



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO

LETHÍCIA ALVES AVELINO

**EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A TERAPÊUTICA COM
CANABINOIDES EM PACIENTES COM INSÔNIA: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

LAGARTO

2025

LETHÍCIA ALVES AVELINO

**EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A TERAPÊUTICA COM
CANABINOIDES EM PACIENTES COM INSÔNIA: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Departamento de Medicina de Lagarto, da
Universidade Federal de Sergipe, como
requisito parcial para conclusão do curso de
medicina.

Orientador: Prof. Esp. Victor Vilhena Barroso

LAGARTO

2025

LETHÍCIA ALVES AVELINO

**EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A TERAPÊUTICA COM
CANABINOIDES EM PACIENTES COM INSÔNIA: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Departamento de Medicina de Lagarto, da
Universidade Federal de Sergipe, como
requisito parcial para conclusão do curso de
medicina.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador/Presidente: Prof. Esp. Victor Vilhena Barroso

Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador:

Universidade Federal de Sergipe

2º Examinador:

Universidade Federal de Sergipe

PARECER

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar meus caminhos, fortalecer minha fé e me sustentar nos momentos de dificuldade, sem jamais me deixar desistir.

Aos meus pais, Marta e Arnaldo, meu porto seguro, que com amor infinito e imenso esforço me ensinaram a acreditar nos meus sonhos, me deram coragem para seguir em frente e tornaram este sonho uma realidade.

À minha família, em especial meus tios, tias, irmãos e sobrinha, pelo amor, pelo cuidado e pelo apoio que me sustentaram em cada passo desta jornada.

Aos meus amigos Edeilson, Thamires, Douglas e Vitor que dividiram comigo não apenas risadas e conquistas, mas também os momentos de incerteza e cansaço, tornando essa jornada mais leve e especial.

Aos meus professores, que foram muito além de mestres em sala de aula. Sou grata não apenas pelo conhecimento transmitido, mas pelo exemplo de dedicação, paciência e inspiração que levarei comigo por toda a vida.

Ao meu orientador, Prof. Victor Vilhena, por compartilhar seu vasto conhecimento e me guiar com sabedoria, que foram essenciais para realização deste trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG - 2-araquinodoilglicerol

AEA – Anandamida

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CB1 - receptores canabinoides do tipo 1

CB2 - receptores canabinoides do tipo 2

CBD – Canabidiol

CBN - Canabinol

CEP/UFS - Conselho de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe

CID - Classificação Internacional de Doenças

DSM - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

EA – Efeitos adversos

EAM - Eventos adversos a medicamentos

HPA - Hipotálamo-hipófise-adrenal

ICSD - Classificação Internacional de Distúrbios do Sono

ISI - Insomnia Severity Index

JB - Joanna Briggs Institute

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MCH - Hormônio concentrador de melanina

MDC – Medicamentos derivados da cannabis

MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MeSH – Medical Subject Headings

PCC - população, conceito e contexto

PSQI - Pittsburgh Sleep Quality Index

REM - *Rapid Eye Movement*.

SCIELO - Scientific Electronic Library Online

SEC - sistema endocanabinoide

SNS - sistema nervoso simpático

TCC – Terapia cognitiva comportamental

THC - Tetrahydrocannabinol

RESUMO

Introdução: A insônia é um distúrbio prevalente, associado a impacto negativo na qualidade de vida e a diversas comorbidades. Os tratamentos farmacológicos convencionais apresentam limitações importantes, como dependência, tolerância e efeitos adversos. Nesse contexto, os canabinoides têm sido estudados como alternativa terapêutica, embora também possam desencadear eventos adversos (EAs). **Objetivos:** Mapear os EAs relacionados ao uso de canabinoides no tratamento da insônia, considerando frequência, gravidade, relação com diferentes compostos (THC, CBD, CBN) e possível dependência da dose. **Metodologia:** Revisão de escopo conduzida segundo as diretrizes PRISMA-ScR. A busca foi realizada em janeiro de 2025 nas bases PubMed, LILACS, Cochrane Library e Web of Science, além da literatura cinzenta. Foram incluídos estudos em adultos com diagnóstico de insônia tratados com canabinoides, sem restrição de idioma ou ano. A seleção e extração de dados foram realizadas por dois revisores independentes. **Resultados:** Foram identificados 767 artigos, dos quais 5 preencheram os critérios de inclusão, abrangendo 182 participantes. As intervenções envolveram formulações contendo THC, CBD e CBN. A maioria dos estudos descreveu melhora nos sintomas da insônia. Os EAs foram frequentes, mas em geral leves e transitórios, como boca seca, fadiga, tontura e náusea. Preparações com THC apresentaram maior incidência de efeitos neurológicos e gastrointestinais, enquanto o CBD isolado mostrou perfil de segurança mais favorável. Em alguns estudos, observou-se relação dose-dependente, com maiores doses de THC associadas a tontura, vertigem e taquicardia. **Conclusão:** Os canabinoides apresentam potencial terapêutico no manejo da insônia e, em geral, são bem tolerados. Embora os EAs relatados sejam predominantemente leves, há diferenças relevantes entre os compostos, com o THC associado a maior número de efeitos adversos e o CBD demonstrando melhor segurança. A heterogeneidade metodológica e o número reduzido de estudos reforçam a necessidade de ensaios clínicos mais robustos e de longo prazo para avaliar de forma robusta a segurança dos canabinoides a longo prazo.

Descritores: Insônia; cannabis; canabinoides; eventos adversos.

ABSTRACT

Introduction: Insomnia is a prevalent disorder associated with a negative impact on quality of life and various comorbidities. Conventional pharmacological treatments have significant limitations, such as dependence, tolerance, and adverse effects. In this context, cannabinoids have been studied as a therapeutic alternative, although they can also trigger adverse events (AEs). **Objectives:** To map the AEs related to the use of cannabinoids in the treatment of insomnia, considering their frequency, severity, relationship with different compounds (THC, CBD, CBN), and potential dose-dependency. **Methodology:** This is a scoping review conducted according to PRISMA-ScR guidelines. The search was performed in January 2025 in the PubMed, LILACS, Cochrane Library, and Web of Science databases, in addition to gray literature. Studies on adults diagnosed with insomnia treated with cannabinoids were included, with no language or year restrictions. Data selection and extraction were performed by two independent reviewers. **Results:** A total of 767 articles were identified, of which 5 met the inclusion criteria, covering 182 participants. The interventions involved formulations containing THC, CBD, and CBN. Most studies described an improvement in insomnia symptoms. AEs were frequent but generally mild and transient, such as dry mouth, fatigue, dizziness, and nausea. THC-containing preparations showed a higher incidence of neurological and gastrointestinal effects, while isolated CBD showed a more favorable safety profile. In some studies, a dose-dependent relationship was observed, with higher doses of THC associated with dizziness, vertigo, and tachycardia. **Conclusion:** Cannabinoids have therapeutic potential in the management of insomnia and are generally well-tolerated. Although the reported AEs are predominantly mild, there are relevant differences between the compounds, with THC associated with a higher number of adverse effects and CBD demonstrating better safety. The methodological heterogeneity and the reduced number of studies highlight the need for more robust and long-term clinical trials to comprehensively evaluate the long-term safety of cannabinoids.

Keywords: Insomnia; cannabis; cannabinoids; adverse events.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. JUSTIFICATIVA.....	11
3. OBJETIVOS.....	12
3.1 OBJETIVO GERAL.....	12
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
4. REFERENCIAL TEÓRICO	13
4.1 EVENTOS ADVERSOS.....	13
4.2 INSÔNIA.....	14
4.3 CANNABIS MEDICINAL E SISTEMA ENDOCANABINOIDE	17
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	20
6. RESULTADOS.....	22
7. DISCUSSÃO.....	32
8. CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS.....	38

APÊNDICE 1– LISTA DE VERIFICAÇÃO DE ITENS DE RELATÓRIOS PARA REVISÕES DE ESCOPO (PRISMA-ScR)

APÊNDICE 2 – FORMULÁRIO DE ELEGIBILIDADE E EXTRAÇÃO DE DADOS

1. INTRODUÇÃO

A insônia é um distúrbio do sono caracterizado pela dificuldade em iniciar ou manter o sono, acompanhada de despertares precoces ou frequentes e sono não reparador, sendo que esses sintomas devem estar presentes por um período de pelo menos 3 meses (Psychiatric association, 2013). Em estudo realizado recentemente foi estimado que cerca de 50% da população adulta pode experimentar sintomas de insônia em algum momento da vida, entretanto, apenas 10% a 15% desses casos evoluem para o transtorno de insônia (Morin *et al.*, 2020). A insônia é um transtorno mais prevalente em mulheres, idosos e indivíduos com condições de saúde mental ou físicas preexistentes (Silva; Batista, 2022).

No Brasil, cerca de 15% da população apresenta insônia, com maiores taxas entre mulheres e idosos (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2023; Associação Brasileira do Sono, 2022). Ainda do ponto de vista epidemiológico é importante destacar que a insônia está em grande parte dos casos associada a diversas comorbidades como transtornos psiquiátricos, cardiovasculares e metabólicos (Parthasarathy *et al.*, 2015). É de suma importância diferenciar entre ter apenas sintomas de insônia e sofrer de transtorno de insônia clinicamente significativo, que inclui impacto no funcionamento diário (Morin *et al.*, 2020).

Os tratamentos convencionais são compostos pela intervenção farmacológica e não farmacológica. Dentro da abordagem não farmacológica tem-se a terapia cognitiva comportamental (TCC) e a educação sobre higiene do sono (Passos *et al.*, 2007). Dentro da abordagem farmacológica os benzodiazepínicos e hipnóticos não benzodiazepínicos são os mais indicados no manejo da insônia (Ribeiro, 2016). Observa-se cada vez mais uma tendência ao uso de medicamentos como benzodiazepínicos e outros hipnóticos como uma solução rápida para os distúrbios do sono. Entretanto, o uso desenfreado de medicamentos para insônia vem se tornando uma prática cada vez mais comum, o que é um fato extremamente preocupante, pois esse uso indiscriminado pode trazer consequências graves para a saúde dos pacientes.

Atualmente, umas das principais preocupações em relação ao uso desses medicamentos é devido ao risco de desenvolvimento de dependência tanto física, quanto psicológica. Além disso, observa-se também em alguns pacientes que fazem uso contínuo desses medicamentos o surgimento de alguns eventos adversos como confusão mental, prejuízo na memória, dificuldade de concentração, e sonolência diurna (Buscemi *et al.*, 2007; Glass *et al.*, 2005; Kripke, 2016).

Os eventos adversos podem ser definidos como uma ocorrência médica indesejável, não intencional, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento (World Health Organization, 2022). Essas reações podem ser classificadas de acordo com sua gravidade, casualidade e previsibilidade (Fonteles *et al.*, 2009). A ocorrência desses eventos muitas vezes prejudica o tratamento, pois devido aos eventos adversos pode haver necessidade de troca de medicamento ou interrupção total do tratamento (Fonteles *et al.*, 2009).

Atualmente observa-se que a busca por terapias alternativas à convencional, com os medicamentos sedativos e hipnóticos vem ganhando força nos últimos anos. Diante disso, a cannabis medicinal urge como uma alternativa promissora. A pesquisa sobre os efeitos terapêuticos da cannabis, tanto na forma *in natura* quando nos medicamentos derivados da cannabis (MDC), vem crescendo exponencialmente nos últimos anos, com foco principal em sua aplicação em condições médicas como ansiedade, alzheimer, epilepsia, e mais recentemente nos distúrbios do sono (Russo, 2011). Os fitocanabinoides influenciam elementos do sistema endocanabinoide (SEC) envolvidos na regulação no ciclo circadiano, e por isso são elementos importantes no processo de promoção e manutenção do sono (Kaul; Zee; Sahni, 2021).

