LUMEN ET VIRTUS

A eficácia do canabidiol no tratamento de transtornos mentais: Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos

https://doi.org/10.56238/levv15n39-130

Leila Maués Oliveira Hanna
Doutora em Odontologia
Universidade do Estado do Pará
LATTES: http://lattes.cnpq.br/9053127342436269

Alexandre Marques da Rocha
Discente do curso de Medicina
Universidade do Estado do Pará
LATTES: http://lattes.cnpq.br/6987780727243097

Bruna Lisboa Nunes
Discente do curso de Medicina
Universidade do Estado do Pará
LATTES: http://lattes.cnpq.br/4628089468191824

Kallaiho Kevin Dantas Naimayer
Discente do curso de Medicina
Universidade do Estado do Pará
LATTES: https://lattes.cnpq.br/8181659622679615

Léo Vitor Araújo Martins
Discente do curso de Medicina
Universidade do Estado do Pará
LATTES: http://lattes.cnpq.br/1573857191171150

RESUMO
INTRODUÇÃO: A aplicação terapêutica do canabidiol (CBD) está ganhando interesse devido ao crescente corpo de evidências que apoiam seu uso no tratamento de distúrbios mentais. OBJETIVOS: Desenvolver uma revisão sistemática para avaliar as evidências científicas que suportem o uso do CBD no tratamento de transtornos psiquiátricos. MÉTODOS: Para isso utilizou-se apenas ensaios clínicos randomizados duplo-cego. A busca de evidências científicas foi feita nas bases de dados PubMed e BVS, com os descritores "cannabidiol" and "mental disorders". Foram encontrados 219 artigos no PubMed e 79 na BVS, entre os anos de 2020 a 2022, na língua inglesa. Foram excluídos artigos de revisão, estudos observacionais, manuscritos, artigos repetidos e artigos que não possuíam o enfoque do tratamento de transtornos mentais pelo uso de canabidiol. Dessa forma, restaram 10 pesquisas relevantes para a realização da presente revisão sistemática. RESULTADOS: Dos 10 artigos selecionados, 90% apresentaram resultados positivos para o uso do CBD no tratamento de diversos distúrbios mentais. Dentre eles houve uma maior prevalência do uso da droga para o tratamento de psicose, ansiedade e mecanismos comportamentais; evidenciando sua utilidade e benefícios.

Observou-se que nos casos de psicose o CBD aumentava significativamente os níveis de glutamato no hipocampo esquerdo dos pacientes, comprovando sua eficácia. Já nas pesquisas envolvendo os mecanismos comportamentais, foi possível verificar que o uso do CBD diminuiu de forma linear os níveis de cortisol vinculados ao estresse no organismo do paciente, evidenciando sua capacidade terapêutica. CONCLUSÃO: O uso do CBD foi útil para aliviar os sintomas de alguns distúrbios mentais, como a psicose, ansiedade, esquizofrenia, autismo, problemas comportamentais e estresse. Além disso, as pesquisas ainda mostraram resultados incertos e por vezes até contraditórios, o que reforça a necessidade de mais investigações sobre a ação desta droga no tratamento de distúrbios mentais.

Palavras-chave: Canabidiol, Distúrbios Mentais, Psicose, Mecanismos Comportamentais e Ansiedade.

1 INTRODUÇÃO

Cannabis sativa é uma espécie de planta da cannabis, no qual possui relatos de uso medicinal dentro da cultura chinesa na farmacologia mais antiga do mundo. Todavia, ao fim do século XX, com a descoberta do sistema canabinóide endógeno no encéfalo, o interesse no papel farmacêutico da cannabis cresceu de forma exponencial, devido a possível interação da cannabis com o Sistema Nervoso Central (SNC) e seu possível efeito terapêutico. (KHAN et al., 2020).

A cannabis possui mais de 140 compostos canabinóides, sendo o de principal interesse na indústria farmacêutica, o Canabidiol (CBD), devido ao seu efeito terapêutico em diversos distúrbios mentais (CITTI et al., 2018). Pesquisa recente (PINTO et al., 2020) observou a eficácia do CBD no tratamento de epilepsia, o qual registrou um aumento na qualidade de vida desses pacientes, com uma melhora significativa no humor desses indivíduos.

Ademais, é possível observar diversos estudos que expõe outros benefícios do uso do CBD no manejo de transtornos psicológicos. O Canabidiol mostrou resultados favoráveis para o tratamento de sintomas neuropsicológicos relacionados a estágios moderados e avançados de demência, sendo eles particularmente agitação, comportamento agressivo, distúrbio do sono e desinibição sexual (STELLA et al., 2021). Além disso, há relato de casos do uso de CBD para redução dos sintomas de depressão e ansiedade, incluindo fobias simples e sintomas de paranoia e dissociação (LACZKOVICS et al., 2021).

Portanto, o crescente número de estudos que abordam sobre os efeitos benéficos dessa substância em relação a alguns transtornos mentais traz à tona se há a possibilidade real da aplicação desta droga no tratamento dessas enfermidades. Dessa forma, o objetivo da presente revisão sistemática é avaliar as evidências científicas que sustentem o uso do CBD no tratamento de distúrbios mentais.

