

O USO DE CANABINOIDES COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS

THE USE OF CANNABINOIDS AS AN ADJUVANT IN THE TREATMENT OF
DEPRESSIVE AND ANXIETY DISORDERS

EL USO DE CANNABINOIDES COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS DEPRESIVOS Y ANSIOSOS

Ricardo Militão de Lima

RESUMO

Transtornos depressivos e ansiosos representam um dos maiores desafios de saúde pública, afetando mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo e apresentando considerável impacto funcional, social e ocupacional (WHO, 2023). Embora antidepressivos e ansiolíticos tradicionais sejam amplamente utilizados, muitos pacientes exibem resposta parcial, efeitos adversos significativos ou intolerância ao tratamento, motivando a busca por terapias complementares mais seguras e eficazes (Fava & Offidani, 2011). Nesse contexto, canabinoides — especialmente o canabidiol (CBD) — têm sido investigados como potenciais coadjuvantes terapêuticos devido às suas propriedades ansiolíticas, antidepressivas e reguladoras do sistema endocanabinoide, que influencia humor, estresse, neuroplasticidade e processamento emocional (Blessing et al., 2015; Lutz et al., 2015). Evidências apontam que o CBD modula receptores 5-HT_{1A}, reduz hiperativação da amígdala, aumenta a neurogênese hipocampal e promove redução dos sintomas ansiosos e depressivos em modelos pré-clínicos e estudos clínicos iniciais (Crippa et al., 2018; Skelley et al., 2020). Este artigo examina, de forma crítica e atualizada, os benefícios, mecanismos biológicos e potencialidades do uso de canabinoides como coadjuvantes no manejo de transtornos depressivos e ansiosos.

Palavras-chave: canabinoides; canabidiol; depressão; ansiedade; saúde mental.

ABSTRACT

Depressive and anxiety disorders pose significant global health challenges, affecting more than 300 million people worldwide and accounting for substantial functional and social impairment (WHO, 2023). Although conventional antidepressants and anxiolytics remain the primary treatment options, many individuals experience partial response, unfavorable side effects, or treatment

intolerance, reinforcing the need for complementary and better-tolerated therapeutic strategies (Fava & Offidani, 2011). In this context, cannabinoids — particularly cannabidiol (CBD) — have emerged as promising adjuvants due to their anxiolytic, antidepressant, and neuromodulatory properties mediated by the endocannabinoid system, which regulates mood, stress response, neuroplasticity and emotional processing (Blessing et al., 2015; Lutz et al., 2015). Evidence demonstrates that CBD modulates 5-HT_{1A} receptors, reduces amygdala hyperactivation, enhances hippocampal neurogenesis, and alleviates anxiety and depressive symptoms in both preclinical models and early clinical studies (Crippa et al., 2018; Skelley et al., 2020). This article provides an updated analysis of the mechanisms, clinical potential and therapeutic relevance of cannabinoids as adjuvants in the treatment of depressive and anxiety disorders.

Keywords: cannabinoids; cannabidiol; depression; anxiety; mental health.

RESUMEN

Los trastornos depresivos y ansiosos constituyen uno de los principales desafíos de salud pública, afectando a más de 300 millones de personas en todo el mundo y generando un impacto funcional y social significativo (WHO, 2023). Aunque los antidepresivos y ansiolíticos convencionales son ampliamente utilizados, muchos pacientes presentan respuesta parcial, eventos adversos relevantes o intolerancia al tratamiento, lo que impulsa la búsqueda de terapias complementarias más seguras y efectivas (Fava & Offidani, 2011). En este contexto, los cannabinoides — especialmente el cannabidiol (CBD) — han sido investigados como coadyuvantes terapéuticos por sus propiedades ansiolíticas, antidepresivas y moduladoras del sistema endocannabinoide, el cual regula el estado de ánimo, el estrés, la neuroplasticidad y el procesamiento emocional (Blessing et al., 2015; Lutz et al., 2015). La evidencia indica que el CBD modula receptores 5-HT_{1A}, reduce la hiperactivación de la amígdala, aumenta la neurogénesis hipocámpal y atenúa síntomas de ansiedad y depresión en estudios preclínicos y clínicos preliminares (Crippa et al., 2018; Skelley et al., 2020). Este artículo analiza críticamente los mecanismos y potencial terapéutico del uso de cannabinoides como coadyuvantes en el tratamiento de trastornos depresivos y ansiosos.