Observa-se, no cenário nacional, um crescimento expressivo no uso terapêutico de canabinoides. De acordo com o Relatório de Análise de Impacto Regulatório da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), houve aumento significativo no número de pedidos de autorização de importação deferidos a pacientes nos últimos anos, evidenciando a expansão desse mercado e seu potencial econômico em ascensão (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2024). Todavia, esse avanço quantitativo nas prescrições não tem sido acompanhado pela consolidação de um sistema nacional de farmacovigilância robusto e ativo, o que limita a avaliação sistemática da segurança, efetividade e qualidade dos produtos à base de Cannabis no contexto brasileiro (World Health Organization, 2006; Brasil, 2016).

É imperativo salientar que a terapia medicamentosa com canabinoides não é isenta de riscos. Estudos apontam que o tratamento com canabinoides pode estar associado a uma variedade de eventos adversos, que variam em gravidade e frequência (Volkow *et al.*, 2014). Esses eventos incluem efeitos colaterais comuns, como fadiga, sonolência excessiva, tontura e boca seca, além de efeitos menos frequentes, porém potencialmente graves, como alterações cognitivas, dependência, distúrbios psiquiátricos e complicações cardiovasculares (Garcia; Neto, 2023).

2. JUSTIFICATIVA

A insônia é um transtorno do sono de alta prevalência, estando associada a diversas comorbidades, como depressão, ansiedade, e doenças cardiovasculares, e que tem um impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos com este distúrbio (Riemann *et al.*, 2017). O tratamento farmacológico convencional inclui benzodiazepínicos, não-benzodiazepínicos e antidepressivos sedativos, mas esses medicamentos frequentemente apresentam limitações, como tolerância, dependência e efeitos colaterais adversos (Sateia *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, os canabinoides têm sido investigados como uma alternativa terapêutica para distúrbios do sono, incluindo a insônia, principalmente devido aos seus potenciais efeitos ansiolíticos e sedativos mediados pelo sistema endocanabinoide (Babson, Sottile; Morabito, 2017). Entretanto, alguns estudos apontam para eventos adversos relacionados ao uso da cannabis medicinal (Bonnet; Preuss, 2017).

Apesar do atual crescente interesse na terapia com canabinoides ainda há uma lacuna na literatura sobre a natureza e a frequência desses eventos adversos especificamente em paciente com insônia. Logo, torna-se relevante a produção desta revisão de escopo para identificar e analisar as evidências disponíveis sobre os eventos adversos relacionados ao uso de canabinoides em paciente com insônia.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Mapear as evidências disponíveis sobre os eventos adversos associados ao uso de canabinoides no tratamento de pacientes com insônia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os eventos adversos mais frequentemente relatados em estudos sobre canabinoides em pacientes com insônia.
- Analisar a incidência e a gravidade dos eventos adversos em diferentes tipos de canabinoides no tratamento da insônia.
- Avaliar a relação entre a dosagem de canabinoides e a ocorrência de eventos adversos em pacientes com insônia.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 EVENTOS ADVERSOS

Desde sua criação, os medicamentos têm exercido um papel essencial tanto na prevenção quanto no tratamento de inúmeras condições de saúde, favorecendo de maneira significativa a melhoria da qualidade de vida e o aumento da longevidade da população (De Sousa *et al.*, 2018). No entanto, o uso dos medicamentos não é isento de riscos, principalmente no que se refere à ocorrência de eventos adversos. Os eventos adversos a medicamentos (EAM) são caracterizados como qualquer efeito prejudicial ou indesejado associado ao uso de medicamentos em doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças (WHO, 2022). Esses eventos podem variar de leves a graves, com implicações clínicas e econômicas significativas para o sistema de saúde (Edwards; Aronson, 2000).

Os eventos adversos podem ser classificados com base em diferentes critérios, incluindo a expectativa, a gravidade e a causalidade (Edwards; Aronson, 2000). Quanto à expectativa, os eventos adversos podem ser classificados como esperados ou inesperados (World Health Organization, 2002). Os eventos adversos esperados, também conhecidos como descritos, são aqueles cuja ocorrência já está documentada nos registros oficiais do medicamento, como a bula ou relatórios submetidos às agências reguladoras (ICH, 1994). Por serem previstos, esses eventos são, em geral, mais fáceis de monitorar e manejar (World Health Organization, 2022). Em contrapartida, os eventos adversos inesperados, ou não descritos, são aqueles que não constam nos documentos de registro. Esses eventos podem ser raros ou desconhecidos, representando um desafio maior para a farmacovigilância, pois requerem investigação adicional para determinar sua relação com o medicamento e suas possíveis consequências clínicas (Coêlho, 1998).

No que diz respeito à gravidade, os eventos adversos podem ser classificados em leves, moderados ou graves (Hartwig *et al.*, 1992). Os eventos leves causam desconforto mínimo, como tontura ou náusea, e geralmente não precisam de intervenção médica significativa (World Health Organization, 2002). Os eventos classificados como moderados, por outro lado, causam maior desconforto ou comprometimento funcional, necessitando de intervenções médicas, como no caso de febre persistente ou exantemas cutâneos (Edwards; Aronson, 2000). Já os eventos graves representam um risco significativo à saúde do paciente, podendo resultar em hospitalização, invalidez, risco de morte ou até óbito. Exemplos de eventos adversos graves

incluem reações anafiláticas, insuficiência orgânica ou hemorragias severas (Pirmohamed *et al.*, 2004).

Por fim, a causalidade é outro critério relevante e refere-se à relação entre o evento adverso e o medicamento. Essa relação pode ser classificada como definitiva, quando há evidências consistentes e claras de que o medicamento foi a causa do evento, ou provável, quando a relação causal é plausível, mas pode haver outros fatores contribuindo para o desfecho (World Health Organization, 2002). Quando há incertezas ou falta de evidências suficientes, o evento adverso é classificado como possível, indicando que o medicamento pode ter contribuído para o evento, mas sem confirmação robusta (Naranjo *et al.*, 1981).

A incidência de eventos adversos está relacionada a diversos fatores, como características intrínsecas do medicamento, interações medicamentosas, condições clínicas do paciente, idade, predisposição genética e uso concomitante de outros fármacos. A prática da automedicação também se mostrou relevante, com prevalência de 7,8%, evidenciando o impacto do uso inadequado de medicamentos sem orientação profissional (De souza *et al.*, 2018).

A ocorrência de eventos adversos pode comprometer a adesão ao tratamento e, em casos extremos, levar à hospitalização ou óbito. As reações adversas decorrentes do uso de medicamentos constituem um desafio expressivo para a saúde pública, na medida em que não apenas potencializam os índices de morbimortalidade, mas também impõem ônus econômico evitável aos sistemas de saúde (Edwards; Aronson, 2000). Nesse contexto, seus efeitos repercutem de forma abrangente e negativa sobre dimensões clínicas, humanísticas e econômicas (Scripcaru *et al.*, 2017).

4.2 INSÔNIA

A insônia é um problema de saúde comum que afeta uma parte significativa da população. Ao longo do tempo, diferentes sistemas de diagnóstico adotaram várias definições de insônia. Esses sistemas incluem manuais como o DSM (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), a CID (Classificação Internacional de Doenças) da Organização Mundial da Saúde, e a ICSD (Classificação Internacional de Distúrbios do Sono) da Associação Americana de Medicina do Sono (Javaheri; Redline, 2017). O DSM-5, é a edição mais recente publicada pela American Psychiatric Association, fornece a definição mais amplamente aceita e utilizada para o diagnóstico do transtorno de insônia.

Segundo os critérios do DSM-5, o transtorno de insônia é caracterizado pela insatisfação com a quantidade ou qualidade do sono, que se manifesta em dificuldade para iniciar o sono, dificuldade para manter o sono, e despertar precoce. Sendo que esses sintomas devem causar sofrimento significativo ou prejuízo no funcionamento durante o dia, o que pode incluir: fadiga ou baixa energia, sonolência diurna, dificuldade em atenção, concentração ou memória, distúrbios de humor (como irritabilidade ou depressão), e comprometimento no desempenho social, profissional ou em outras áreas importantes. Ainda de acordo com o DSM5 para um diagnóstico de transtorno de insônia, esses sintomas não devem ser atribuídos a outro distúrbio de sono, condição médica, uso de substâncias ou medicamentos. Além disso, os sintomas devem ocorrer pelo menos três noites por semana e persistir por pelo menos três meses (Psychiatric association, 2013).

A insônia é um transtorno bastante complexo que pode apresentar diversas manifestações afetando diferentes momentos do sono. A insônia inicial caracteriza-se pela dificuldade em adormecer no início da noite, logo após ir para a cama. A insônia de manutenção envolve despertares frequentes ou prolongados durante a noite. Já a insônia terminal consiste em despertar muito cedo, antes do horário desejado, e não conseguir voltar a dormir (Psychiatric association, 2013).

Dentre os sintomas citados o mais prevalente entre as diferentes manifestações da insônia é a dificuldade em manter o sono, que afeta 61% dos indivíduos analisados. Em seguida, aparece o sono não restaurador, que afeta 25,2% das pessoas, caracterizando-se pela sensação de que o sono não foi reparador, mesmo após uma quantidade adequada de horas de sono. Outros sintomas incluem a dificuldade em iniciar o sono, que é encontrada em 7,7% dos casos, e o despertar matinal precoce, que ocorre em 2,2% dos indivíduos, caracterizando-se por acordar muito cedo e ser incapaz de voltar a dormir. Sendo a apresentação mais frequente a dificuldade tanto em iniciar quanto em manter o sono (Walsh *et al.*, 2011).

A insônia crônica é vista como um estado de hiperexcitação condicionada e acredita-se que esteja associada a aumentos na atividade do sistema nervoso simpático (SNS) e em hormônios como o cortisol, que são relacionados à excitação e insônia (Javaheri; Redline, 2017). Indivíduos com insônia podem manifestar hiperexcitação tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso periférico. Essa hiperexcitação não se limita apenas ao aspecto fisiológico, mas também inclui processos cognitivos e emocionais. Diversas teorias sugerem que a hiperexcitação cognitiva e afetiva, especialmente na hora de dormir, pode desempenhar um papel significativo no desenvolvimento e manutenção da insônia, tanto aguda

quanto crônica. A presença contínua dessa ativação excessiva dificulta o relaxamento necessário para o início e a manutenção do sono, perpetuando o ciclo de insônia (Levenson; Kay; Buysse, 2015)

Em alguns estudos já realizados há uma associação entre a insônia e alguns fatores de risco para mortalidade. Entre esses fatores estão a hipertensão, o aumento da espessura da camada íntima-média da carótida, um indicador de aterosclerose, e o aumento do escore de risco de Framingham. Além disso, a insônia também está ligada à inflamação sistêmica, que é um processo inflamatório generalizado no corpo, aumentando ainda mais o risco de doenças cardiovasculares e outras condições de saúde graves (Parthasarathy *et al.*, 2015).