2 METODOLOGIA

A presente revisão sistemática foi inicialmente registrada na base de dados PROSPERO sob o CRD número 405747 e seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA).

Esta revisão foi desenhada utilizando a estratégia PICO (População/ Intervenção/ Controle/ Outcome); sendo que a pergunta que norteou a pesquisa foi: “O uso do Canabidiol (CBD) apresenta efeito terapêutico no tratamento de transtornos psicológicos?”.

As buscas foram realizadas em maio de 2022 nas bases de dados eletrônicas da National Library of Medicine, USA, em sua interface PubMed (www.pubmed.com.br) e BVS (https://bvsalud.org/). Os termos MeSH utilizados foram: “Mental Disorders” AND “Cannabidiol”.

Foram incluídos estudos clínicos duplo cego randomizados, publicados no período de 2020 a 2022, nos idiomas inglês, português e espanhol. A seleção foi feita com base no título e resumo e, em seguida, pela leitura e análise do texto completo. Todas as citações foram inseridas no gerenciador de referências bibliográficas Mendeley Reference Manager.

A partir dos estudos incluídos, foram extraídos e tabulados dados referentes à doença foco da pesquisa, à utilização de placebo, ao total amostral de pacientes e aos resultados obtidos pelas pesquisas.

A partir de uma avaliação detalhada de metodologia e resultados, foram delimitados os seguintes critérios de inclusão metodológicos: Pesquisas realizadas em humanos que avaliassem especificamente os possíveis efeitos do CBD, trabalhos que abordassem sobre algum tipo de transtorno mental, e o estudo deveria ser um ensaio clínico randomizado duplo-cego.

Os artigos que apresentavam uma abordagem fora da pergunta norteadora e/ou que avaliavam sem um grupo controle com placebo foram excluídos; assim como os artigos que se encontravam em duplicidade.

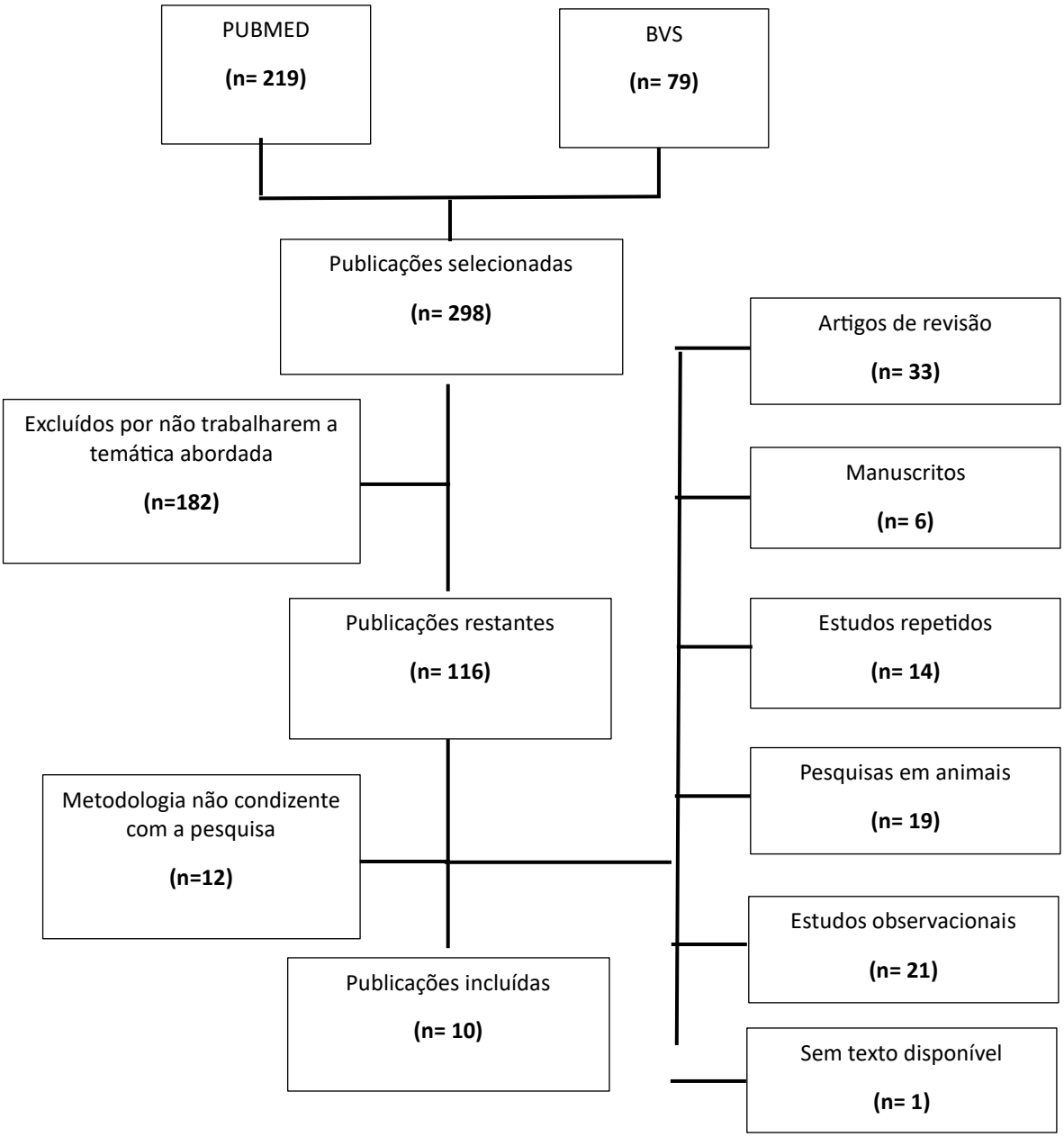
Os estudos selecionados para leitura completa tiveram suas metodologias e resultados detalhadamente analisados a fim de evitar a ocorrência de "resultados distorcidos", "confusões" e "ocorrência aleatória". Para determinar o valor do estudo, as seguintes perguntas foram respondidas: "Os resultados foram tendenciosos?"; "Há fatores de confusão ou distorção presentes ou falta de padronização entre os participantes do estudo?" e "Existe a possibilidade de os resultados terem surgido por acaso?". Foram dadas respostas "SIM" e "NÃO". Se as respostas fossem NÃO aos três questionamentos, a pesquisa foi considerada confiável com baixo risco de viés.