Palabras clave: cannabinoides; cannabidiol; depresión; ansiedad; salud mental.

1 INTRODUÇÃO

Transtornos depressivos e ansiosos figuram entre as condições psiquiátricas mais prevalentes do mundo, representando importante causa de

incapacidade funcional, sofrimento subjetivo e impacto socioeconômico. Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas convivam com depressão e aproximadamente 280 milhões com transtornos de ansiedade, configurando um desafio persistente para os sistemas de saúde e para a prática clínica contemporânea (WHO, 2023). Embora antidepressivos, ansiolíticos e psicoterapias representem os pilares do tratamento convencional, uma parcela significativa dos pacientes apresenta resposta parcial, baixa tolerabilidade a efeitos adversos ou resistência terapêutica, evidenciando a necessidade de estratégias complementares mais eficazes e seguras (Fava & Offidani, 2011).

Nesse cenário, cresce o interesse científico pelos canabinoides — especialmente o canabidiol (CBD) — como possíveis coadjuvantes no manejo dessas condições. O CBD possui propriedades ansiolíticas, antidepressivas e neuromodulatórias que derivam de sua atuação sobre o sistema endocanabinoide, sistema fisiológico envolvido na regulação do humor, do estresse, da motivação e da neuroplasticidade (Lutz et al., 2015). Evidências demonstram que a depressão e os transtornos de ansiedade estão associados a disfunções no SEC, incluindo alterações nos níveis de endocanabinoides e na expressão de receptores CB1 e CB2 em regiões cerebrais relacionadas ao processamento emocional, como amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal (Hill & Patel, 2013).

O CBD também influencia vias serotoninérgicas, especialmente por meio da ativação parcial dos receptores 5-HT_{1A}, mecanismo diretamente associado à redução da ansiedade, da ruminação e da resposta ao estresse (Blessing et al., 2015). Estudos clínicos e de neuroimagem indicam que o CBD reduz a hiperativação da amígdala e de circuitos neuronais associados ao medo e antecipação ansiosa, efeitos que fornecem suporte biológico robusto ao seu uso como coadjuvante terapêutico (Crippa et al., 2018). Além disso, evidências pré-clínicas mostram que o CBD aumenta a neurogênese hipocampal e modula a plasticidade sináptica, alterações frequentemente comprometidas em indivíduos com depressão (Campos et al., 2013).

A busca por terapias com melhor perfil de segurança também impulsiona o interesse pelos canabinoides. Enquanto benzodiazepínicos estão associados a risco de dependência, prejuízos cognitivos e tolerância farmacológica, e muitos antidepressivos provocam efeitos adversos indesejáveis, como disfunções sexuais, ganho de peso e insônia, o CBD apresenta baixa toxicidade e perfil de efeitos colaterais leves, predominantemente dose-dependentes e transitórios (Skelley et al., 2020). Esse contraste reforça o potencial dos canabinoides como alternativa complementar, sobretudo em casos de ansiedade generalizada, fobia social, transtorno de pânico e depressão resistente.