Há evidências indicando que tanto o hormônio adrenocorticotrófico quanto a secreção de cortisol são elevados em pacientes com insônia, isso sugere um aumento na atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Essa ativação crônica ou desregulação do eixo HPA pode não apenas elevar o risco de DCV, mas também contribuir para resistência à insulina, e diabetes (Javaheri; Redline, 2017). Outro efeito muito importante da insônia no organismo são os desequilíbrios hormonais que afetam o apetite, como o aumento da grelina e a diminuição da leptina, contribuindo para ganho de peso e obesidade (Crispim *et al.*, 2007).

A insônia está frequentemente ligada também a diversos transtornos de saúde mental. A falta de sono pode afetar a regulação emocional e aumentar a vulnerabilidade a problemas de saúde mental. Isso significa que as pessoas que sofrem de insônia têm uma probabilidade maior de também enfrentarem condições como depressão, ansiedade e outros transtornos de humor (Dopheide, 2020).

O manejo clínico da insônia crônica fundamenta-se em duas abordagens principais, que podem ser aplicadas isoladamente ou de forma combinada, a não farmacológica e a farmacológica (Passos *et al.*, 2007). A primeira é considerada o tratamento de primeira linha, devido à sua eficácia comprovada e perfil de segurança superior, evitando os riscos associados ao uso prolongado de hipnóticos (Van Der Zweerde *et al.*, 2019).

Entre as intervenções não farmacológicas, destaca-se a Terapia Cognitivo-Comportamental para Insônia, reconhecida como padrão-ouro, por tratar-se de uma abordagem multicomponente que visa modificar comportamentos e crenças disfuncionais relacionados ao sono. Essa terapia inclui técnicas como restrição do sono, controle de estímulos e reestruturação cognitiva (Morin *et al.*, 2015; Riemann *et al.*, 2017). Complementarmente, a educação em higiene do sono orienta práticas que favorecem a qualidade do descanso, como a manutenção

de horários regulares para dormir e acordar, a criação de um ambiente silencioso e confortável e a evitação de substâncias estimulantes, como cafeína e nicotina, nas horas que antecedem o sono (Passos *et al.*, 2007).

A abordagem farmacológica é, por sua vez, geralmente reservada para casos de insônia aguda ou situações em que as intervenções não farmacológicas se mostram insuficientes ou de difícil acesso (Ribeiro, 2016). Entre os fármacos mais utilizados, destacam-se os benzodiazepínicos, moduladores do receptor GABA-A que promovem inibição do sistema nervoso central, e os hipnóticos não benzodiazepínicos (Z-drugs), como zolpidem e zopiclona, que atuam de forma mais seletiva sobre subtipos do receptor GABA-A, embora compartilhem diversos riscos com os benzodiazepínicos (Naha *et al.*, 2024).

Embora demonstrem eficácia no controle sintomático em curto prazo, as intervenções farmacológicas apresentam limitações clínicas significativas quando utilizadas de maneira prolongada. A administração crônica está intrinsecamente associada ao risco de desenvolvimento de dependência, tanto física quanto psicológica, configurando um desafio para a prática clínica (Lader, 2011; Schweizer; Rickels, 1998). Ademais, os eventos adversos relacionados a essa terapêutica variam em frequência e gravidade, englobando manifestações como amnésia, ansiedade, sonolência diurna, maior propensão a quedas e déficits cognitivos, com destaque para o comprometimento da memória (Barker; Greenwood; Jackson, 2004; Barker; Warren, 2020).

4.3 CANNABIS MEDICINAL E SISTEMA ENDOCANABINOIDE

A planta cannabis também conhecida como maconha ou marijuana, vem sendo cultivada e utilizada ao longo dos anos devido aos seus benefícios medicinais, recreativos e industriais. Existem algumas espécies da planta, porém atualmente a cannabis sativa é a principal espécie cultivada (Shannon *et al.*, 2019; Zou; Kumar, 2018). O acesso legal a produtos de cannabis medicinal está aumentando significativamente nos últimos anos, e muitos países estão relaxando suas restrições à cannabis, impulsionados pelo crescente interesse da comunidade, principalmente pela comercialização de produtos derivados da planta e pela forte demanda dos pacientes por acesso a tratamentos baseados em cannabis. A tendência é que com a realização de mais pesquisas e produção de mais evidências científicas sobre o tema o acesso à cannabis medicinal continue a expandir globalmente (Arnold; Nation; McGregor, 2020).

O sistema endocanabinoide é uma rede de neurotransmissores e receptores que vem sendo cada vez mais estudado. Atualmente sabe-se que esse sistema desempenha um papel

fundamental na regulação de inúmeras funções biológicas, incluindo a cognição, o humor, o sono, o apetite, a recompensa, o neurodesenvolvimento e a neuroinflamação (Zou; kumar, 2018; D'angelo; Steardo, 2024).

A aplicação da cannabis medicinal, seja sob a forma natural da planta ou em medicamentos derivados de cannabis, é fundamentada na interação entre os fitocanabinoides, compostos encontrados na planta de cannabis, e o sistema endocanabinoide do corpo humano. No SEC, tem-se os receptores canabinoides do tipo 1 e tipo 2 (CB1 e CB2), ambos pertencentes à família dos receptores acoplados à proteína G. Os endocanabinoides são as moléculas endógenas que interagem com os receptores canabinoides, a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) são os principais endocanabinoides do sistema endocanabinoide (Araújo; Almeida; Araújo, 2023).

O 2-AG tem sido implicado na modulação do ciclo sono-vigília ao atuar sobre os receptores CB1. Esses receptores, por sua vez, modulam a atividade dos neurônios MCH (hormônio concentrador de melanina), que estão predominantemente localizados no hipotálamo lateral. A atividade dos receptores CB1 na regulação dos neurônios MCH pode afetar diretamente a qualidade e a duração do sono REM (Rapid Eye Movement). Justamente por isso, considera-se que o principal receptor relacionado ao sono seja o CB1 (D'angelo; Steardo, 2024)

Além dos endocanabinoides, atualmente já são conhecidos cerca de 120 fitocanabinoides, entre os quais os de maior interesse clínico são o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) (D'angelo; Steardo, 2024). O THC é o principal e mais estudado composto psicoativo da cannabis e se liga fortemente aos receptores CB1 no cérebro, apresenta um rápido mecanismo de ação devido sua característica lipofílica. É responsável pelos já conhecidos efeitos eufóricos da planta, mas é capaz de produzir efeitos variados no organismo, como aumento do apetite, analgesia, indução do sono.

Já o CBD, por sua vez, não é um composto psicoativo e interage de forma indireta com os receptores canabinoides, o que o torna valioso para o tratamento de vários distúrbios (Araújo; Almeida; Araújo, 2023; Barroso et al., 2023). O canabinol (CBN) constitui outro composto de relevância clínica, cujas ações farmacológicas vêm sendo amplamente exploradas. Evidências científicas demonstram seu envolvimento em processos de neuroproteção, efeitos anti-inflamatórios, atenuação do estresse oxidativo, além de apresentar propriedades orexígenas e indutoras do sono (Barroso et al., 2023)

A partir da extração dos fitocanabinoides são produzidos os MDC. Os MDC possuem aprovação regulatória para comercialização, com conteúdo definido e padronizado de THC e/ou CBD. Esses medicamentos são rigorosamente controlados em termos de dosagem, qualidade e composição, garantindo que a quantidade de THC e CBD atenda aos padrões exigidos para uso terapêutico seguro e eficaz (Arnold; Nation; McGregor, 2020).

O uso da cannabis medicinal é caracterizado por trazer diversos benefícios terapêuticos, mas também está associado a uma série de eventos adversos que devem ser considerados para a escolha do tratamento. Sedação e fadiga também estão entre os efeitos adversos relatados, especialmente quando se utilizam doses mais elevadas de THC ou CBD (Russo, 2016). Distúrbios gastrointestinais, como náuseas e vômitos, podem ocorrer (Soriano *et al.*, 2020). O uso de cannabis medicinal também pode impactar o sistema cardiovascular, levando ao aumento da frequência cardíaca (Desai *et al.*, 2015). Além disso, o uso de cannabis rica em THC pode desencadear sintomas psiquiátricos, e déficits cognitivos (Di Forti *et al.*, 2019; Volkow *et al.*, 2014).

De modo geral os fitocanabinoides apresentam perfil de segurança favorável, visto que os efeitos adversos são relatados apenas por uma pequena proporção de pacientes e, quando ocorrem, tendem a ser menos intensos do que aqueles associados aos fármacos convencionais utilizados na prática clínica (Barroso *et al.*, 2023).

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 TIPO DE PESQUISA

Trata-se de uma revisão de escopo, cuja elaboração do projeto e escrita seguiram as diretrizes propostas pelo manual do *Joanna Briggs Institute (JBI)* para revisões de escopo, assim como os parâmetros estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (Trico *et al.*, 2018). O checklist PRISMA-ScR (Apêndice 1) foi utilizado para garantir a transparência e padronização do relato metodológico.

5.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Os critérios de inclusão desta revisão foram: ensaios clínicos, estudo de caso e observacionais que evidenciaram o uso de qualquer forma de cannabis para fins de tratamento da insônia. Foram incluídos tanto os estudos que compararam a eficácia e segurança com grupo-controle, quanto estudos sem grupo-controle. A amostra desses estudos deveria ser composta por humanos com idade acima de 18 anos, independente do gênero e etnia, previamente diagnosticados com insônia. Não houve restrição quanto ao ano de publicação ou idioma dos artigos. Os critérios de exclusão foram estudos realizados em animais (modelos pré-clínicos) e os artigos que não reportavam dados sobre os eventos adversos associados à intervenção.

5.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Por meio da estratégia PCC (população, conceito e contexto) foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa “Qual é o perfil dos eventos adversos relatados em pacientes com insônia tratados com canabinoides?”.

A busca por estudos elegíveis foi realizada em janeiro de 2025, por meio de um processo estruturado em quatro fases. Inicialmente, uma busca exploratória na base de dados PubMed permitiu a definição das principais palavras-chave. Subsequentemente, estes termos foram utilizados para conduzir a busca sistemática principal nas bases de dados PubMed, LILACS, Cochrane Library e Web of Science. Concomitantemente, realizou-se uma pesquisa na literatura cinzenta, por meio do Catálogo da CAPES e do Google Acadêmico, para identificar trabalhos relevantes não indexados. Por fim, as listas de referências dos artigos incluídos foram analisadas manualmente em busca de estudos adicionais. A estratégia de busca detalhada para cada base de dados consultada encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Estratégia de busca

Base de dados	Palavras-chave
PubMed	("insomnia"[Title/Abstract]) AND ("cannabis"[Title/Abstract]) AND ("adverse event"[Title/Abstract])
LILACS	("insomnia"[Title/Abstract]) AND ("cannabis"[Title/Abstract])
Cochrane Library	("insomnia") AND ("cannabis") AND ("adverse event")
Web of Science	ALL=("insomnia") AND ALL=("cannabis" OR "canabidiol") AND ALL=("adverse event")

5.4 COLETA DE DADOS E ANÁLISE

Dois revisores independentes (L.A.A. e J.E.D.V.) realizaram a extração dos dados de interesse, que foram pré-definidos no protocolo da revisão, com um terceiro revisor (T.A.O.) para eventuais discordâncias. Para tal, utilizaram um formulário (Apêndice 2) padronizado baseado no Instrumento de Extração de Dados do JBI, registrando as informações em uma planilha do Microsoft Excel (Microsoft Corporation). Os dados extraídos foram categorizados em: (1) Características sociodemográficas da amostra; (2) Análise de intervenção e resultados de eficácia; (3) Eventos adversos; (4) Relação entre eventos adversos e o tipo de canabinoide; e (5) Relação entre eventos adversos e a dose do canabinoide.