O nível de evidência foi determinado utilizando o GRADE (Grading of Recommendations Assessment, development and Evoluation). A partir dessa ferramenta, pode-se graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações do protocolo farmacológico. O GRADE possui quatro níveis de evidência: muito baixo, baixo, moderado e alto; que dependem se questões como risco de viés, inconsistência, imprecisão e viés de publicação são graves, muito graves ou não graves.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após busca nas bases de dados, seguindo a estratégia previamente mencionada, foram encontrados 298 artigos, sendo 219 advindos do PubMed e 79 da BVS, entretanto após a leitura dos resumos foram selecionados apenas 10 artigos para leitura completa, conforme descrito na figura 1.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA.



FONTE: Autoria própria, 2022.

A partir das informações apresentadas na figura 1, observa-se a necessidade de se apresentar um quadro com esclarecimentos acerca dos 10 artigos incluídos na presente revisão.

Quadro 1 – Caracterização dos artigos da amostra bibliográfica.

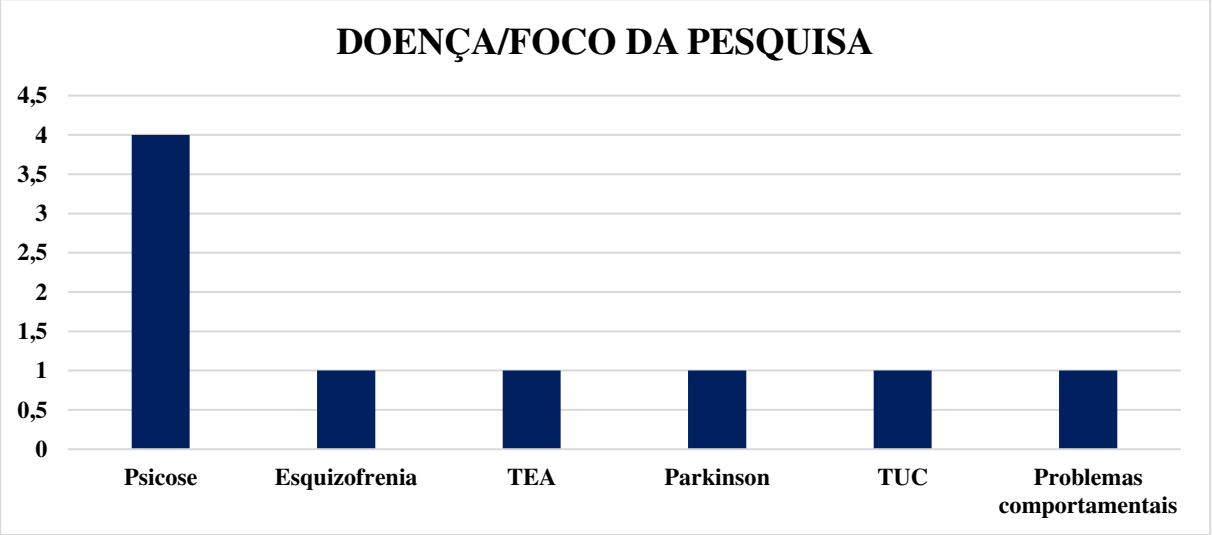
Estudo	Título	Periódico	Autores/Ano
E1	Acute effects of cannabinoids on symptoms of obsessive-compulsive disorder: A human laboratory study.	Depress Anxiety	KAYSER, R.R. et al, 2020
E2	A pilot randomised placebo-controlled trial of	Br J Clin Pharmacol	EFRON D. et al, 2020

	cannabidiol to reduce severe behavioural problems in children and adolescents with intellectual disability.		
E3	A single dose of cannabidiol modulates medial temporal and striatal function during fear processing in people at clinical high risk for psychosis	Transl Psychiatry	DAVIES C. et al, 2020
E4	Cannabidiol and Amisulpride Improve Cognition in Acute Schizophrenia in an Explorative, Double-Blind, Active-Controlled, Randomized Clinical Trial.	Front Pharmacol	LEWEKE, F.M. et al, 2021
E5	Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder.	Mov Disord	DE ALMEIDA, C.M.O. et al, 2021
E6	Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial.	Lancet Psychiatry	FREEMAN, T.P. et al, 2020
E7	Cannabidiol modulation of hippocampal glutamate in early psychosis	J Psychopharmacol	O'´NEILL A, et al, 2021
E8	Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial.	Mol Autism	ARAN, A. et al, 2021
E9	Effects of short-term cannabidiol treatment on response to social stress in subjects at clinical high risk of developing psychosis.	Psychopharmacology (Berl)	APPIAH-KUSI E. et al, 2020
E10	Normalization of mediotemporal and prefrontal activity, and mediotemporal-striatal connectivity, may underlie antipsychotic effects of cannabidiol in psychosis.	Phychol Med	O'´NEILL A, et al, 2021

FONTE: Autoria própria, 2022.