Por fim, no contexto brasileiro, a regulamentação da Anvisa (RDC 327/2019) ampliou o acesso a produtos à base de cannabis para fins medicinais, incentivando novas pesquisas e facilitando a prescrição em casos selecionados, o que contribui para a consolidação de práticas clínicas baseadas em evidências (ANVISA, 2021). Assim, este artigo tem como objetivo analisar, de forma crítica e integrativa, os potenciais benefícios, mecanismos neurobiológicos e evidências clínicas relacionadas ao uso de canabinoides como coadjuvantes no tratamento dos transtornos depressivos e ansiosos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O interesse científico pelos canabinoides como coadjuvantes no tratamento de transtornos depressivos e ansiosos decorre da crescente compreensão do papel do sistema endocanabinoide (SEC) na regulação do humor, da resposta ao estresse e da neuroplasticidade. O SEC é composto por receptores CB1 e CB2, ligantes endógenos (anandamida e 2-AG) e enzimas responsáveis pela síntese e degradação desses mediadores, formando um sistema modulador essencial à homeostase emocional (Lutz et al., 2015). Estudos demonstram que níveis reduzidos de endocanabinoides e disfunções nos receptores CB1 estão associados à depressão e à ansiedade, indicando que essas condições podem envolver um estado de “hipofunção endocanabinoide”, similar ao observado em

outras desordens relacionadas ao estresse (Hill & Patel, 2013). Assim, a modulação desse sistema por compostos exógenos como o canabidiol (CBD) tem sido amplamente investigada como estratégia terapêutica.

O CBD é o principal canabinoide não psicoativo da Cannabis sativa e apresenta diversas propriedades farmacológicas que justificam seu potencial no manejo dos transtornos depressivos e ansiosos. Uma das mais estudadas é sua capacidade de atuar como agonista parcial de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, mecanismo intimamente relacionado à redução da ansiedade, ao aumento da tolerância ao estresse e à diminuição de respostas emocionais exageradas, especialmente em transtornos como fobia social e ansiedade generalizada (Blessing et al., 2015). Ensaios clínicos demonstram que a administração aguda de CBD reduz significativamente a ansiedade induzida em situações de estresse social, incluindo paradigmas de fala pública, com efeitos comparáveis aos de ansiolíticos tradicionais e com maior tolerabilidade (Crippa et al., 2018).

Além do eixo serotoninérgico, o CBD influencia diretamente a neuroplasticidade, aspecto fundamental na fisiopatologia dos transtornos depressivos. Estudos pré-clínicos demonstram que o CBD estimula a neurogênese hipocampal, principalmente na região do giro denteado, área que frequentemente apresenta redução volumétrica e funcional em indivíduos depressivos (Campos et al., 2013). Esse mecanismo é semelhante ao observado com antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, mas com início de ação potencialmente mais rápido e menor incidência de efeitos adversos. A atuação do CBD sobre vias glutamatérgicas também modula a liberação de glutamato e regula o equilíbrio excitatório-inibitório, contribuindo para a redução da ruminação e da hipersensibilidade emocional.

A modulação da amígdala é outro elemento central nas pesquisas sobre canabinoides. Estudos de neuroimagem funcional mostram que o CBD reduz a

hiperativação dessa estrutura, responsável pelo processamento do medo, da ameaça e da ansiedade antecipatória. Em indivíduos ansiosos, essa hiperatividade está diretamente associada à sensação contínua de alerta e ao ciclo de preocupação excessiva; a redução dessa ativação sugere um mecanismo biológico coerente para o efeito ansiolítico observado em ensaios clínicos (Crippa et al., 2018). A atuação no córtex pré-frontal medial e no cíngulo anterior também reforça o papel do CBD na modulação emocional, melhorando o controle cognitivo sobre respostas afetivas exageradas.

A depressão, frequentemente associada a alterações inflamatórias sistêmicas, também pode ser influenciada pela ação anti-inflamatória dos canabinoides. Evidências mostram que o CBD reduz a liberação de citocinas pró-inflamatórias — como IL-1 β , IL-6 e TNF- α — que desempenham papel relevante na fisiopatologia de transtornos depressivos, especialmente em quadros resistentes ao tratamento farmacológico tradicional (Skelley et al., 2020). Essa interface entre neuroinflamação e humor reforça a justificativa para o uso de canabinoides como complementação terapêutica, integrando-se às abordagens biológicas contemporâneas da psiquiatria.

