolíticos e ansiogênicos com o passar do tempo e poucos estudos que sejam relevantes sobre o assunto (SURAEV, 2020).

Os efeitos ansiolíticos do CBD são aparentemente dependentes da ativação do CB1R e 5-HT em várias partes do cérebro. Entretanto, estudos mais profundos sobre a ação do CBD podem revelar outros mecanismos de sua resposta ansiolítica. Até o momento, o que se sabe baseia-se nisso (SURAEV, 2020).

## **8.2 CBD no tratamento de distúrbios de insônia**

Aprovada pela Anvisa, no dia 3 de dezembro de 2019, a criação de uma nova categoria de produtos derivados da Cannabis pode ajudar no combate de muitas doenças e transtornos, inclusive a insônia (ARAÚJO, 2020).

Há evidências de que a cannabis melhora os transtornos do sono, pois o CBD atua em receptores do sistema endocanabinóide, aumentando a biodisponibilidade da anandamida (neurotransmissor cujo nome deriva da sensação que produz: ananda em sânscrito pode ser traduzido como felicidade suprema). Esse conjunto de endocanabinóides, receptores e enzimas, trabalha para garantir a homeostase corporal, sendo assim regulando os sistemas do nosso corpo, modulação dos neurotransmissores, além de participar de processos fisiológicos, como o apetite,

a sede, cansaço, dor, inflamação, humor, memória, motivação/recompensa, resposta ao estresse e a qualidade de sono (BABSON, BONN-MILLER, 2014).

O CBD aumenta a concentração da AEA, que é o endocanabinóide principal, por inibição da sua enzima degradante, o ácido graxo amido hidroxilase (FAAH). O aumento da AEA, via inibição da FAAH, normaliza déficits dos estágios do sono. Dados pré-clínicos revelam que a AEA promove um sono leve e calmo, possibilitado através do aumento da concentração extracelular de adenosina. Esse efeito pode ser bloqueado por um antagonista de CB1R, como o rimonabant. (SURAEV, 2020).

Esse ativo (CBD) é promissor, já que exibe atividade em uma ampla gama de moléculas alvos além dos CB1R e CB2R, como inibidores do receptor GABA, que tem capacidade de influenciar no sono. O artigo estudado mostrou que uma dose de 25mg de CBD diariamente pode reduzir os sintomas de distúrbios do sono e ansiedade (SURAEV, 2020).

Assim, diferentes canabinóides parecem ter efeitos diversos no sono. O uso regular da maconha, assim como o uso de dronabinol e nabilone, pode ter um efeito negativo no sono, inclusive reduzindo a quantidade de ondas lentas. Por outro lado, o uso de CBD, quando usado em médias a altas doses, apresentou efeito sedativo e melhora da qualidade do sono. Então, espera-se que novos estudos possam esclarecer a possibilidade do uso de tal fitocanabinóide no futuro tratamento da insônia (ARAÚJO, 2020).

Pesquisas apresentadas nesse TCC sugerem que a administração sistêmica de canabidiol (CBD) aumenta o tempo total de sono e que o Delta-9 tetra-hidrocanabinol (THC) pode diminuir a latência do sono, além de prejudicar a qualidade do mesmo no longo prazo. Além disso, há evidências de que os canabinóides podem ajudar a reduzir sintomas do transtorno do estresse pós-traumático, distúrbios do sono e pesadelos (BABSON, BONN-MILLER, 2014).

De acordo com estudos realizados em ratos, a administração de CBD mostrou uma indução do sono (dose de 20mg/kg) e uma qualidade de manutenção deste (com uma dose de 40mg/kg). Em ratos foi criada uma tolerância do desenvolvimento desses efeitos, após um longo tempo de administração (ARAÚJO, 2020).