As informações extraídas das publicações incluídas no quadro 1 foram organizadas em 6 categorias para melhor estruturação dos resultados encontrados acerca dos possíveis usos terapêuticos do Canabidiol (CBD) no tratamento de cada distúrbio mental analisado: Psicose, Esquizofrenia, Transtorno do Espectro Autista (TEA), Transtorno por uso de Cannabis (TUC), Transtornos comportamentais e Doença de Parkinson.

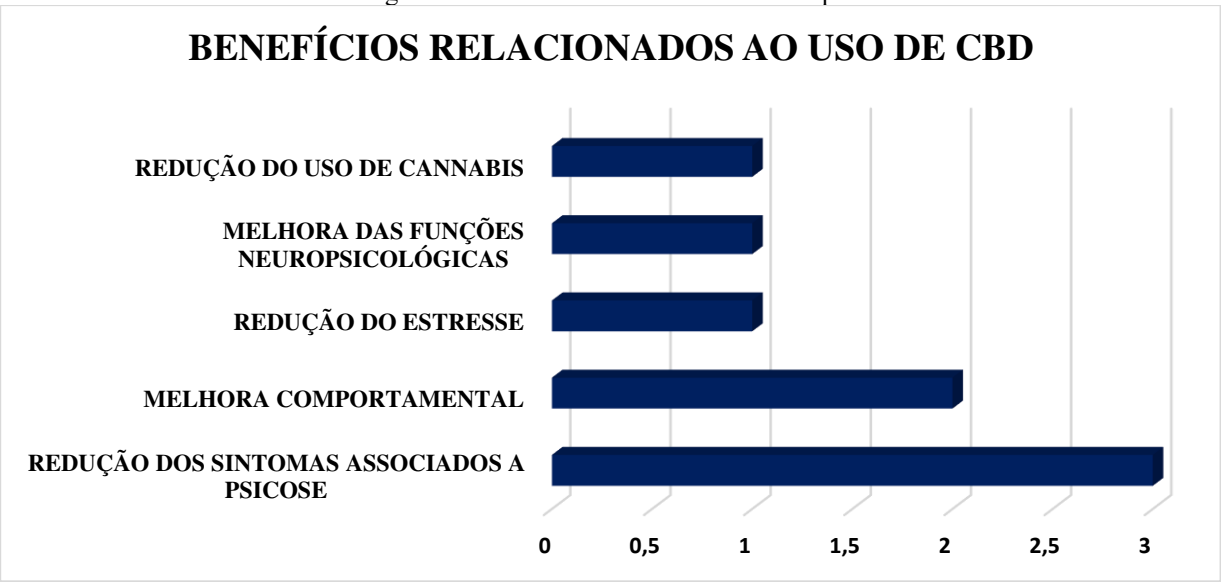
Gráfico 1 - Relação entre a quantidade de estudos e suas doenças/focos de pesquisa



FONTE: Autoria própria, 2022.

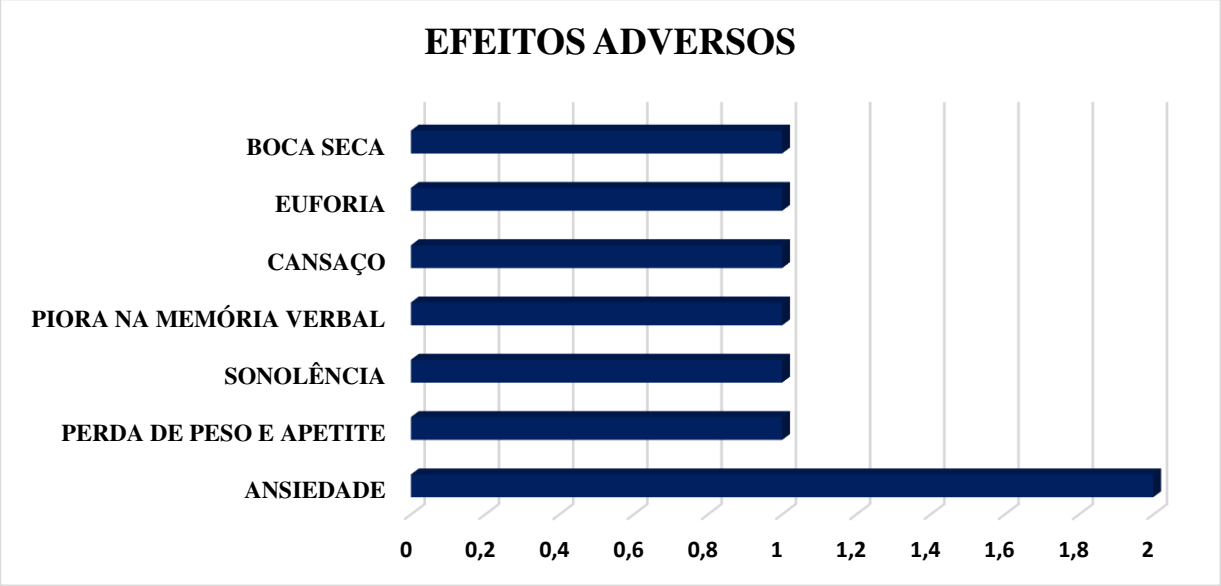
Em uma visão geral, serão apresentados de forma visual os principais benefícios e efeitos adversos encontrados a partir do uso do CBD como ferramenta terapêutica para o manejo de doenças mentais, com o objetivo de sintetizar os principais achados do presente estudo.