5.5 SÍNTESE DE DADOS

A análise dos estudos incluídos consistiu em uma abordagem qualitativa descritiva, focada na identificação de tendências e padrões. Optou-se por não conduzir uma meta-análise devido à acentuada heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos incluídos. As principais fontes de heterogeneidade foram a variabilidade nos tipos e doses de canabinoides administrados e a falta de padronização na mensuração e no relato dos eventos adversos. Dessa forma, os resultados foram organizados e sumarizados em um quadro-síntese (Quadro 1), permitindo a comparação descritiva e a identificação de padrões nos dados.

5.6 ASPÉCTOS ÉTICOS

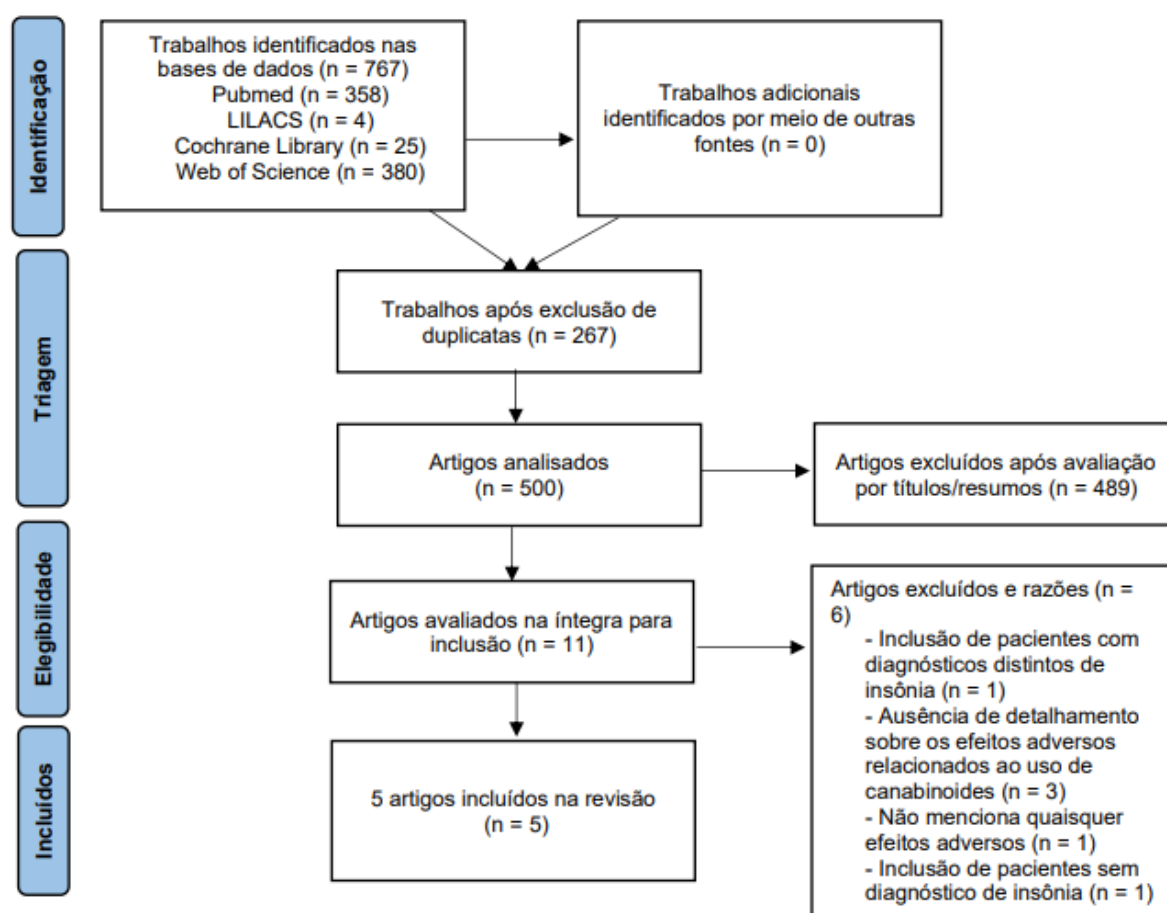
Em conformidade com a Resolução nº 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2016), não há necessidade de submeter este projeto para aprovação do Conselho de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CEP/UFS), pois trata-se de uma revisão da literatura científica.

6. RESULTADOS

Foram identificados 767 artigos na busca inicial. Após a exclusão de duplicatas, 500 estudos foram submetidos à triagem por título e resumo, resultando na seleção de 11 artigos para leitura na íntegra. Adicionalmente, foi realizada uma busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos, bem como na literatura cinzenta, não sendo identificados novos estudos elegíveis.

Ao término do processo de seleção, 5 estudos atenderam integralmente aos critérios de inclusão, totalizando uma amostra de 182 participantes, cujas características sociodemográficas estão detalhadas na Tabela 2. Os desenhos metodológicos dos estudos incluíram: dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e cruzados; um ensaio clínico randomizado, duplo-cego; uma série de casos; e uma revisão retrospectiva de prontuários.

Figura 1 - Diagrama de fluxo PRISMA da revisão de escopo



Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

Quadro 1 - Síntese dos principais resultados dos estudos incluídos

Autor	Estudo	Amostra	Metodologia	Intervenção	Resultados na insônia	Principais achados sobre eventos adversos
Walsh <i>et al.</i> (2021)	Treating insomnia symptoms with medicinal cannabis: a randomized, crossover trial of the efficacy of a cannabinoid medicine compared with placebo	24	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado e piloto.	Extrato ZTL-101 contendo: THC: 20 mg/mL, CBN: 2 mg/mL e CBD: 1 mg/mL. Dose com variação de 0,5 a 1 ml dia.	O uso de ZTL-101 diminuiu o Índice de Gravidade da Insônia (ISI), o tempo para adormecer, e aumentou o tempo total de sono e a qualidade do sono	Não foram relatados eventos adversos graves. 17 participantes apresentaram eventos adversos. Quarenta eventos adversos leves e não graves foram relatados (36 durante o tratamento com ZTL101), com todos, exceto um, resolvidos da noite para o dia ou logo após o despertar. Houve 1 desistência devido eventos adversos.
Vivek <i>et al.</i> (2024)	UK Medical Cannabis Registry: Assessment of clinical outcomes in patients with insomnia	61	Série de casos (análise retrospectiva de dados de um registro de pacientes).	Flores secas e óleos. Dose Mediana: 120 mg/dia de THC e 5 mg/dia de CBD.	Foram observadas melhoras estatisticamente significativas na qualidade do sono em 1, 3 e 6 meses.	Menos de 15% dos participantes relataram um ou mais eventos adversos, e nenhum foi classificado como grave, com risco de vida ou incapacitante.
Vaillancourt <i>et al.</i> (2022)	Cannabis use in patients with insomnia and sleep disorders: Retrospective chart review.	38	Revisão retrospectiva de prontuários.	Produtos variados: 34% usaram óleo apenas de CBD - 21% usaram óleo de THC:CBD - 29% usaram ≥ 2 óleos diferentes. Dose não padronizada.	71% dos pacientes experimentaram uma melhora no sono.	Efeitos adversos foram relatados por 24% dos pacientes, sendo a boca seca o mais comum. A taxa de descontinuação devido a efeitos adversos foi baixa (5%).

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

Quadro 1 - Síntese dos principais resultados dos estudos incluídos (continuação)

Autor	Estudo	Amostra	Metodologia	Intervenção	Resultados na insônia	Principais achados sobre eventos adversos
Ried <i>et al.</i> (2022)	Medicinal cannabis improves sleep in adults with insomnia: a randomised doubleblind placebocontrolled crossover study	29	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e cruzado (crossover).	Óleo Entoura-10 contendo: THC: 10 mg/mL e CBD: 15 mg/mL. Titulada diariamente - 0,2 mL - máximo de 1,5 mL/dia.	Houve melhora na qualidade e no tempo de sono. 60% dos participantes não eram mais classificados como insones clínicos ao final do período de intervenção de 2 semanas	O óleo de cannabis medicinal Entoura10:15 foi geralmente bem tolerado. Todos os efeitos colaterais, exceto a boca seca, foram transitórios e aliviados com uma dose menor. A maioria foi classificada como "não grave". Apenas um participante retirou-se da pesquisa devido eventos adversos.
Narayan <i>et al.</i> (2025)	The effect of nightly use of 150 mg cannabidiol on daytime neurocognitive performance in primary insomnia: a randomized controlled pilot trial	30	Ensaio piloto randomizado, controlado por placebo, com design paralelo e duplo-cego	Canabidiol (CBD) em óleo (100 mg/mL), 1,5mL/dia.	O desempenho cognitivo diurno não foi afetado. No entanto, os participantes do grupo CBD relataram maior sensação de calma, clareza mental e coordenação em comparação com o placebo	O grupo que recebeu CBD relatou significativamente mais ocorrências de boca seca em comparação com o placebo. Outros efeitos adversos como náusea e tontura foram relatados, mas sem diferença significativa entre os grupos. Ocorreram apenas eventos adversos leves. 1 participante abandonou pesquisa devido eventos adversos.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

6.1 DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

A Tabela 2 sintetiza as principais características metodológicas dos cinco estudos incluídos na revisão. As publicações foram realizadas entre 2021 e 2025, com condução dos estudos em países de alta renda: Austrália, Canadá e Estados Unidos. O número de participantes por estudo variou de 24 a 61, totalizando 182 indivíduos. A maioria dos participantes era do sexo feminino, com faixa etária entre 31 e 53 anos.

Os desenhos metodológicos incluíram dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e cruzados; um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com alocação paralela; uma série de

casos; e uma revisão retrospectiva de prontuários médicos. Os ensaios clínicos relataram métodos adequados de randomização e mascaramento tanto de participantes quanto de avaliadores de desfecho. O tempo de acompanhamento variou de 2 a 45 semanas, dependendo do desfecho primário analisado em cada estudo.

Tabela 2 – Dados sociodemográficos

Estudo (Autor, Ano)	País	Tempo de acompanhamento (semanas)	Nº de Participantes	Grupo de intervenção	Idade (anos)	Sexo (Feminino)
Walsh <i>et al.</i> (2021)	Austrália	2	24	24	53 (± 9)	83% (20 de 24)
Vaillancourt <i>et al.</i> (2022)	Canadá	14,4	38	38	52,8	63% (24 de 38)
Ried <i>et al.</i> (2022)	Austrália	6	29	29	47 (25-74)	76% (22 de 29)
Narayan <i>et al.</i> (2025)	Austrália	3	30	15	31.6 (± 6.8)	50% (15 de 30)
Vivek <i>et al.</i> (2024)	EUA	45	61	61	41,3 (± 13,0)	27,9% (17 de 61)

Fonte: Elaborado pelo autor (2025). Idade descrita como média (± desvio-padrão).

6.2 INTERVENÇÕES E DESFECHOS

As intervenções avaliadas nos estudos apresentaram heterogeneidade quanto à formulação, composição canabinoide e via de administração, conforme detalhado no Quadro 2. Foram utilizadas preparações à base de óleo e flores secas de Cannabis, com composições variando entre CBD isolado, combinações de THC e CBD em diferentes proporções, e uma formulação contendo THC, CBN e CBD. A via de administração mais frequentemente empregada foi a sublingual/oral, especialmente na forma de óleos.