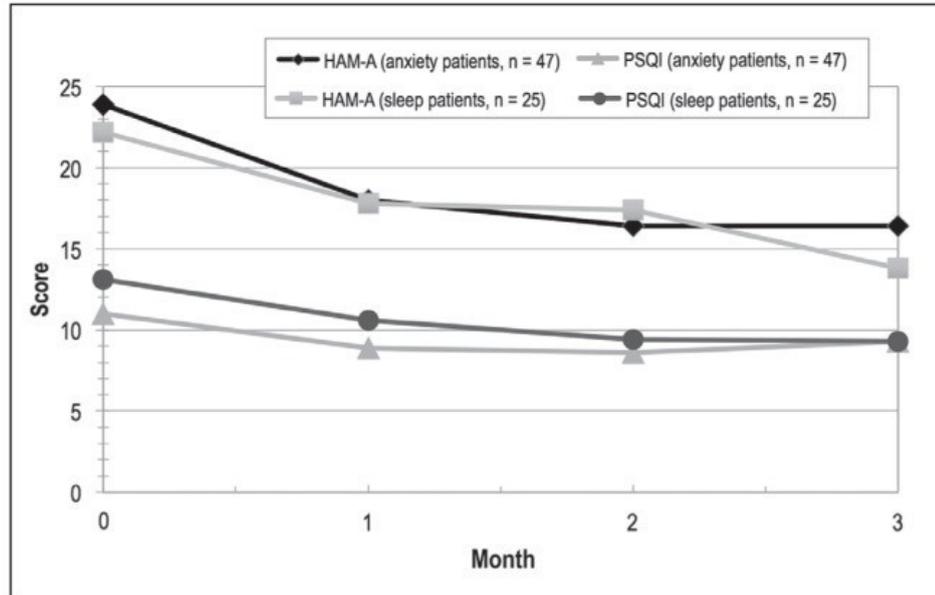
O artigo em estudo fez uma revisão retrospectiva de prontuários médicos de adultos com problemas psiquiátricos envolvendo insônia. Os pacientes foram

selecionados e permitiram o tratamento adicional de CBD diário. Os medicamentos em uso não foram alterados e os pacientes tiveram avaliação clínica diária. Pacientes que foram escolhidos para o uso do CBD, tomavam 25 mg/diária em forma de cápsulas após o almoço para pacientes com problema de ansiedade, já para pacientes com problemas relacionados a insônia, é administrado no final da tarde, após o jantar, 75mg de CBD (SCOTT *et al.*, 2019).

O estudo clínico foi realizado onde já existem pacientes com uso de CBD para ansiedade, insônia e outros distúrbios como a esquizofrenia. De 102 pacientes que utilizam o CBD, 82 usam para ansiedade e para a insônia e o restante para esquizofrenia. Dos 82 pacientes, 10 estavam sem a documentação correta, sendo então excluídos da contagem. Dos 72 participantes restantes, 47 tinham problemas relacionados a ansiedade e 25 relacionados a algum distúrbio do sono (SCOTT *et al.*, 2019).

Neste tópico do TCC, aborda-se exclusivamente o tratamento da insônia com CBD. O artigo relacionado a esse tema fez análises mensais dos pacientes utilizando o índice de qualidade do sono de Pittsburg (PSQI), que faz uma análise da qualidade do sono durante o mês, além de apontar possíveis perturbações do sono. O PSQI é um autorrelato que avalia a qualidade do sono durante 1 mês, através de um índice de 19 itens que avaliam o problema no sono. Cada item mede de 0-3 à soma dos itens, a pontuação pode variar 0-21. Pontuações altas significam mais problemas relacionadas ao sono (SCOTT *et al.*, 2019).

A média da idade dos pacientes para insônia era de 36,5 anos e a maioria eram mulheres (64%). O estudo fez a análise do tratamento de CBD, durante 3 meses consecutivos e em cada mês retirava-se uma quantidade X de pacientes do tratamento para avaliar a melhora. No primeiro mês de avaliação, 66,7% (48/72) dos pacientes relataram melhora da insônia, enquanto 25% (18/72) piora dos sintomas. No segundo mês de tratamento, 56,1% (23/41) dos pacientes relataram melhora do quadro de insônia, enquanto 26,8% (11/41) relataram que os sintomas pioraram (SCOTT *et al.*, 2019).