Gráfico 2 – Benefícios ligados ao uso CBD e o número de vezes que eles foram relatados.



FONTE: Autoria própria, 2022.

Gráfico 3 – Efeitos adversos associados ao uso de CBD e o número de vezes que eles foram descritos.



FONTE: Autoria própria, 2022.

3.1 USO DO CBD PARA TRATAMENTO DE PSICOSES

Todos os trabalhos que abordaram sobre os efeitos do CBD no tratamento das psicoses mostraram resultados promissores, indicando que o CBD possa ter efeitos positivos e relevantes sobre essa doença, principalmente se administrada nos estágios iniciais (BATALLA et al., 2019).

Nesses estudos foram observados uma melhora significativa da severidade dos sintomas de psicose, de modo que o tratamento com CBD pareceu normalizar parcialmente a conectividade e a ativação de regiões especificas do cérebro envolvidas na psicopatologia das psicoses. De maneira que, os atuais estudos presentes na literatura, sugerem que as psicoses têm origem de um aumento espontâneo de dopamina sobre as vias da recompensa, levando a estimulação anormal de ações de reforçamento, assim, o provável efeito do CBD seria atuar sobre essas mesmas vias de processamento de modo oposto (GUNASEKERA; DIEDEREN; BHATTACHARYYA, 2022).

Nesse contexto, os estudos mostraram que o CBD teve também uma influência relevante sobre a modulação de outros processos no cérebro, como o ato de lembrar (memória), a cognição, e a percepção do medo. Isso por meio, da promoção de uma maior ou uma menor ativação de áreas específicas do cérebro (BATALLA et al, 2021). Entretanto, tais efeitos dependem de alguns fatores como: A dosagem utilizada; A rota de utilização; A progressão da doença (caso agudo ou crônico); E a presença de outras comorbidades associadas (DAVIES; BHATTACHARYYA, 2019).

Mais especificamente, em E3, E7 e E10, foi apontado, que o CBD alterou os níveis de glutamato e/ou excitação na região do hipocampo esquerdo quando comparados ao grupo recebendo placebo. Além disso, em outras áreas/agrupamentos do cérebro como o giro parahipocampal direito, giro frontal médio esquerdo, amigdala esquerda, putâmen e núcleo caudado mostraram também

sofrer influência desta droga, de modo que esses efeitos se mostraram ser positivos, sendo eles associados a uma atenuação dos sintomas desses pacientes (BATALLA et al, 2021).

Os meios pelos quais houve essa influência exercida pela droga sobre essas regiões ainda não é totalmente certo, porém já foram reportados pela literatura, alguns mecanismos de ação possíveis como: A modulação alostérica negativa de receptores CB1/CB2; O agonismo parcial de receptores dopaminérgicos D2; A inibição da hidrólise da anandamida e o consequente aumento de seus níveis; E a estimulação de receptores 5-HT1A (CHESNEY; OLIVER; MCGUIRE, 2022; GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020; GUNASEKERA; DIEDEREN; BHATTACHARYYA, 2022).

Além disso, em E9, foi observado uma relação entre o uso de CBD e o estresse associado a uma mudança nos níveis de cortisol e da sua reatividade naqueles pacientes, além de uma relação com a ansiedade, identificada através da avaliação STAI-S AUC. Nesse trabalho, ficou claro a atuação positiva dessa droga em relação ao estresse e a ansiedade, onde a substância mostrou ter resultados intermediários quando comparados ao grupo saudável e o placebo.

Na maior parte dos artigos, foi observado uma relação linear entre os grupos estudados, de maneira que o grupo controle apresentava resultados melhores diante dos testes selecionados pela pesquisa e aquele tratado com placebo tendo avaliações piores, enquanto o grupo recebendo o CBD se apresentava com avaliações intermediárias.

3.2 USO DO CBD PARA TRATAMENTO DE ESQUIZOFRENIA

De acordo com E4, os pacientes tratados com CBD, provaram ter uma melhora considerável da atividade cerebral, especialmente na sua velocidade de processamento, memória visual, coordenação visual e motora e na habilidade de manter a atenção. Esses resultados foram obtidos através dos testes ROFT, Digit-Symbol, Trail Making Test B e Continuous Perfomance Test-Symbol. Somado a isso, é imporante destacar que os efeitos antipsicóticos do CBD podem ser considerados no tratamento da esquizofrenia (SILVA, 2020).