Nos estudos que avaliaram desfechos de eficácia, observou-se melhora nos sintomas de insônia na maioria das intervenções. Essa melhora foi mensurada principalmente por meio de instrumentos validados, como o Insomnia Severity Index (ISI), o Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) e escalas visuais analógicas de qualidade do sono. Alguns estudos também utilizaram diários de sono e autorrelatos para avaliação complementar.

Quadro 2 – Características da intervenção e desfechos

Estudo (Autor, Ano)	Tipo de Canabinoide (Produto e Composição)	Via de Administração	Dose e Frequência	Melhora dos Sintomas de Insônia
Walsh <i>et al.</i> (2021)	Extrato ZTL-101 contendo: - THC: 20 mg/mL - CBN: 2 mg/mL - CBD: 1 mg/mL	Sublingual	Dose: 0,5 mL ou 1,0 mL (opcionalmente) Frequência: 1x por noite	Sim.
Vaillancourt <i>et al.</i> (2022)	Produtos variados: - 34% usaram óleo apenas de CBD - 21% usaram óleo de THC:CBD - 29% usaram ≥ 2 óleos diferentes	Oral (óleos) - (37/38 pacientes) Inalação (fumo/vaporização)	Não padronizada	Sim.
Ried <i>et al.</i> (2022)	Óleo Entoura-10 contendo: - THC: 10 mg/mL - CBD: 15 mg/mL	Oral	Dose: Titulada diariamente - 0,2 mL - máximo de 1,5 mL Frequência: 1x por noite.	Sim.
Narayan <i>et al.</i> (2025)	Canabidiol (CBD) em óleo (100 mg/mL)	Sublingual	Dose: 1,5 mL Frequência: 1x por noite	O estudo não avaliou diretamente a melhora dos sintomas da insônia, mas sim o desempenho neurocognitivo diurno, que não foi afetado.
Vivek <i>et al.</i> (2024)	Flores secas e óleos	Oral Sublingual Inalatória	Dose Mediana: 120 mg/dia de THC e 5 mg/dia de CBD Frequência: Não descrito	Sim.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

6.3 EVENTOS ADVERSOS

Para caracterizar o perfil de eventos adversos (EAs) associados ao uso de canabinoides no tratamento da insônia, foram compilados os dados dos cinco estudos incluídos nesta revisão (Tabela 3). Observou-se uma ampla heterogeneidade na forma de relato dos EAs entre os estudos, incluindo registros baseados no número absoluto de pacientes afetados, número total de eventos relatados e descrições narrativas sem quantificação. Ainda assim, foi possível identificar padrões consistentes de EAs, embora com variação na incidência.

Ao todo, foram analisados 182 participantes nos cinco estudos. No estudo de Walsh *et al.* (2021), 17 dos 24 participantes (71%) apresentaram algum EA, enquanto 7 (29%) não

relataram nenhum. Em Ried et al. (2022), 25 dos 29 participantes (86%) relataram EAs, com 4 (14%) isentos de eventos. O estudo de Vivek et al. (2024) apresentou baixa incidência, com apenas 8 de 61 participantes (13%) relatando EAs. Já em Narayan et al. (2025), foram documentados 50 eventos adversos, porém sem especificação do número de indivíduos afetados, o que impossibilita a análise proporcional. No estudo de Vaillancourt et al. (2022), 8 dos 38 participantes relataram EAs, porém todos foram descritos apenas de forma narrativa, utilizando as classificações "Relatado" ou "Não Relatado", sem apresentação de dados quantitativos.

O EA mais frequente entre os estudos foi a xerostomia (boca seca), relatada por 52% dos participantes em Ried et al. (2022) e por 33,3% em Walsh et al. (2021). Em seguida, destacaram-se os EAs neurológicos, como tontura e vertigem, que acometeram 17% dos pacientes em Ried et al. (2022) e 25% em Walsh et al. (2021). Efeitos gastrointestinais como náusea e diarreia também foram frequentes, especialmente em Ried et al. (2022) e Narayan et al. (2025). O estudo de Walsh et al. também relatou cefaleia, sensação anormal e, em menor proporção, alucinações visuais e auditivas. Notavelmente, Vivek et al. (2024) identificou o agravamento da insônia como um dos EAs mais prevalentes.

Tabela 3 – Descrição dos eventos adversos nos estudos incluídos

Evento Adverso relatado	Ried <i>et al.</i> (2022) ^(a)	Walsh <i>et al.</i> (2021) ^(a)	Narayan <i>et al.</i> (2025) ^(b)	Vivek <i>et al.</i> (2024) ^(b)	Vaillancourt <i>et al.</i> (2022) ^(c)
Geral/Sistêmico					
Fadiga/Letargia	0 (0%)	0 (0%)	0	4	Não relatado
Cefaleia	0 (0%)	4 (16,7%)	0	2	Não relatado
Sensação anormal	0 (0%)	4 (16,7%)	0	0	Não relatado
Gastrointestinal					
Boca seca (xerostomia)	15 (52%)	8 (33,3%)	25	3	Não relatado
Náuseas	7 (24%)	2 (8,3%)	8	1	Não relatado
Diarreia	8 (27%)	0 (0%)	6	0	Relatado
Refluxo ácido	0 (0%)	0 (0%)	0	0	Relatado
Constipação	0 (0%)	0 (0%)	0	1	Não relatado
Neurológico					
Tontura/vertigem	5 (17%)	6 (25,0%)	10	5	Não Relatado
Sonolência	0 (0%)	0 (0%)	0	1	Não Relatado
Névoa Cerebral (Brain Fog)	0 (0%)	0 (0%)	0	0	Relatado
Ataxia	0 (0%)	2 (8,3%)	0	0	Não Relatado

(Continua...)

Tabela 3 – Descrição dos eventos adversos nos estudos incluídos (conclusão)

Evento Adverso relatado	Ried <i>et al.</i> (2022) ^(a)	Walsh <i>et al.</i> (2021) ^(a)	Narayan <i>et al.</i> (2025) ^(b)	Vivek <i>et al.</i> (2024) ^(b)	Vaillancourt <i>et al.</i> (2022) ^(c)
Dificuldade de Concentração	0 (0%)	0 (0%)	0	1	Não Relatado
Amnésia	0 (0%)	0 (0%)	0	1	Não Relatado
Tremor	0 (0%)	0 (0%)	0	2	Não Relatado
Hipoestesia Oral	0 (0%)	1 (4,2%)	0	0	Não Relatado
Cardiovascular					
Taquicardia/Palpitações	1 (3%)	2 (8,3%)	0	1	Não Relatado
Psiquiátricos					
Ansiedade (agravamento)	0 (0%)	0 (0%)	0	0	Relatado
Euforia / Sensação de 'High'	0 (0%)	0 (0%)	0	0	Relatado
Estimulação Geral	0 (0%)	0 (0%)	0	0	Relatado
Humor Variável	0 (0%)	1 (4,2%)	0	0	Não Relatado
Alucinações Visuais	0 (0%)	1 (4,2%)	0	0	Não Relatado
Alucinações Auditivas	0 (0%)	1 (4,2%)	0	0	Não Relatado
Insônia (agravamento)	0 (0%)	0 (0%)	0	5	Relatado*
Inquietação (Restlessness)	0 (0%)	0 (0%)	1	0	Não Relatado
Delírio	0 (0%)	0 (0%)		1	Não Relatado
Outros					
Olho seco	0 (0%)	2 (8,3%)	0	0	Não Relatado
Língua inchada	0 (0%)	1 (4,2%)	0	0	Não Relatado
Nenhum EA	4 (14%)	7 (29%)	-	53 (86%)	25 (65%)
Total	25 apresentaram EA	17 apresentaram EA	50 eventos	28 eventos em 8 participantes	Houve eventos em 8 participantes

Fonte: Elaborado pelo autor (2025). (a) dados representam o número de pacientes (n) e a porcentagem (%) que relataram o evento; (b) dados representam o número de eventos relatados; (c) "Relatado" indica que o evento adverso foi mencionado de forma descritiva no artigo, mas sem dados de frequência. "Não Relatado" significa que o EA não foi mencionado.

6.4 ANÁLISE COMPARATIVA DOS EVENTOS ADVERSOS

O Quadro 3 apresenta os dados comparativos dos estudos incluídos, detalhando a composição do produto, os principais eventos EAs, a gravidade e a relação sugerida pelos autores. Nos estudos que utilizaram produtos contendo THC, como os de Walsh *et al.* (2021), Ried *et al.* (2022) e Vivek *et al.* (2024), os eventos adversos mais relatados incluíram boca seca, tontura, vertigem e náusea. O estudo de Walsh *et al.* (2021), que utilizou uma formulação com

THC, CBN e CBD, reportou cefaleia e sensação anormal como EAs frequentes. Em contrapartida, o estudo de Narayan *et al.* (2025), que utilizou uma dose de 150 mg de CBD isolado, relatou boca seca e um caso de inquietação como principais EAs, descrevendo um perfil de segurança muito favorável e eventos negligíveis e transitórios.

Em relação à gravidade, todos os estudos classificaram os eventos adversos como leves a moderados, geralmente transitórios e manejáveis. Três estudos (Ried *et al.*, Walsh *et al.* e Narayan *et al.*) relataram descontinuação do tratamento por eventos adversos, cada um com um participante. O estudo de Vaillancourt *et al.* relatou uma taxa de descontinuação de 5%, sem detalhamento individual.

Quadro 3 – Análise comparativa de eventos adversos por tipo de canabinoide

Estudo (Autor/ano)	Composição do produto e dose	Principais eventos adversos relatados	Gravidade e tolerabilidade	Relação sugerida com o tipo de Cannabinoide
Walsh <i>et al.</i> (2021)	Tipo: Extrato ZTL-101 Ratio: 20:2:1 mg/ml (THC:CBN:CBD) Dose Máxima: 20 mg THC / 2 mg CBN / 1 mg CBD	Boca seca Tontura Sensação anormal Cefaleia	Todos os EAs foram classificados como leves. A maioria resolveu-se rapidamente.	A combinação de THC e CBN pode ter contribuído para a sonolência e efeitos neurológicos.
Vaillancourt <i>et al.</i> (2022)	Tipo: Produtos variados (óleos de CBD, óleos combinados THC:CBD) Dose: não padronizada.	Diarreia/Refluxo ácido Ansiedade "Névoa cerebral"	Todos os EAs foram leves e manejáveis. Sem descontinuação do tratamento por EAs.	O estudo associa diretamente o aumento da ansiedade e euforia a concentrações mais altas de THC.
Ried <i>et al.</i> (2022)	Tipo: Óleo com THC:CBD Ratio: 10:15 mg/ml Dose Máxima: 15 mg THC / 22,5 mg CBD	Boca seca Diarreia Náusea Vertigem	Geralmente bem tolerado; EAs não graves e transitórios. Apenas 1 participante retirou-se.	Efeitos como vertigem e taquicardia foram associados a doses mais altas de THC.
Narayan <i>et al.</i> (2025)	Tipo: Apenas CBD Dose: 150 mg	Boca seca Inquietação	Perfil de segurança muito favorável. EAs negligíveis e transitórios.	A ausência de THC resultou em um perfil de efeitos muito mais leve. CBD isolado mostrou-se seguro mesmo em dose alta.
Vivek <i>et al.</i> (2024)	Tipo: Flores e óleos com alta predominância de THC Dose Mediana: 120 mg/dia de THC e 5 mg/dia de CBD	Insônia (agravamento) Boca seca Tontura	Maioria dos eventos foi de gravidade leve a moderada. Tratamento considerado bem tolerado.	A alta dose de THC é a causa mais provável dos EAs relatados.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

Para avaliar a relação entre a dosagem de canabinoides e a ocorrência de eventos adversos, os detalhes sobre os esquemas de dosagem e os EAs dose-dependentes foram extraídos dos estudos, conforme apresentado no Quadro 4.