**Gráfico 1 – Escala dos sintomas de ansiedade e insônia durante o tratamento com CBD**

Fonte: (SCOTT *et al.*, 2019)

## **9 LEGISLAÇÃO VIGENTE PARA O USO, COMERCIALIZAÇÃO E PRODUÇÃO TERAPÊUTICA DO CBD (ANVISA).**

De acordo com a legislação vigente, temos duas RDCs de suma importância quando o assunto é a cannabis e suas extrações para fins terapêuticos na área da saúde. Uma delas é a RDC 156/2017, a qual implementa e reconhece o uso da *Cannabis sativa L.* como planta medicinal para fins terapêuticos no Brasil, pela ANVISA (BRASIL, 2017)

Outra RDC de grande importância é a RDC nº 660, de 30 de março de 2022, na qual estão definidos os critérios e os procedimentos para a importação de produtos derivados de *Cannabis sativa L.*, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde (BRASIL, 2022).

Nesta legislação, a ANVISA impõe os seus critérios para o uso e comercialização da planta. Os pacientes que fazem uso de produtos derivados da cannabis tem que ter um cadastramento junto a ANVISA, por meio do formulário eletrônico para a importação e uso de produto derivado de Cannabis, disponível no Portal de Serviços do Governo Federal, onde esse cadastro deve ser feito pelo paciente ou por seu responsável legal. A aprovação do cadastro dependerá da avaliação da Anvisa e será comunicada ao paciente ou responsável legal por meio de autorização emitida pela Agência. A aprovação do cadastro ocorrerá mediante análise simplificada no caso dos Produtos derivados de Cannabis constantes em Nota Técnica emitida pela Gerência de Produtos Controlados da Anvisa e publicada no site da Agência e terá validade de 2 anos (BRASIL, 2022).

Para o cadastramento é necessário apresentar a prescrição do produto por profissional legalmente habilitado, contendo obrigatoriamente o nome do paciente e do produto, posologia, data, assinatura e número do registro do profissional prescritor em seu conselho de classe e, caso haja alteração do produto ou posologia constantes da prescrição inicial durante a validade do cadastro, o interessado deverá enviar nova prescrição e solicitar a alteração necessária no formulário eletrônico (BRASIL, 2022).

Sobre a importação de produtos derivados da *Cannabis sativa L.* a resolução traz as suas especificações, como somente após a aprovação do cadastro, o interessado poderá realizar as importações do Produto derivado de Cannabis, pelo período de validade do cadastro. Importação de que trata o caput deste artigo poderá ser realizada formalmente por meio de registro no sistema informatizado de comércio

exterior, por bagagem acompanhada ou por remessa expressa e não sendo permitida através e remessa postal (BRASIL, 2022).

Fica permitida a importação, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado para tratamento de saúde. A importação também pode ser realizada pelo responsável legal do paciente ou por seu procurador legalmente constituído. A importação do produto poderá ainda ser intermediada por entidade hospitalar, unidade governamental ligada à área da saúde, operadora de plano de saúde para o atendimento exclusivo e direcionado ao paciente previamente cadastrado na Anvisa. O produto a ser importado deve ser produzido e distribuído por estabelecimentos devidamente regularizados pelas autoridades competentes em seus países de origem para as atividades de produção, distribuição ou comercialização (BRASIL, 2022).

## **10 ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS USUAIS NOS DISTÚRBIOS DA ANSIEDADE E INSONIA**

A farmacoterapia deve ser considerada em situações agudas com necessidade de redução imediata dos sintomas. A seleção do fármaco deve ter em consideração diferentes fatores como os sintomas, objetivos do tratamento, resposta a tratamentos prévios, preferências do paciente, custos, comorbidades, contraindicações e efeitos secundários (RIBEIRO, 2016).

### **10.1 Fármacos Hipnóticos**

As benzodiazepinas (BZD) e fármacos análogos têm indicação no tratamento da insônia quando os sintomas tomam caráter patológico e não devem ser utilizadas por rotina no tratamento sintomático de insônias leves a moderadas. Não se deve utilizar ao mesmo tempo mais do que uma BZD hipnótica ou fármaco análogo (RIBEIRO, 2016).