Adicionalmente, o SEC exerce influência significativa sobre o eixo hipotálamo- hipófise-adrenal (HPA), regulador central da resposta ao estresse. Indivíduos com transtornos ansiosos frequentemente apresentam hiperativação do eixo HPA, levando à liberação excessiva de cortisol e a alterações fisiológicas que perpetuam o estado de hipervigilância emocional. O CBD tem demonstrado capacidade de reduzir a reatividade desse eixo, promovendo resposta mais equilibrada ao estresse e diminuindo comportamentos associados à ansiedade crônica (Lutz et al., 2015). Esses achados sugerem que a ação ansiolítica do CBD é multifatorial, envolvendo desde a modulação bioquímica até o reequilíbrio neuroendócrino.

O interesse pelo uso de canabinoides também é impulsionado pelo perfil de segurança do CBD, amplamente superior ao de sedativos, antidepressivos

tricíclicos e benzodiazepínicos, que podem causar dependência, ganho de peso, disfunções sexuais, déficit cognitivo e síndrome de abstinência (Fava & Offidani, 2011). Estudos clínicos sugerem que o CBD apresenta efeitos adversos leves, como sonolência e fadiga, geralmente dependentes da dose e autolimitados (Skelley et al., 2020). Essa segurança torna o CBD uma alternativa potencialmente viável como coadjuvante em tratamentos longos, especialmente em pacientes sensíveis aos efeitos colaterais dos medicamentos psiquiátricos tradicionais.

Finalmente, o avanço regulatório brasileiro, especialmente com a RDC 327/2019 da Anvisa, permitiu o acesso crescente a produtos medicinais à base de cannabis, favorecendo a pesquisa clínica e a incorporação de terapias complementares na saúde mental. Esse cenário abre espaço para protocolização futura de intervenções baseadas em evidências que integrem o CBD ao manejo multidimensional dos transtornos depressivos e ansiosos (ANVISA, 2021). Assim, o corpo teórico atual reforça que os canabinoides possuem mecanismos consistentes e evidências emergentes para uso como coadjuvantes, especialmente em pacientes com resposta parcial ou intolerância aos tratamentos convencionais.

3 METODOLOGIA

Este estudo adota o formato de revisão narrativa de literatura, abordagem metodológica apropriada para integrar evidências emergentes sobre o uso de canabinoides como coadjuvantes no tratamento de transtornos depressivos e ansiosos. A revisão narrativa se destaca por permitir a síntese crítica de informações provenientes de diferentes desenhos de estudo, contemplando desde pesquisas pré-clínicas e ensaios clínicos iniciais até revisões sistemáticas recentes, favorecendo uma compreensão abrangente sobre mecanismos neurobiológicos, eficácia e segurança dos canabinoides no contexto da saúde

mental (Rother, 2007).

A busca bibliográfica foi conduzida entre agosto de 2024 e janeiro de 2025 nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e Google Scholar, utilizando descritores em português, inglês e espanhol, como: “*cannabidiol*”, “*cannabinoids*”, “*anxiety disorders*”, “*depressive disorders*”, “*CBD therapy*”, “*endocannabinoid system*”, “*mood regulation*”, “*neuroinflammation*” e “*mental health*”, combinados com os operadores booleanos AND/OR. Foram incluídos estudos publicados entre 2010 e 2024, período no qual houve crescimento exponencial das pesquisas relacionadas ao sistema endocanabinoide e ao uso terapêutico do canabidiol no contexto psiquiátrico (Lutz et al., 2015).

Os critérios de inclusão contemplaram: (a) estudos experimentais ou clínicos que investigassem o uso de canabinoides no tratamento de transtornos depressivos e ansiosos; (b) pesquisas que abordassem mecanismos neurobiológicos relacionados ao sistema endocanabinoide; (c) revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais ou experimentos pré-clínicos com relevância para a saúde mental; e

(d) artigos redigidos em português, inglês ou espanhol. Foram excluídos: (a) estudos cujo foco se limitava ao uso recreativo da cannabis; (b) publicações sem evidência empírica; e (c) trabalhos exclusivamente veterinários, por não oferecerem aplicabilidade clínica direta (Blessing et al., 2015).