No estudo de Walsh *et al.* (2021), 52% dos participantes utilizaram a dose máxima de 1,0 mL (20 mg de THC). Entre os eventos adversos observados com aumento da dose estavam tontura, alucinações e sensação anormal. Vaillancourt *et al.* (2022) utilizou doses individualizadas, sem padronização. Os eventos adversos relacionados à dose incluíram aumento da ansiedade, euforia e sensação de “high”. No estudo de Ried *et al.* (2022), os participantes receberam titulação progressiva até 1,5 mL/dia (15 mg de THC e 22,5 mg de CBD). Vinte por cento dos pacientes interromperam a titulação antes da dose máxima devido a eventos adversos. Os eventos relatados em associação com doses mais elevadas incluíram vertigem, tontura e taquicardia.

No estudo de Vivek *et al.* (2024), apesar da ausência de titulação descrita, os participantes utilizaram uma dose final elevada, com mediana de 120 mg/dia de THC. Os eventos adversos registrados foram agravamento da insônia, fadiga e tontura. Por fim, o estudo de Narayan *et al.* (2025) utilizou uma dose fixa de 150 mg de CBD por noite. Não foram relatados eventos adversos classificados como dependentes da dose, uma vez que o protocolo não envolveu titulação.

Quadro 4 – Análise comparativa de eventos adversos por dose de canabinoide

Estudo (Autor/ano)	Detalhes da Dosagem (titulação e dose final)	Eventos Adversos dose-dependente	Observações do Estudo sobre a Relação Dose-Resposta
Walsh <i>et al.</i> (2021)	Titulação: Dose inicial de 0.5 ml (10 mg THC) com opção de dobrar para 1.0 ml (20 mg THC) a partir da 4ª noite. Dose Final: 52% dos participantes utilizavam a dose dupla ao final do estudo.	Tontura. Alucinações. Sensação anormal.	A possibilidade de dobrar a dose existia, e os EAs mais preocupantes (neurológicos/psiquiátricos) sugerem cautela com o aumento da dose de THC
Vaillancourt <i>et al.</i> (2022)	Titulação: Não padronizada; doses individualizadas por recomendação.	Aumento da ansiedade. Euforia / Sensação de "High".	O estudo associa altas doses de THC ao aumento da ansiedade de forma explícita. A principal estratégia para manejar os EAs foi a redução da dose.
Ried <i>et al.</i> (2022)	Titulação: Aumento diário de 0.1 ml até um máximo de 1.5 ml/dia (15 mg THC / 22,5 mg CBD). Dose Final: 20% dos pacientes pararam a titulação em doses mais baixas (4-6 mg de THC) devido EAs.	Vertigem/Tontura. Taquicardia (caso único relatado com uma dose alta de 1.4 ml).	O estudo demonstrou uma clara relação dose-resposta. - Doses mais altas de THC foram associadas a mais EAs. A redução da dose aliviou os efeitos adversos
Narayan <i>et al.</i> (2025)	Titulação: Nenhuma. Dose Final: Dose fixa de 150 mg de CBD por noite.	Não aplicável (a dose era fixa).	Uma relação dose-resposta não pôde ser avaliada neste estudo. A dose específica de 150 mg de CBD foi considerada bem tolerada, com EAs mínimos.
Vivek <i>et al.</i> (2024)	Titulação: Não detalhada. Dose Final: O estudo focou em pacientes com uma dose mediana já elevada de 120 mg/dia de THC.	Insônia (agravamento). Fadiga. Tontura.	O estudo não avaliou uma titulação, mas os EAs são discutidos no contexto de um regime de alta dose de THC.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

7. DISCUSSÃO

Foram incluídos cinco estudos que avaliaram o uso de canabinoides em pacientes adultos com diagnóstico de insônia (Walsh *et al.*, 2021; Vaillancourt *et al.*, 2022; Ried *et al.*, 2022; Narayan *et al.*, 2025; Vivek *et al.*, 2024). Em conjunto, esses trabalhos abrangeram 182 participantes, utilizando diferentes formulações, incluindo produtos ricos em THC, CBD, CBN e combinações destes canabinoides. Dentre os estudos que avaliaram a melhora dos sintomas de insônia (Walsh *et al.*, 2021; Vaillancourt *et al.*, 2022; Ried *et al.*, 2022; Vivek *et al.*, 2024) observou-se melhora significativa nos sintomas, como a redução do tempo para adormecer e o aumento da qualidade do sono.

Os resultados desta revisão de escopo corroboram a literatura científica ao evidenciar que, em sua maioria, a terapêutica com canabinoides é promissora e bem tolerada, com um perfil de segurança favorável. Além disso, salienta que o perfil de segurança pode variar significativamente dependendo do tipo de composto e da dose utilizada. Um dos achados mais relevantes, em consonância com estudos anteriores, é a distinção clara entre os eventos adversos associados ao THC e ao CBD.

Quando analisado os efeitos adversos, de modo geral, os EAs mais frequentemente relatados foram boca seca, náuseas, tontura e alterações cognitivas leves, conforme apresentado na Tabela 3, que, em sua maioria, foram transitórios e de baixa gravidade. Esses achados são semelhantes aos descritos em estudos anteriores, que apontam sintomas leves a moderados como os eventos adversos mais comuns do uso medicinal da cannabis, destacando tontura, fadiga e sonolência entre os mais prevalentes (Borgelt *et al.*, 2013; Zeraatkar *et al.*, 2022).

O THC é o principal componente psicoativo da cannabis e exerce seus efeitos predominantemente pela ativação dos receptores CB1 no sistema nervoso central. Nos estudos analisados, a presença de THC, principalmente em doses mais altas, esteve consistentemente ligada a maiores efeitos adversos neurológicos e psiquiátricos, como tontura, vertigem e, em casos isolados, alucinações, como pode ser visto no Quadro 3, o que corrobora a literatura sobre os riscos neurológicos e psicomotores desse composto (Volkow *et al.*, 2014).

Um dos achados mais consistentes desta revisão foi a relação entre dose de THC e aumento da frequência de EAs. A pesquisa de Ried *et al.* (2022), demonstrou uma clara relação dose-resposta, onde a redução da dose de THC foi uma estratégia eficaz para mitigar a ocorrência de eventos adversos. Doses baixas tendem a induzir sonolência, enquanto doses mais altas estão associadas a vertigem, taquicardia e alucinações transitórias como descrito no estudo

de Walsh *et al.*, 2021). O estudo de Vaillancourt *et al.* (2022) mostra de forma explícita que aumentar a dose de THC aumenta o risco e a intensidade dos eventos adversos, especialmente os neurológicos e psiquiátricos. Esses dados estão de acordo com a literatura atual na qual o aumento da concentração do THC pode estar relacionado a mais EAs (Hoch *et al.*, 2024). Esse perfil dose-dependente reforça a necessidade de protocolos de titulação cuidadosa e do uso da menor dose eficaz possível, em linha com recomendações internacionais de segurança (National academies, 2017).

Em contrapartida, estudo de Narayan *et al.* (2025) serve como um excelente ponto de contraste, mostrando que o CBD isolado tem um perfil de segurança elevado. O estudo apresentou uma baixa taxa de eventos adversos, geralmente restritos a boca seca e fadiga leves, o que está em consonância com revisões recentes que apontam para um bom perfil de segurança (WHO, 2022; Ranum *et al.*, 2023). Além disso o estudo evidencia que na ausência de THC, uma dose alta de CBD é muito bem tolerada, sugerindo que a dose por si só não é o problema, mas sim a dose de THC. Essa constatação reforça a percepção de que o CBD mesmo em doses altas pode ser uma alternativa terapêutica mais segura para pacientes com sensibilidade ao THC ou em busca de um tratamento com menos efeitos colaterais (Grotenhermen; Russo; Zuardi, 2017; Simei *et al.*, 2024). Isso fortalece a hipótese de que a maioria dos EAs preocupantes está ligada ao THC.

Importante destacar que nos estudos de Vaillancourt *et al.* (2022), Ried *et al.* (2022) e Vivek *et al.* (2024) em que havia combinações apenas de de THC e CBD, observou-se que a presença do CBD pode atenuar alguns efeitos colaterais psicoativos do THC, sugerindo uma ação moduladora entre esses compostos algo já observado em estudos anteriores (Todd; Arnold. 2016).

O CBN é um canabinoide menos estudado, mas descrito na literatura como possuidor de efeitos sedativos (Barroso *et al.*, 2023). Nesta revisão, apenas o estudo de Walsh *et al.* (2021) avaliou preparações contendo CBN, associado ao CBD e ao THC. Essa formulação esteve relacionada à melhora do sono, embora a presença do CBN em conjunto com o THC possa ter influenciado o perfil de eventos adversos, potencialmente aumentando a tontura. No entanto, essa hipótese ainda carece de comprovação, uma vez que os estudos disponíveis apresentam resultados divergentes (Corroon, 2021).

Quando comparados à terapêutica farmacológica tradicional, os canabinoides demonstram um perfil de eventos adversos relativamente menos preocupante. Os

benzodiazepínicos e hipnóticos, amplamente utilizados no tratamento da insônia, apresentam risco significativo de tolerância e dependência, além de síndrome de abstinência caracterizada por ansiedade, tremores e insônia de rebote após uso regular, especialmente quando suspensos de forma abrupta (Edinoff *et al.*, 2021). Tais manifestações, frequentemente observadas após mais de duas semanas de uso contínuo, não foram descritas de forma consistente nos estudos avaliados.

Outro aspecto relevante diz respeito ao comprometimento cognitivo associado ao uso de benzodiazepínicos e Z-drugs. Meta-análises apontam prejuízos em memória de trabalho, linguagem, velocidade de processamento e atenção, especialmente em populações idosas (Liu *et al.*, 2020). Esse quadro contribui para o aumento do risco de quedas, fraturas e instabilidade postural, fenômeno tão consistente que levou diretrizes geriátricas a classificarem tais fármacos como medicamentos de “uso potencialmente inapropriado” (Scharner *et al.*, 2022). Nos estudos incluídos nesta revisão, embora o THC tenha sido relacionado a tontura e vertigem, como visto na tabela 3, o perfil de déficit cognitivo grave associado ao uso prolongado de benzodiazepínicos não foi descrito com a mesma intensidade, o que sugere uma diferença relevante entre os grupos de medicamentos.

Além disso, os hipnóticos tradicionais frequentemente causam efeitos residuais, como sonolência diurna, déficits de memória e prejuízo psicomotor, conhecidos como “efeito ressaca”, comprometendo atividades que exigem atenção e coordenação motora, como dirigir ou operar máquinas (Vermeeren, 2004). Nos ensaios com cannabis medicinal, não houve relatos consistentes desse efeito residual em usuários de CBD; já o THC, em doses elevadas, pode induzir sonolência prolongada e alterações cognitivas transitórias, aproximando-se parcialmente do perfil observado com benzodiazepínicos como visto no estudo de Vivek *et al.* (2022).