Previamente à prescrição de fármacos hipnóticos, o doente deverá ser informado sobre o risco de habituação, risco de síndrome de privação, risco de toxicidade com a ingestão concomitante de álcool e/ou sedativos, risco de interferir com as funções psicomotoras e risco de quedas (especialmente nos idosos) (RIBEIRO, 2016).

### **10.2 Agonista dos receptores das benzodiazepinas**

Estes fármacos produzem um efeito hipnótico semelhante às benzodiazepinas, tendo como exemplo o zolpidem. O uso desta classe é recomendado no tratamento da insônia a curto prazo, sobretudo na insônia inicial. O zolpidem diminui a lentificação no padrão da atividade elétrica cerebral no sono e o número de despertares noturnos, aumentando a duração e a qualidade do sono. O tratamento com esta classe deve ser curto, com duração média inferior a quatro semanas. Os efeitos secundários mais comuns são cefaleias, tonturas e sonolência. Em 2013, a US Food and Drug Administration recomendou o uso de uma dose menor que os 10 mg/dia, especialmente em mulheres, visto que doses mais elevadas podem estar

acompanhantes a uma diminuição da capacidade de conduzir. Estudos mostraram que concentrações sanguíneas de 50 ng/ml são capazes de diminuir a capacidade de dirigir, sendo que estas doses se encontram em cerca de 15% das mulheres que tomaram 10mg de zolpidem 8 horas antes (RIBEIRO, 2016).

### **10.3 Benzodiazepinas**

As BZD estão recomendadas apenas na fase aguda das queixas de insônia, na menor dose possível, com duração de duas a quatro semanas (RIBEIRO, 2016).

Estes fármacos diminuem a latência do sono e número de despertares noturnos, aumentando a duração e qualidade do sono. Adicionalmente, as BZD podem diminuir as queixas de ansiedade (RIBEIRO, 2016).

Previamente à prescrição de BZD, devem ser avaliados a presença de causalidade ou comorbidade física, o abuso de álcool ou outras substâncias, miastenia gravis, a insuficiência respiratória grave, a apneia do sono, a insuficiência hepática grave e a idade do paciente (RIBEIRO, 2016).

Nos pacientes com queixas de insônia inicial, deve-se utilizar uma BZD de curtaação e, nos pacientes com queixas de dificuldade de manutenção do sono, é preferível uma BZD com ação mais prolongada. O diazepam não deve ser utilizado, pois é de longa duração de ação e pode levar à acumulação de metabolitos ativos (RIBEIRO, 2016).

Os efeitos adversos mais comuns são sedação matinal, incoordenação motora, perturbações amnésicas, sonolência excessiva, atraso de tempo de reação, redução da libido e desinibição comportamental (RIBEIRO, 2016).

Após duas a quatro semanas de uso, aumenta o risco de desenvolver tolerância, dependência física e psicológica e síndrome de privação. Esta síndrome pode durar até três semanas após a suspensão de BZD de longa ação e caracteriza-se pela presença de sintomas de ansiedade, perda de apetite, tremor, sudorese e alterações perceptuais. A maioria dos hipnóticos são depressores respiratórios, que podem agravar a síndrome da apneia obstrutiva do sono ou hiperventilação e em idosos, aumentar o número de quedas, os expondo a circunstancias prejudiciais à saúde (RIBEIRO, 2016).

## **11 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO**

Diversos estudos demonstram a eficácia da terapia cognitivo-comportamental (TCC) no tratamento da insônia, sendo que esta é considerada por várias sociedades médicas como o tratamento padrão (RIBEIRO, 2016).

### **11.1 Higiene do Sono**

A higiene do sono inclui um conjunto de hábitos comportamentais que facilitam adormecer e a manutenção do sono, sendo um denominador comum em todas as intervenções terapêuticas utilizadas para as perturbações do sono. Esta é útil como coadjuvante de outras terapias cognitivas e/ou farmacológicas, não existindo dados sobre a sua utilidade no tratamento da insônia aguda (RIBEIRO, 2016).

### **11.2 Terapia Cognitivo-Comportamental**

A TCC inclui diferentes estratégias, com o objetivo de identificar pensamentos, crenças e atitudes disfuncionais que se vinculam a insônia e haja a substituição por comportamentos e cognições mais adequadas (RIBEIRO, 2016).