Após a triagem inicial, os artigos selecionados foram analisados quanto à coerência científica, qualidade metodológica e relevância clínica. As informações foram organizadas em eixos temáticos: (1) mecanismos neurobiológicos dos canabinoides; (2) efeitos ansiolíticos e antidepressivos do CBD; (3) modulação emocional e neuroendócrina; (4) evidências clínicas emergentes; e (5) perfil de segurança e tolerabilidade. Essa categorização permitiu identificar convergências entre achados de diferentes autores, estruturando uma síntese integrativa alinhada aos princípios da saúde baseada em evidências (Skelley et al., 2020).

A revisão respeitou os princípios éticos aplicáveis à pesquisa bibliográfica, assegurando rigor e precisão na seleção e interpretação das fontes. Embora não envolva coleta de dados primários, esta metodologia sustenta uma análise aprofundada e atualizada sobre a aplicabilidade dos canabinoides como coadjuvantes no tratamento dos transtornos depressivos e ansiosos, fornecendo bases teóricas para futuras investigações clínicas e translacionais.

4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

A análise dos estudos selecionados indica que os canabinoides, especialmente o canabidiol (CBD), apresentam efeitos clínicos relevantes como coadjuvantes no tratamento de transtornos depressivos e ansiosos, sustentados por mecanismos neurobiológicos consistentes e perfil de segurança favorável. Ensaios clínicos demonstram que o CBD reduz significativamente sintomas de ansiedade social, ansiedade antecipatória e desconforto psicofisiológico em situações estressoras, como avaliações públicas, devido à sua ação moduladora sobre receptores 5-HT_{1A} e circuitos neurais da amígdala e córtex pré-frontal (Crippa et al., 2018; Blessing et al., 2015). Esse efeito ansiolítico tem sido relatado com doses que variam entre 150 mg e 600 mg, com boa tolerabilidade e baixo risco de efeitos adversos, reforçando o potencial do CBD como agente complementar às terapias tradicionais.

Os resultados também evidenciam benefícios importantes no manejo dos transtornos depressivos. Estudos pré-clínicos demonstram que o CBD promove aumento da neurogênese hipocampal, modulação do estresse oxidativo e redução da neuroinflamação, alterações que se relacionam diretamente à fisiopatologia da depressão, especialmente em quadros resistentes ao tratamento com antidepressivos convencionais (Campos et al., 2013; Lutz et al., 2015). Em humanos, estudos observ

acionais sugerem redução de sintomas depressivos e melhora no humor após uso contínuo de CBD, atribuída à combinação de seus efeitos antidepressivos, ansiolíticos e reguladores do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que frequentemente encontra-se hiperativado em indivíduos depressivos (Hill & Patel, 2013).

Outro resultado marcante refere-se ao impacto dos canabinoides na modulação da resposta ao estresse. A literatura mostra que o CBD reduz a secreção exagerada de cortisol e normaliza a reatividade autonômica durante situações de estresse crônico, favorecendo a estabilização emocional e diminuindo comportamentos relacionados à ansiedade generalizada e à ruminação (Lutz et al., 2015). Essa regulação do eixo de estresse explica a sensação de “calmamento fisiológico” relatada por usuários em pesquisas clínicas e reforça o valor do CBD em tratamentos que buscam reduzir sintomas somáticos e autonômicos associados à ansiedade.

Os estudos analisados também apontam que o CBD apresenta potencial terapêutico diferencial quando comparado a psicofármacos tradicionais. Enquanto benzodiazepínicos podem causar dependência, déficits cognitivos e tolerância farmacológica, e antidepressivos podem gerar disfunções sexuais, ganho de peso ou insônia, o CBD demonstra perfil de segurança amplamente superior, com eventos adversos geralmente leves e transitórios, como fadiga ou sedação discreta (Skelley et al., 2020). Essa vantagem torna o CBD especialmente útil como coadjuvante em tratamentos prolongados, particularmente para indivíduos sensíveis aos efeitos adversos de psicotrópicos.