Entretanto, é válido ressaltar que outros estudos já disponíveis na literatura que compararam os tratamentos usualmente utilizados para esquizofrenia com os tratamentos a base de CBD, mostraram pouca ou até nenhuma diferença terapêutica significante (GHABRASH et al., 2020; KOPELLI et al., 2020; LEWEKE et al., 2012).

Portanto, em geral os resultados obtidos indicam que a utilização do CBD são ainda uma grande incógnita. Uma vez que, essa droga pode ser considerada benéfica em relação ao funcionamento neurocognitivo, ela pode trazer benefícios para pacientes com esquizofrenia, assim a busca sobre seus efeitos nesses pacientes é importante de ser explorada (PATEL, 2020). Além disso, é importante salientar que a pouca descrição de efeitos adversos associados a essa substância, faz

com que ela possa se tornar no futuro uma opção alternativa de tratamento para essa doença (HUESTIS, 2019).

3.3 USO DO CBD PARA TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO (TEA)

O estudo E8 mostrou indicativos de que o tratamento com canabidóides pode melhorar sintomas principais do TEA como: Automutilação, raiva, hiperatividade, ansiedade, irritabilidade, agressividade, redução das habilidades cognitivas, problemas de atenção e depressão. Tais resultados são sustentados pela literatura já existente (ARAN et al., 2019; BARCHEL et al., 2018; BAR-LEV SCHLEIDER et al., 2019; LOSS et al., 2020; SILVA et al., 2022).

Nele foi demonstrado que o tratamento com canabidóides tem o potencial de diminuir comportamentos disruptivos associados com o TEA com tolerância aceitável, esses resultados foram obtidos através de respostas positivas nas avaliações de Impressão Clínica Global (CGI-I) e Escala de Responsividade Social (SRS-2) (BARCHEL et al., 2018). Um dos efeitos secundários observado foi a perda de peso/IMC concomitante com o uso dessas substâncias. E o efeito adverso mais prevalente observado foi a sonolência. Desse modo, o uso de CBD deve ser explorado como um futuro tratamento de sintomas derivados do TEA (ARAUJO; TJOA; SAIJO, 2019; LOSS et al., 2020).

3.4 USO DO CBD PARA TRATAMENTO DE PROBLEMAS COMPORTAMENTAIS

E2 mostrou uma melhora clínica significativa (que foi definida pelo estudo como a redução de 1 ou mais desvios comportamentais/Avaliação ABC-I amostra normativa) foi observada em todos os três participantes utilizando o tratamento com CBD comparado a nenhuma alteração observada no grupo usando o placebo (4 indivíduos), indicando que de fato houve uma mudança comportamental clinicamente relevante devido a utilização dessa droga.

E1 mostrou que com o decorrer do tempo houve uma diminuição geral dos sintomas de TOC e ansiedade em todos os grupos. Entretanto, a utilização do Tetrahidorcanabidiol (THC) e do CBD mostraram ter efeito insignificantes sobre essas alterações nas manifestações do TOC e da ansiedade quando comparadas aos efeitos do placebo, de modo que, imediatamente após a administração do placebo, foi observado uma maior redução do estado de ansiedade (auto reportado pela avaliação STAI-S) quando comparado com os compostos de THC e CBD, e esta diferença entre grupos persistiu por pelo menos 40 minutos. Porém após 60 minutos, essa diferença não foi observada ou se mostrou irrelevante.

Dessa forma, E1 mostrou que os constituintes da cannabis, THC e CBD, possuíram nenhuma influência no tratamento efetivo dos sintomas de ansiedade ou de TOC, enquanto E2 apresentou melhora clínica significativa nos distúrbios comportamentais a partir do uso do CBD.

Estudos como ARAN, A. et al (2019), mostram a efetividade exposta por E2. Nele, foram tratadas crianças com problemas comportamentais graves. Os principais efeitos adversos incluem distúrbios de sono e perda de apetite, todavia, os surtos comportamentais melhoraram com elevado grau de satisfação em 61% da população de estudo. Esses dados comprovam a necessidade de cautela por parte dos médicos no uso do CBD para tratamentos dos problemas comportamentais, pois há contradições sobre a efetividade dessa droga no tratamento desses distúrbios na literatura vigente.

3.5 USO DO CBD PARA TRATAMENTO DO TRANSTORNO POR USO DE CANNABIS (TUC)

Perante isso, verificou-se que FREEMAN, T. P. et al (2020), testou o uso de CBD para o tratamento do Transtorno por Uso de Cannabis (TUC) em diferentes concentrações (200, 400 e 800 mg).

Com 200 mg, o uso do CBD se mostrou ineficaz. Já com 400 mg, o CBD diminuiu o número de cigarros fumados por semana durante o tratamento e até o final da observação. Todavia, como efeito adverso, houve piora na qualidade do sono desse grupo. Por fim, o uso de 800mg de CBD reduziu os resultados da escala de abandono de cannabis durante o tratamento até o fim do acompanhamento, indicando uma redução dos sintomas relacionados a withdrawal de cannabis. Além disso, o CBD 800mg reduziu as avaliações de ansiedade durante o tratamento, mostrando que essa droga está associada a uma melhora desses sintomas.