Normalmente, consiste num programa de quatro a oito sessões, por meio de uma abordagem com múltiplas estratégias, que inclui o controle de estímulo, restrição do sono, relaxamento, terapia cognitiva e intenção paradoxal. Alguns autores incluem a higiene do sono nas estratégias da TCC (RIBEIRO, 2016).

A TCC tem eficácia comprovada no tratamento da insônia sem ou com comorbidades, com manutenção a longo prazo dos seus efeitos, sendo, assim, recomendada como primeira linha de tratamento na insônia sem efeitos patológicos que implica na vida do doente (RIBEIRO, 2016).

### **11.3 Controle de Estímulo (TCC)**

O objetivo desta estratégia é auxiliar o indivíduo a associar a cama apenas ao sono ou atividade sexual e não a sentimentos negativos, como o medo de não conseguir dormir, ou outras atividades que possam interferir no sono. O controle de estímulo aumenta a qualidade do sono e tem efeitos mantidos a longo prazo. (RIBEIRO, 2016).

#### **11.4 Restrição do Sono**

Alguns indivíduos com insônia permanecem mais tempo na cama para tentarem recuperar o “sono perdido”. Isto acarreta uma maior dificuldade a iniciar o sono na noite seguinte e uma maior necessidade de permanecer na cama nas manhãs seguintes. Por meio desta estratégia, induz-se uma privação do sono temporária, reduzindo voluntariamente o tempo passado na cama até a um nível que o paciente não está habituado. Esta restrição não deve ser, contudo, inferior a 5h. Tal estratégia está, geralmente, indicada para pacientes em que a razão entre o tempo total que passam a dormir e o tempo total que passam na cama. Esta razão é intitulada eficiência do sono, ou seja, naqueles que, apesar de estarem muitas horas na cama, têm tempo total de sono baixo (BABSON, BONN-MILLER, 2014).

Como efeitos adversos potenciais, a restrição do sono pode aumentar a sonolência diurna e diminuir o tempo de reação. Assim como técnicas de relaxamento (meditação, respiração profunda, treino autogênico) podem ser eficazes para reduzir a excitação fisiológica e psicológica e, assim, promover o sono. Estas são mais eficientes no intuito de melhorar a fase inicial do sono e deverão ser utilizadas durante o dia, antes de deitar-se e no meio da noite se o paciente não conseguir dormir (RIBEIRO, 2016).

#### **11.5 Terapia Cognitiva**

As crenças, atitudes disfuncionais (distorção da realidade, onde o indivíduo cria uma situação errônea e acredita fielmente na mesma, gerando emoções por esses pensamentos.), preocupações ou expectativas irrealistas sobre o sono podem vincular a insônia, levando a um ciclo vicioso. O objetivo da terapia cognitiva é identificar essas crenças e atitudes disfuncionais e substituí-las por outras mais adequadas. Esta estratégia deve ser aplicada por profissionais especializados em terapia cognitiva (RIBEIRO, 2016).

#### **11.6 Exercício Físico**

O exercício físico parece ter um efeito benéfico na qualidade do sono, diminuindo as queixas de insônia e o uso de medicação hipnótica. O exercício “agudo” (apenas uma sessão de atividade física) parece ter benefícios leves a moderados na qualidade do sono, diminuindo a latência do sono e a ansiedade prévia a adormecer

e aumentando a eficiência e o tempo total de sono. Estes benefícios parecem ocorrer apenas após a prática de exercício aeróbico moderado (exemplo, uma caminhada) e não para exercícios aeróbicos intensos (exemplo: corrida) ou exercícios de resistência moderados (exemplo: musculação). Programas de exercício regular parecem mostrar, nas meta-análises, melhorias semelhantes às encontradas para os hipnóticos, sendo que a maioria dos estudos se referem ao exercício aeróbico moderado. Todavia, deve-se evitar a sua realização duas horas antes de deitar (RIBEIRO, 2016).