Outro resultado relevante envolve o uso de formulações full spectrum, que combinam CBD com outros fitocannabinoides em baixas concentrações. Estudos sugerem que esses compostos podem atuar sinergicamente, produzindo um “efeito entourage” capaz de potencializar benefícios terapêuticos, especialmente no manejo da ansiedade e da regulação emocional (Blessing et al., 2015). Embora mais pesquisas sejam necessárias, essa abordagem vem ganhando espaço em

protocolos terapêuticos complementares.

Por fim, a regulamentação brasileira, consolidada pela RDC 327/2019, tem permitido maior acesso a produtos medicinais à base de cannabis, favorecendo a prática clínica e a pesquisa nacional, além de ampliar opções terapêuticas para pacientes com ansiedade e depressão parcial ou totalmente refratárias (ANVISA, 2021). O conjunto de evidências analisadas aponta que os canabinoides, quando utilizados como coadjuvantes sob supervisão profissional, podem contribuir significativamente para a redução dos sintomas depressivos e ansiosos, melhorando o funcionamento emocional e a qualidade de vida.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados analisados indicam que os canabinoides, especialmente o canabidiol (CBD), apresentam potencial terapêutico significativo como coadjuvantes no tratamento de transtornos depressivos e ansiosos, atuando por meio de mecanismos neurobiológicos amplamente fundamentados. O CBD modula receptores 5-HT_{1A}, reduz hiperativação da amígdala, promove neurogênese hipocampal, regula o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e exerce efeitos anti-inflamatórios centrais, contribuindo para a redução dos sintomas emocionais e somáticos dessas condições. Tais evidências reforçam o valor dos canabinoides como recurso complementar para pacientes que apresentam resposta parcial, intolerância ou contraindicações aos tratamentos farmacológicos convencionais.

Apesar do avanço crescente das pesquisas, ainda há necessidade de ensaios clínicos de maior escala, análises de doses ideais, comparações entre formulações isoladas e full spectrum e estudos de longo prazo que avaliem tolerabilidade sustentada. Contudo, o perfil de segurança favorável do CBD, associado ao respaldo regulatório brasileiro estabelecido pela RDC 327/2019, fortalece a possibilidade de incorporação gradual dos canabinoides na prática clínica, desde que sob orientação profissional e dentro de protocolos éticos e

individualizados. Assim, o uso de canabinoides representa uma estratégia complementar promissora no manejo dos transtornos depressivos e ansiosos, contribuindo para uma abordagem terapêutica mais integrativa, moderna e baseada em evidências.

6 REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os requisitos para a comercialização e a fiscalização de produtos de cannabis para fins medicinais. Brasília: ANVISA, 2021.

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.

CAMPOS, A. C.; Moreira, F. A.; Gomes, F. V.; Del Bel, E. A.; Guimarães, F. S. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, v. 367, p. 3364–3378, 2013.

CRIPPA, J. A.; Guimarães, F. S.; Campos, A. C.; Zuardi, A. W. Translational investigation of the therapeutic potential of cannabidiol (CBD): Toward a new age. *Frontiers in Immunology*, v. 9, p. 2009, 2018.

FAVA, G. A.; Offidani, E. The mechanisms of tolerance in antidepressant action. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 35, p. 1593–1602, 2011.

HILL, M. N.; Patel, S. Role of the endocannabinoid system in the neurobiology of mood and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*, v. 38, p. 1–22, 2013.

LUTZ, B.; Marsicano, G.; Maldonado, R.; Hillard, C. The endocannabinoid system

in guarding against fear, anxiety and stress. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 16, p. 705– 718, 2015.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa: o que escolher? *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 20, n. 2, p. v–vi, 2007.

SKELLEY, J. W.; Deas, C. M.; Curren, Z.; Ennis, J. Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. *Journal of the American Pharmacists Association*, v. 60, n. 1, p. 253–261, 2020.

World Health Organization — WHO. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: WHO, 2023.