Os canabinoides apresentam efeitos adversos geralmente leves, como boca seca, tontura e fadiga, em grande parte decorrentes da ação do THC e do CBD no sistema endocanabinoide (Zou; Kumar, 2018). Esses efeitos são relativamente previsíveis e mais manejáveis na prática clínica, diferindo de eventos mais heterogêneos e graves associados a benzodiazepínicos e hipnóticos não benzodiazepínicos, especialmente em preparações com predominância de CBD (National Academies, 2017). Isso reforça o potencial dos canabinoides, sobretudo do CBD, como alternativa terapêutica em casos de insônia.

A análise das implicações clínicas em subgrupos específicos evidencia a importância de uma abordagem cautelosa. Em indivíduos com comorbidades psiquiátricas, destaca-se o potencial benefício do CBD, atribuído às suas propriedades ansiolíticas e antipsicóticas (Zuardi *et al.*, 2017). Por outro lado, o THC pode agravar sintomas de ansiedade e precipitar quadros psicóticos (Volkow *et al.*, 2014). Nos estudos de Vaillancourt *et al.* (2022) e Vivek *et al.* (2022), observou-se uma relação consistente entre o uso de THC, sobretudo em doses mais elevadas, e o surgimento ou intensificação de manifestações psiquiátricas como pode ser observado na tabela 3 e no Quadro 4, achado que converge com a literatura.

Nos idosos, devido ao EAs relacionados aos benzodiazepínicos e Z-drugs os canabinoides podem despontar como alternativa terapêutica, embora não isentos de limitações. No entanto, é importante destacar que o CBD interage com o sistema citocromo P450, podendo afetar o metabolismo de outros fármacos (Stout; Cimino, 2014). Essa característica pode ser particularmente relevante em pacientes idosos com polifarmácia, aumentando o risco de interações medicamentosas

Já em pacientes com doenças cardiovasculares, o risco de taquicardia induzida pelo THC merece atenção (Franz *et al.*, 2022). De acordo com os resultados sintetizados nesta revisão, a ocorrência de palpitação/taquicardia foi descrita como um dos eventos adversos associados ao tratamento com cannabis nos estudos de Walsh *et al.* (2021), Ried *et al.* (2022), e Vivek *et al.* (2024), ainda que com baixa frequência o que corrobora com os dados da literatura.

Apesar dos resultados relevantes obtidos com esta pesquisa, os estudos incluídos nesta revisão compartilham diversas limitações. Em primeiro lugar, o número de ensaios clínicos randomizados sobre canabinoides para insônia ainda é reduzido. Ademais, a maioria apresenta amostras pequenas, e tempo curto de seguimento, o que impede a avaliação dos canabinoides a longo prazo, um ponto crítico com a terapêutica convencional. Além disso, a heterogeneidade metodológica é marcante, visto que há diferentes formulações (óleos, extratos, cápsulas, flores secas), doses, proporções de THC e CBD, vias de administração e tempo de seguimento. Essa diversidade dificulta a comparação direta entre estudos e a realização de meta-análises consistentes. Outro ponto importante é a falta de padronização no relato dos eventos adversos, dificultando a comparação precisa entre os estudos e a determinação de sua real incidência. A ausência de meta-análise quantitativa também impede a estimativa precisa da magnitude dos efeitos observados. Ademais, há possibilidade de viés de publicação, uma vez que estudos com resultados negativos ou neutros tendem a ser subnotificados. Por fim, a escassez de pesquisas

conduzidas em contextos latino-americanos e brasileiros limita a aplicabilidade dos resultados à realidade nacional. Essas limitações reforçam a necessidade de cautela na interpretação dos resultados.

Futuras pesquisas devem priorizar ensaios clínicos de maior porte e seguimento prolongado, com padronização das formulações de THC, CBD e outros canabinoides. É necessário avaliar sistematicamente os eventos adversos, com instrumentos validados, e realizar comparações diretas com terapias convencionais. Estudos de custo-efetividade, bem como investigações em grupos específicos, são igualmente fundamentais. Ademais, destaca-se a necessidade de condução de estudos nacionais e de ensaios clínicos que incorporem estratégias de farmacovigilância ativa, a fim de fortalecer a base de evidências sobre a segurança e o uso racional dos canabinoides em contexto clínico.

8. CONCLUSÃO

Com base nessa revisão de escopo, conclui-se que o uso de canabinoides para o tratamento da insônia em pacientes adultos é promissor, com evidências de melhora na qualidade e quantidade do sono. O tratamento é, em sua maioria, bem tolerado, e os eventos adversos são geralmente leves, manejáveis e de natureza transitória., sendo os mais comuns relatados boca seca, tontura e efeitos gastrointestinais, com uma clara relação dose-resposta para eventos de maior gravidade.

Produtos com THC, especialmente em doses mais altas, mostraram-se associadas a um maior risco de eventos adversos neurológicos, psiquiátricos e cardiovasculares, como alucinações, tontura, vertigem, ansiedade e taquicardia. Em contraste, o CBD isolado demonstrou um perfil de segurança mais favorável, independente da dose administrada, com eventos adversos negligíveis. Embora a taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos seja baixa, o monitoramento clínico é fundamental para garantir a segurança e a adesão do paciente.

É imperativo que a prática clínica baseada em canabinoides considere a composição do produto e a titulação cuidadosa da dose de forma individualizada, visando maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos. Recomenda-se que futuras pesquisas adotem metodologias mais padronizadas para o relato de eventos adversos, o que permitirá uma comparação mais precisa e o fortalecimento das evidências científicas sobre a segurança e a eficácia dos canabinoides no manejo da insônia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, M.; ALMEIDA, M. B.; ARAÚJO, L. L. N. The cannabinoids mechanism of action: an overview. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 6, 2023.
- ARNOLD, J. C.; NATION, T.; MCGREGOR, I. S. Prescribing medicinal cannabis. **Australian Prescriber**, v. 43, n. 5, p. 152–159, 1 out. 2020. DOI: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.052>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33093741/>. Acesso em 05 jun. 2025.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO (ABRAM). **Relatório anual sobre distúrbios do sono no Brasil 2022**. São Paulo: ABRAM, 2022.
- AXELSSON, J.; VAN SOMEREN, E. J. W.; BALTER, L. J. T. Sleep profiles of different psychiatric traits. **Translational Psychiatry**, v. 14, n. 1, 1 dez. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03009-4>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38997280/>. Acesso em: 05 jun. 2025.
- BABSON, K. A.; SOTTILE, J.; MORABITO, D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: A Review of the Literature. **Current Psychiatry Reports**, v. 19, n. 4, p. 23, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0775-9>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28349316/>. Acesso em: 10 maio 2025.
- BARROSO, V. V.; ZIMMER JÚNIOR, C. J.; MELLO NETO, P. C. (Ed.). **Cannabis medicinal: guia de prescrição**. 1. ed. Santana de Parnaíba, SP: Manole, 2023.
- BONNET, U.; PREUSS, U. W. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. **Substance Abuse and Rehabilitation**, v. 8, p. 9-37, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2147/sar.s109576>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28490916/>. Acesso em: 03 jul. 2025.
- BORGELT, L. M. *et al.* The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. **Pharmacotherapy**, v. 33, n. 2, p. 195–209, fev. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.1187>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23386598/>. Acesso em: 07 jun. 2025.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Relatório de Análise de Impacto Regulatório sobre Produtos de Cannabis para fins medicinais**. Brasília, DF: ANVISA, 2024.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016**. Dispõe sobre a pesquisa em Ciências Humanas e Sociais. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016.
- BUSCEMI, N. *et al.* The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: A meta-analysis of RCTs. **Journal of General Internal Medicine**, set. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0251-z>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17619935/>. Acesso em 09 jun. 2025.

COÊLHO, H. L. Farmacovigilância: um instrumento necessário. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 4, p. 871-875, 1998.

CORROON, J. Cannabinol and Sleep: Separating Fact from Fiction. **Cannabis and Cannabinoid Research** Mary Ann Liebert Inc., 1 out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1089/can.2021.0006>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34468204/>. Acesso em 09 jun. 2025.

CRISPIM, C. A. *et al.* Relação entre sono e obesidade: uma revisão da literatura. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 7, p. 1041–1049, out. 2007.

D'ANGELO, M.; STEARDO, L. Cannabinoids and Sleep: Exploring Biological Mechanisms and Therapeutic Potentials. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 7, 1 abr. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25073603>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38612415/>. Acesso em: 10 ago. 2025.

DE SOUSA, L. A. O. *et al.* Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 34, n. 4, 2018.

DESAI, R. *et al.* Recreational Marijuana Use and Acute Myocardial Infarction: Insights from Nationwide Inpatient Sample in the United States. **Cureus**, 3 nov. 2017. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.1816>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38612415/>. Acesso em: 10 jun. 2025.

DI FORTI, M. *et al.* The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. **The Lancet Psychiatry**, v. 6, n. 5, p. 427–436, maio 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(19\)30048-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(19)30048-3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902669/>. Acesso em 02 jul. 2025.

DOPHEIDE, A. J. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. **The American Journal of Managed Care**, v. 26, n. Suppl 4, p. S76–S84, 1 mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.42769>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282177/>. Acesso em: 08 jul. 2025.

EDINOFF, A. N. *et al.* Benzodiazepines: Uses, dangers, and clinical considerations. **Neurology International** MDPI, 1 dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/neurolint13040059>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34842811/>. Acesso em: 05 jun. 2025.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **The Lancet**, v. 356, n. 9237, p. 1255–1259, out. 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02799-9). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11072960/>. Acesso em: 04 maio 2025.

FONTELES, M. M. DE F. *et al.* Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. **Archives of Clinical Psychiatry** (São Paulo), v. 36, n. 4, p. 137–144, 2009.

FRANZ, C. A. *et al.* Cardiovascular effects of cannabis (marijuana): A timely update. **Pharmacotherapy**, v. 42, n. 6, p. 521–536, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.6315>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30761633/>. Acesso em: 07 jun. 2025.

GARCIA, J. B. S.; BARBOSA NETO, J. O. Efeitos adversos do uso dos canabinoides: qual o paradigma de segurança? **Brazilian Journal Of Pain**, 2023.

GLASS, J. *et al.* Sedative hypnotics in older people with insomnia: Meta-analysis of risks and benefits. **British Medical Journal**, v. 331, n. 7526, p. 1169–1173, 19 nov. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.38623.768588.47>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16284208/>. Acesso em: 08 ago. 2025.

HARTWIG, S. C.; SIEGEL, J.; SCHNEIDER, P. J. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 49, n. 9, p. 2229–2232, 1 set. 1992.

HOCH, E. *et al.* Cannabis, cannabinoids and health: a review of evidence on risks and medical benefits. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 1 mar. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01880-2>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39299947/>. Acesso em: 15 ago. 2025.

HUANG, Q. M. *et al.* Association of insomnia symptoms and trajectories with the risk of functional disability: a prospective cohort study. **BMC Geriatrics**, v. 24, n. 1, 1 dez. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05108-9>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38840066/>. Acesso em: 10 ago. 2025.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **ICH harmonised guideline: integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6(R2)**. [S. l.]: ICH, 1994.

JAVAHERI, S.; REDLINE, S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. **Chest**, v. 152, n. 2, p. 435–444, ago. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.026>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153671/>. Acesso em: 05 jun. 2025.

KAUL, M.; ZEE, P. C.; SAHNI, A. S. Effects of Cannabinoids on Sleep and their Therapeutic Potential for Sleep Disorders. **Neurotherapeutics**. 2021. DOI: 10.1007/s13311-021-01013-w. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33580483/>. Acesso em: 05 jun. 2025.