## 12 CONCLUSÃO

Concluiu-se que o uso do CBD em tratamento de ansiedade e insônia tem sido muito promissor, por conta da sua baixa toxicidade e baixo grau de dependência. Os estudos apresentados foram consistentes em seus argumentos mostrando o lado científico e concreto do uso do canabidiol, um componente da *Cannabis sativa L.*, no tratamento da ansiedade e insônia.

Assim, em razão da amplitude de benefícios, do diálogo entre saberes e de não haver efeitos adversos graves e permanentes, entende-se que ao uso fitoterápico da *Cannabis* não se deve impor os mesmos protocolos de controle que requerem os medicamentos alopáticos ou até mesmo os canabinóides isolados. Entende-se serem corretos e necessários os procedimentos científicos de experimentação e observação de efeitos, em ambientes controlados para substâncias estranhas ao organismo (alopáticos) ou potencializados (canabinóides isolados ou sintéticos), de forma a ter grande impacto. Exigir o mesmo grau de procedimentos para o uso fitoterápico dificultaria o acesso em função das restrições legais do preconceito existente. E também porque há um “saber cannábico” acumulado como uma das vozes legitimadoras do uso ao longo da história da humanidade.

A revisão feita mostrou a relevância do sistema endocanabinoide já existente no nosso organismo, mediado por moléculas endógenas e exógenas nos receptores CB1 e CB2.

O tratamento dos distúrbios de ansiedade com o CBD se dá por uma ativação do receptor CB1R, que desempenha ação ansiolítica em vários modelos, diminuição do medo incondicional e também de diversos tipos de sintomas de ansiedade, sempre levando em consideração a localização e quantidade de receptores disponíveis para a ligação da molécula.

O tratamento dos distúrbios de insônia com o CBD se dá por um agonismo indireto do receptor CB1 (CB1R) e do receptor CB2 (CB2R), que aumenta a concentração da AEA, o endocanabinoide principal, por inibição da sua enzima degradante, ácido graxo amido hidroxilase (FAAH). Portanto, o aumento da anandamida regula os estágios de déficits do sono.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, Ailane. **CBD para insônia**: como o canabidiol pode te ajudar a dormir melhor. 2020. Disponível em: <https://www.cannabisesaude.com.br/cannabis-pode-ajudar-no-tratamento-da-insonia/>. Acesso em: 26 maio 2022.

BABSON, Kimberly A.; BONN-MILLER, Marcel O. Sleep Disturbances: implications for cannabis use, cannabis use cessation, and cannabis use treatment. **Current Addiction Reports**, [s.l.], v. 1, n. 2, p. 109-114, 18 mar. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40429-014-0016-9>. Acesso em: 26 maio 2022.

BRASIL. **Lei n. 156, de 05 de maio de 2017**. Dispõe sobre a alteração das Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº 64/2012, nº 29/2013, nº 42/2014, nº 01/2015, nº 11/2015, nº 71/2016 e nº 104/2016, para a inclusão, alteração e exclusão de Denominações Comuns Brasileiras – DCB, na lista completa das DCBda Anvisa. Brasília, DF, 08 mai. 2017, p. 1-3. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0156\\_05\\_05\\_2017.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0156_05_05_2017.pdf). Acesso em: 26 jan. 2022.

BRASIL. **Resolução n. 660, de 30 de março de 2022**. Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. .62. ed. Brasília, DF, 30 mar. 2022. Seção 1, p. 333. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-660-de-30-de-marco-de-2022-389908959>. Acesso em: 20 set. 2022.

BRUNA, Maria Helena Varella. **INSÔNIA**: a insônia pode ter causas orgânicas e psíquicas. algumas recomendações podem ajudar a pegar no sono. A insônia pode ter causas orgânicas e psíquicas. Algumas recomendações podem ajudar a pegar no sono. Disponível em: <https://drauziovarella.uol.com.br/doencas-e-sintomas/insonia/>. Acesso em: 15 maio 2022.

BUENO, A. R.; ORTIZ, J. V. Therapeutic option for anxiety: is the use of Cannabis sativa a pharmacological alternative? **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 10, n. 15, p. e476101522948, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i15.22948. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22948>. Acesso em: 10 nov. 2022

CLEMENTE, V. Como tratar os doentes com insônia crónica? O contributo da psicologia clínica. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, [s. l.], v. 22, n. 5, p. 635–44, 2006. DOI: 10.32385/rpmgf.v22i5.10290. Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10290>. Acesso em: 13 set. 2022.