Dessa forma, conclui-se que o uso do canabidiol (CBD), um fitocanabinóide não psicotrópico, é capaz – se utilizado em determinadas concentrações – de reduzir os efeitos psicotrópicos das outras substâncias presentes na *Cannabis sativa.* Entretanto, como trata-se do resultado de um estudo, seu uso deve ser controlado e mais pesquisas acerca da temática devem ser realizadas, com a intenção de expandir o conhecimento científico sobre a temática.

3.6 USO DO CBD PARA TRATAMENTO DE SINTOMAS DA DOENÇA DE PARKINSON (DP)

Em relação aos sintomas da doença de Parkinson, o estudo E5 observou que a utilização diária de 300mg de CBD durante um período de 12 semana não foi suficiente para reduzir as manifestações do RBD/REM, e nem produziu uma melhora significativa sobre o CGI quando comparado a utilização do placebo.

Uma vez que, a análise da variância entre o grupo com placebo e o que sofreu a intervenção com CBD, mostrou nenhuma interação/alteração sobre os subitens de severidade (CGI-S) e de

melhora (CGI-I), provando que essa droga (E o placebo) não apresentou nenhum efeito estatisticamente relevante.

Entretanto, é válido ressaltar, que foi observado uma maior satisfação do grupo CBD quando comparado ao grupo controle em relação ao sono durante a quarta e oitava semana de tratamento.

O estudo E5 mostrou nenhum efeito relevante do uso de canabidioides para o tratamento da Doença de Parkinson (COORAY; GUPTA; SUPHIOGLU, 2020). Todavia, ele demonstra o risco do uso indevido dessa droga, uma vez que foi constatada neurotoxicidade a partir do uso indiscriminado dessa terapêutica, o que demonstra a necessidade de controle das medidas fitoterápicas a partir dessas substâncias.

Todavia, PATRÍCIO, F; et al, 2020, demonstra que canabidioides podem atuar ativando receptores dopaminérgicos do tipo CB1, CB2 E TRPV-1, que vão atuar nas vias dos núcleos da base (local onde se desenvolve a Doença de Parkinson). Desse modo, entende-se que a ativação desses receptores pode ter efeitos neurocompensatórios, neuromoduladores e neuroprotetores, sendo positivo no tratamento da doença. Assim, conclui-se que há a necessidade de mais estudos conclusivos acerca do uso do CBD para tratamento da DP e o seu uso deve ser controlado pelos profissionais de saúde, a fim de se evitar efeitos negativos de sua utilização nos pacientes.

4 CONCLUSÃO

Os efeitos terapêuticos do CBD ainda não são totalmente conhecidos, entretanto diversos estudos já comprovam que esta droga tem a capacidade de modular regiões chave do encéfalo associadas a distúrbios de caráter mental. De modo que, a efetividade do seu uso nos tratamentos de pacientes psicóticos e com transtorno do espectro autista, mostraram resultados muito promissores.

Assim, esta modulação cerebral feita pelo CBD parece, nessas patologias, atuar diminuindo comportamentos agressivos, a irritabilidade, a hiperatividade dos indivíduos, com uma concomitante melhora funcional dos processos cognitivos e de interação social.

Além disso, algo que deve ser ressaltado, é que esta droga é bem tolerada pelo organismo e por isso não gera uma grande variedade de efeitos adversos, sendo uma vantagem em relação as outras drogas antipsicóticas disponíveis atualmente (HUESTIS, 2019; BATALLA, 2021). Outra grande diferença entre o CBD e os antipsicóticos atuais, é que o CBD não atua pelas vias dopaminérgicas. Logo, é possível que esse fármaco seja o início de uma nova classe de antipsicóticos, representando grandes avanços nessa área (CHESNEY; OLIVER; MCGUIRE, 2022).

Entretanto, é evidente que a quantidade de estudos com grandes populações envolvendo o CBD são escassos. Portanto, é imprescindível a realização de ensaios clínicos de caráter amplo que demonstrem com mais qualidade e especificidade a atuação farmacológica desse fármaco, comprovando ou não sua real efetividade terapêutica.

REFERÊNCIAS

APPIAH-KUSI, E. et al. Effects of short-term cannabidiol treatment on response to socialstress in subjects at clinical high risk of developing psychosis. Psychopharmacology. v. 23, n. 4, p. 1121-1130. 2020.

ARAN, A. et al. Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder. Molecular Autism, v. 10, p. 2. 2019.

ARAN, A; et al. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems-A Retrospective Feasibility Study. J Autism Dev Disord, v. 49, n. 3, p. 1284-1288. 2019.

ARAN, A; et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. Mol Autism, v. 12, n. 1, p. 1-11. 2021.

ARAUJO, D. J.; TJOA, K.; SAIJO, K. The Endocannabinoid System as a Window Into Microglial Biology and Its Relationship to Autism. Frontiers in Cellular Neuroscience, v. 13, p. 424. 2019.

BARCHEL, D. et al. Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. Frontiers in Pharmacology, v. 9, p. 1521, 2018.

BAR-LEV SCHLEIDER, L. et al. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. Scientific Reports, v. 9, n. 1, p. 200, 17 jan. 2019.