KRIPKE, D. F. Mortality Risk of Hypnotics: Strengths and Limits of Evidence. **Drug Safety**, v. 39, n. 2, p. 93–107, 1 fev. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0362-0>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26563222/>. Acesso em: 25 jul. 2025.

LEVENSON, J. C.; KAY, D. B.; BUYASSE, D. J. The pathophysiology of insomnia. **Chest**, v. 147, n. 4, p. 1179–1192, 1 abr. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.14-1617>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25846534/>. Acesso em: 05 jun. 2025.

LIU, Linzi et al. The Effects of Benzodiazepine Use and Abuse on Cognition in the Elders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, 17 set. 2020. DOI: 0.3389/fpsyt.2020.00755. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33093832/>. Acesso em: 08 ago. 2025.

MERRICK, J. *et al.* Identification of Psychoactive Degradants of Cannabidiol in Simulated Gastric and Physiological Fluid. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 1, n. 1, p. 102–112, 1 jan. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1089/can.2015.0004>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28861485/>. Acesso em: 10 jul. 2025.

MORIN, C. M. *et al.* Prevalence of insomnia and its treatment in Canada. **The Canadian Journal of Psychiatry**, Ottawa, v. 56, n. 9, p. 540-548, set. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1177/070674371105600905>. Disponível em: . Acesso em:

MORIN, C. M. *et al.* The nature of chronic insomnia: A clinical and research agenda. **Sleep Medicine Reviews**, v. 22, p. 3-11, 2015.

NAHA, S.; SIVARAMAN, M.; SAHOTA, P. Insomnia: A current review. **Mo Med**, v. 121, n. 1, p. 44-51, jan-fev. 2024. DOI: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10887463/>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38404423/>. Acesso em: 22 jul. 2025.

NARANJO, C. A. *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 2, p. 239–245, ago. 1981. DOI: <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7249508/>. Acesso em: 15 maio 2025.

NARAYAN, A. J. *et al.* The effect of nightly use of 150 mg cannabidiol on daytime neurocognitive performance in primary insomnia: a randomized controlled pilot trial. **Psychopharmacology**, v. 242, p. 297–308, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-024-06674-x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39153080/>. Acesso em: 18 maio 2025.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. **The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research**. Washington: National Academies Press, 2017.

PARTHASARATHY, S. *et al.* Persistent insomnia is associated with mortality risk. **American Journal of Medicine**, v. 128, n. 3, p. 268- 275.e2, 1 mar. 2015. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.015>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25447616/>. Acesso em: 20 maio 2025.

PASSOS, G. S. *et al.* Tratamento não farmacológico para a insônia crônica. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 3, p. 279-282, 2007.

PIRMOHAMED, M. *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. **BMJ**, v. 329, n. 7456, p. 15–19, 3 jul. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15>. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15>. Acesso em: 15 maio 2025.

PSYCHIATRIC ASSOCIATION, A. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 - 5a Edição**. [S.l: s.n.].

RANUM, R. M. *et al.* Use of Cannabidiol in the Management of Insomnia: A Systematic Review. **Cannabis and Cannabinoid Research**, 23 set. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1089/can.2022.0122>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36149724/>. Acesso em: 05 jun. 2025.

RAWLINS, M. D.; THOMPSON, J. W. (1977). Mechanisms of adverse drug reactions. In: **Textbook of Adverse Drug Reactions**. Oxford University Press. p. 1-10.

RIBEIRO, N. F. Tratamento da Insônia em Atenção Primária à Saúde. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 11, n. 38, p. 1–14, 27 dez. 2016.

RIED, K *et al.* Medicinal cannabis improves sleep in adults with insomnia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Sleep Research**, Oxford, v. 32, n. 6, p. e13793, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsr.13793>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36539991/>. Acesso em: 25 jun. 2025.

RIEMANN, D. *et al.* European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. **Journal of Sleep Research**, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28875581/>. Acesso em: 10 jun. 2025.

RUSSO, E. B. Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 37, n. 7, p. 594–605, jul. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.04.005>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179600/>. Acesso em: 15 maio 2025.

RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects LINKED ARTICLES. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, p. 1344–1364, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21749363/>. Acesso em: 10 jun. 2025.

SADDICHHA, S. Diagnosis and treatment of chronic insomnia. **Annals of Indian Academy of Neurology**, 1 abr. 2010. DOI: <https://doi.org/10.4103/0972-2327.64628>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20814491/>. Acesso em: 15 jun. 2025.

SATEIA, M. J. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 13, n. 2, p. 307-349, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998379/>. Acesso em: 20 jun. 2025.

SCHARNER, V. *et al.* Efficacy and safety of Z-substances in the management of insomnia in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. **BMC Geriatrics**, v. 22, n. 1, 1 dez. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-022-02757-6>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35100976/>. Acesso em: 06 ago. 2025.

SCRIPCARU, G.; MATEUS, C.; NUNES, C. Adverse drug events - Analysis of a decade. A Portuguese case-study, from 2004 to 2013 using hospital database. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, 1 jun. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178626>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28575013/>. Acesso em: 09 maio 2025.

SHANNON, S. *et al.* Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. **Permanente Journal**, v. 23, n. 1, 2019. DOI: <https://doi.org/10.7812/tpp/18-041>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30624194/>. Acesso em: 20 jun. 2025.

SIMEI, J. L. Q. *et al.* Research and Clinical Practice Involving the Use of Cannabis Products, with Emphasis on Cannabidiol: A Narrative Review. **Pharmaceuticals** Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 1 dez. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph17121644>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39770486/>. Acesso em: 05 maio 2025.

SORENSEN, C. J. *et al.* Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment—a Systematic Review. **Journal of Medical Toxicology**, v. 13, n. 1, p. 71–87, 20 mar. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13181-016-0595-z>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28000146/>. Acesso em: 20 jul. 2025.

STOUT, S. M.; CIMINO, N. M. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. **Drug Metabolism Reviews**, v. 46, n. 1, p. 86–95, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3109/03602532.2013.849268>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24160757/>. Acesso em: 25 jul. 2025.

TODD, S.; ARNOLD, J. Neural correlates of interactions between cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol in mice: implications for medical cannabis. **Br J Pharmacol**, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.13333>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26377899/>. Acesso em: 10 jul. 2025.

TRICCO, A. C. *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 7, p. 467-473, 2 out. 2018. DOI:

<https://doi.org/10.7326/m18-0850>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178033/>. Acesso em 10 fev. 2025.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. **Um overview sobre a insônia: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e terapêutica recomendada**. 2022. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2022.

UPPSALA MONITORING CENTRE. **VigiBase: The WHO Global Database of Individual Case Safety Reports**. 2022.

VAILLANCOURT, R. *et al.* Cannabis use in patients with insomnia and sleep disorders: Retrospective chart review. **Canadian Pharmacists Journal**, Ottawa, v. 155, n. 3, p. 175–180, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1177/17151635221089617>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35519083/>. Acesso em: 14 jun. 2025.

VAN DER ZWEERDE, T.; BISDOUNIS, L.; KYLE, S. D.; LANCEE, J.; VAN STRATEN, A. Cognitive behavioral therapy for insomnia: a meta-analysis of long-term effects in controlled studies. **Sleep Medicine Reviews**, v. 48, p. 1–11, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.08.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1087079218301965?via%3Dihub>. Acesso em: 04 maio 2025.

VELZEBOER, R. *et al.* Cannabis dosing and administration for sleep: a systematic review. **Sleep**, v. 45, n. 11, 9 nov. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsac218>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36107800/>. Acesso em: 15 jun. 2025.

VERMEEREN, A. Residual Effects of Hypnotics. **CNS Drugs**, v. 18, n. 5, p. 297–328, 2004. DOI: <https://doi.org/10.2165/00023210-200418050-00003>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15089115/>. Acesso em: 08 ago. 2025.

VIVEK, K. *et al.* UK Medical Cannabis Registry: Assessment of clinical outcomes in patients with insomnia. **Brain and Behavior**, Hoboken, v. 14, n. 2, p. e3410, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.3410>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38337193/>. Acesso em: 18 jun. 2025.

VOLKOW, N. D. *et al.* Adverse Health Effects of Marijuana Use. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 23, p. 2219–2227, 5 jun. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra1402309>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24897085/>. Acesso em: 25 jul. 2025.

WALSH, J. H. *et al.* Treating insomnia symptoms with medicinal cannabis: a randomized, cross-over trial of the efficacy of a cannabinoid medicine compared with placebo. **Sleep**, Oxford, v. 44, n. 11, artigo zsab149, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab149>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115851/>. Acesso em: 24 jun. 2025.

WALSH, J. K. *et al.* Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey (AIS). **Sleep**, v. 34, n. 8, p. 997–1011, 1 ago. 2011. DOI: <https://doi.org/10.5665/sleep.1150>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21804662/>. Acesso em: 10 jun. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cannabidiol (CBD) Pre-Review Report**. Geneva: WHO, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Pharmacovigilance**. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool**. Geneva. World Health Organization, 2006.

ZERAATKAR, D. *et al.* Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies. **BMJ Open**, v. 12, n. 8, 1 ago. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054282>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35926992/>. Acesso em: 10 jul. 2025.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. **International Journal of Molecular Sciences** MDPI AG, 13 mar. 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5877694/>. Acesso em: 05 jun. 2025.

ZUARDI, A. W. *et al.* Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 1, p. e539, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2006000400001>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16612464/>. Acesso em: 04 jul. 2025.

APÊNDICE 1 – LISTA DE VERIFICAÇÃO DE ITENS DE RELATÓRIOS PARA REVISÕES DE ESCOPO (PRISMA-ScR)

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	6
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	9-11
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	12
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	-
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	20
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	20
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	21
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	21
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	21 + Apêndice 2
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	21
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	-
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	21
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons	22

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
		for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	23-24
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	-
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	25-29
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	25-29
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	30
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	35
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	30-36
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	37

APÊNDICE 2 – FORMULÁRIO DE ELEGIBILIDADE E EXTRAÇÃO DE DADOS

Formulário de elegibilidade e extração de dados				
NOME DO REVISOR:		Elegível	Não elegível	
Informações Gerais do Estudo				
Periódico				
Título				
Autor (es)				
Ano de publicação				
Tipo de estudo				
Triagem Inicial (Critérios de Inclusão/Exclusão)				
O estudo envolve pacientes adultos (≥ 18 anos) diagnosticados com insônia?		Sim		Não
O estudo investiga o uso de canabinoides para insônia?		Sim		Não
O estudo relata eventos adversos associados ao uso de canabinoides?		Sim		Não
Estudo realizado em animais?		Sim		Não
Caracterização da População				
Quantidade de participantes				
Idade (%)				
Sexo (%)				
Comorbidades associadas				
Diagnóstico de insônia pelos critérios do DSM5				
Características da intervenção				
Tipo de canabinoide				
Via de administração				
Dose e frequência de administração				
Duração do uso				
Associação com outras terapias				
Melhora dos sintomas				
Eventos Adversos Relatados				
Quais eventos adversos foram observados?				
Gravidade dos eventos adversos (leve, moderado, grave)				
Eventos adversos levaram à descontinuação do tratamento?				
Os eventos adversos foram resolvidos após a suspensão do canabinoide?				
Resultados e Conclusões do Estudo				
Principais achados relacionados a eventos adversos:				
Recomendações dos autores sobre o uso de canabinoides para insônia:				
Limitações do estudo apontadas pelos autores:				