GARCÍA-GUTIÉRREZ; *et al.*, 2020. Cannabidiol: a potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. **Biomolecules**, [s.l.], v. 10, n. 11, p. 1575, 19 nov. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biom10111575>. doi: 10.3390/biom10111575. Acesso em: 13 nov. 2022.

GENTIL, Valentin; LOTUFO-NETO, Francisco. **Pânico, fobias e obsessões: a experiência do projeto amban**. Edusp, São Paulo, v. 2, n. 1, p. 1-189, 01 jan. 1996. Disponível em: <http://plenamente.com.br/artigo.php?FhIdArtigo=193>. Acesso em: 15 jun. 2022.

LOPES, K. C. da S. P.; SANTOS, W. L. dos. Transtorno de ansiedade. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 45–50, 2018. Disponível em: <https://revistasfasesa.senaaires.com.br/index.php/iniciacao-cientifica/article/view/47>. Acesso em: 4 nov. 2022.

MOURA, Inara Moreno; ROCHA, Victor Hugo Coelho; BERGAMINI, Gésica Borges; SAMUELSSON, Evelin; JONER, Cristielli; SCHNEIDER, Luiz Fernando; MENZ, Pérsia Regina. A terapia cognitivo-comportamental no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. **Revista Científica Faema**, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 423, 13 abr. 2018. **Revista FAEMA**. Doi:<https://doi.org/10.31072/rcf.v9i1.557>. Acesso em: 08 ago. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993. 351 p. PSQUIATRIA, I. Características básicas do transtorno de ansiedade generalizada. **Medicina (Ribeirão Preto, online.)**, v. 50, n. Supl 1, p. 51-55, 2017. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/2017/vol50-Supl-1/SIMP5-Characteristicas-basicas-do-transtorno-de-ansiedade-generalizada.pdf>

RIBEIRO, N. F. Tratamento da Insônia em Atenção Primária à Saúde. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 38, p. 1–14, 2016. DOI: 10.5712/rbmfc11(38)1271. Disponível em: <https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/1271>. Acesso em: 6 jul. 2022.

SÁ, Renata Maria Brito de; MOTTA, Luciana Branco da; OLIVEIRA, Francisco José de. INSÔNIA: prevalência e fatores de risco relacionados em população de idosos acompanhados em ambulatório. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, [s.l.], v. 10, n. 2, p. 217-230, ago. 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1809-9823.2007.10027>. Acesso em: 07 jun. 2022.

SCHIER, Alexandre Rafael de Mello et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. **Brazilian Journal Of Psychiatry**. São Paulo, p. 104-117. jun. 2012. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/rbp/v34s1/pt\\_v34s1a08.pdf](https://www.scielo.br/pdf/rbp/v34s1/pt_v34s1a08.pdf). Acesso em: 06 jun. 2020.

SHANNON, Scott; LEWIS, Nicole; LEE, Heather; HUGHES, Shannon. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: a large case series. **The Permanente Journal**, [s.l.], v. 2, n. 1, p. 1-5, mar. 2019. The Permanente Federation. <http://dx.doi.org/10.7812/tpp/18-041>. Disponível em: <https://www.thepermanentejournal.org/doi/10.7812/TPP/18-041>. Acesso em: 25 ago. 2022.

SOUSA, Caroline Conceição. Tecnologia farmacêutica: novas formulações de canabidiol para o tratamento da dor. **Dor On Line**. Salvador, p. 1-4. out. 2019.

Disponível em: <http://www.dol.inf.br/html/EditoriaisAnteriores/Editorial259.pdf>  
Acesso em: 18 out. 2022.

SURAEV A, GRUNSTEIN RR, MARSHALL NS, et al: (CBD) and  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC) for chronic insomnia disorder ('CANSLEEP' trial): protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded, proof-of-concept trial. **The Bmj**. Sydney, 18 mar.2020. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/5/e034421.info>. Acesso em: 15 out. 2022.