BATALLA, A. et al. The Potential of Cannabidiol as a Treatment for Psychosis and Addiction: Who Benefits Most? A Systematic Review. Journal of Clinical Medicine, v. 8, n. 7, p. 1058, 19 jul. 2019.

BATALLA, A. et al. The Impact of Cannabidiol on Human Brain Function: A Systematic Review. Front. Pharmacol, v. 11, p. 1-15. 2021.

BRITO, MMC; et al. Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. Mov Disord, v. 36, n. 7, p. 1711-1715. 2021.

CHESNEY, E.; OLIVER, D.; MCGUIRE, P. Cannabidiol (CBD) as a novel treatment in the early phases of psychosis. Psychopharmacology, v. 239, n. 5, p. 1179–1190, maio 2022.

CITTI, C. et al. Untargeted rat brain metabolomics after oral administration of a single high dose of cannabidiol. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 161, p. 1–11, 30 nov. 2018.

COORAY, R.; GUPTA, V.; SUPHIOGLU, C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. Molecular Neurobiology, v. 57, n. 11, p. 4878–4890, nov. 2020.

DAVIES, C. et al. Uma única dose de canabidiol modula a função medial temporal e estriatal durante o processamento do medo em pessoas com alto risco clínico de psicose. Transl Psychiatry, v. 10, n. 311, p. 1-12. 2020.

DAVIES, C.; BHATTACHARYYA, S. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. Therapeutic Advances in Psychopharmacology, v. 9, p. 2045125319881916, 8 nov. 2019.

EFRON, D. et al. A pilot randomised placebo-controlled trial of cannabidiol to reduce severe behavioural problems in children and adolescentes with intelectual disability. Br J Clin Pharmacol, v. 87, n. 2, p. 436 – 446. 2020.

FREEMAN, T. P. et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. The lancet, v. 7, n. 10, p. 865-874. 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, 19 nov. 2020.

GHABRASH, M. F. et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis among patients with schizophrenia and other primary psychotic disorders: A systematic review with a risk of bias assessment. Psychiatry Research, v. 286, p. 112890, 21 fev. 2020.

GUNASEKERA, B.; DIEDEREN, K.; BHATTACHARYYA, S. Cannabinoids, reward processing, and psychosis. Psychopharmacology, v. 239, n. 5, p. 1157–1177, maio 2022.

HUESTIS, M. A. et al. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. Current Neuropharmacology, n. 17, n. 10, p. 974-989. 2019.

KAYSER, R. R. et al. Acute effects of cannabinoids on symptoms of obsessive-compulsive disorder: A human laboratory study. Depression and Anxiety, n. 37, n. 8, p. 801-811. 2020.

KHAN, R. et al. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review. Journal of Cannabis Research, v. 2, n. 1, p. 2, 2 jan. 2020.

KOPELLI, E. et al. The role of cannabidiol oil in schizophrenia treatment. a systematic review and meta-analysis. Psychiatry Research, v. 291, p. 113246, set. 2020.

LACZKOVICS, C. et al. Cannabidiol treatment in an adolescent with multiple substance abuse, social anxiety and depression. Neuropsychiatrie, v. 35, n. 1, p. 31–34, 2021.

LEWEKE, F. M. et al. Cannabidiol and Amisulpride Improve Cognition in Acute Schizophrenia in an Explorative, Double-Blind, Active-Controlled, Randomized Clinical Trial. Frontiers in Pharmacology, v. 12, p. 1-13, 2021.

LEWEKE, F. M. et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. Translational Psychiatry, v. 2, n. 3, p. e94, 20 mar. 2012.

LOSS, C. M. et al. Is Cannabidiol During Neurodevelopment a Promising Therapy for Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders?. Frontiers in Pharmacology, v. 11, p. 635763, 2020.

O'NEILL, A; et al. Cannabidiol modulation of hippocampal glutamate in early psychosis. J Psychopharmacol, v. 35, n. 7, p. 814-822. 2021.

O'NEILL, A; et al. Normalization of mediotemporal and prefrontal activity, and mediotemporal-striatal connectivity, may underlie antipsychotic effects of cannabidiol in psychosis. Psychol Med, v. 51, n. 4, p. 595-606. 2021.

PATEL, S. J. et al. The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic Review. Cureus, v. 12, n. 7, p. 1-10. 2020.

PATRÍCIO, F; et al. Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson's Disease. Front Pharmacol. v. 11, p. 1-24. 2020.

PINTO, J. V. et al. [Not Available]. Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie, v. 65, n. 4, p. 213–227, abr. 2020.

SILVA, E. A. DA et al. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. Trends in Psychiatry and Psychotherapy, v. 44, p. e20200149, 13 jun. 2022.

SILVA, N. R., GOMES, F. V., SONEGO, A. B., SILVA, N. R. D., GUIMARAES, F. S. Cannabidiol attenuates behavioral changes in a rodent model of schizophrenia through 5-HT1A, but not CB1 and CB2 receptors. Pharmacol. Res, v. 156, p. 1-8. 2020.

STELLA, F. et al. Medical cannabinoids for treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. Trends in Psychiatry and Psychotherapy, v. 43, n. 4, p. 243–255, 2021.