

## EFEITOS ADVERSOS DOS FITOCANABINOIDES PARA USO MEDICINAL EM ADULTOS: UMA OVERVIEW ATUALIZADA

ADVERSE EFFECTS OF MEDICINAL PHYTOCANNABINOIDS IN ADULTS: AN UPDATED OVERVIEW

DOI: 10.16891/2317-434X.v13.e5.a2025.id2231

Recebido em: 19.08.2024 | Aceito em: 07.01.2025

**Brenda Winona dos Santos<sup>a\*</sup>, Idonilton da Conceição Fernandes<sup>a</sup>, Bruna dos Santos Ferreira<sup>a</sup>,  
Josiane de Fatima Gaspari Dias<sup>a</sup>, Deise Prehs Montrucchio<sup>a</sup>, Luciane Dalarmi<sup>a</sup>,  
Marilís Dallarmi Miguel<sup>a</sup>**

**Universidade Federal do Paraná – UFPR, Curitiba – PR, Brasil<sup>ª</sup>**  
**\*E-mail: brendawinona@hotmail.com**

### RESUMO

Os fitocanabinoides, compostos da *Cannabis sativa*, têm se destacado pelo potencial terapêutico em condições como dor crônica, esclerose múltipla e epilepsia. Apesar dos benefícios, é essencial entender os efeitos adversos desses compostos, tanto isolados quanto em extratos completos, para maximizar os benefícios terapêuticos. Esta revisão visa sintetizar evidências sobre os efeitos adversos dos fitocanabinoides em adultos, orientando a prática clínica e futuras pesquisas. Seguindo diretrizes do Instituto Joanna Briggs e Cochrane Colaboração, uma revisão sistemática foi conduzida, com buscas nas bases PubMed, Web of Science e Embase. Foram incluídas revisões sistemáticas de estudos clínicos que avaliaram efeitos adversos do uso de fitocanabinoides orais em adultos. A extração de dados foi realizada no Microsoft Excel, abrangendo informações sobre os efeitos adversos relatados e a qualidade metodológica dos estudos. Esta revisão foi registrada na plataforma Prospero CRD42024555180. Foram recuperados 474 artigos, dos quais 8 foram incluídos na síntese final. Os efeitos adversos mais comuns foram observados no sistema nervoso central (45%), sistema gastrointestinal (40%) e sistema respiratório (15%). Diarreia, náuseas, dor de cabeça e sedação foram frequentemente relatados, com 96% dos efeitos considerados leves. Comparando extratos completos e CBD isolado, observou-se que os primeiros estavam associados a efeitos adversos como dispnéia, enquanto o CBD não apresentou tais efeitos. Conclui-se que os efeitos adversos dos fitocanabinoides, embora comuns, são geralmente leves, reforçando sua segurança no tratamento de várias patologias. Há necessidade de mais estudos para compreender plenamente os efeitos dos extratos completos, o que pode aprimorar as decisões clínicas e de pesquisa.

**Palavras-chave:** Canabinoides; Efeitos colaterais; Cannabis medicinal.

### ABSTRACT

Phytocannabinoids, compounds from *Cannabis sativa*, have stood out for their therapeutic potential in conditions such as chronic pain, multiple sclerosis and epilepsy. Despite the benefits, it is essential to understand the adverse effects of these compounds, both isolated and in complete extracts, to maximize therapeutic benefits. This review aims to synthesize evidence on the adverse effects of phytocannabinoids in adults, guiding clinical practice and future research. Following guidelines from the Joanna Briggs Institute and Cochrane Collaboration, a systematic review was conducted, with searches in the PubMed, Web of Science and Embase databases. Systematic reviews of clinical studies that evaluated adverse effects of the use of oral phytocannabinoids in adults were included. Data extraction was carried out in Microsoft Excel, covering information on reported adverse effects and the methodological quality of the studies. This review was registered on the Prospero platform CRD42024555180. 474 articles were retrieved, of which 8 were included in the final synthesis. The most common adverse effects were observed in the central nervous system (45%), gastrointestinal system (40%), and respiratory system (15%). Diarrhea, nausea, headache and sedation were frequently reported, with 96% of effects considered mild. Comparing complete extracts and isolated CBD, it was observed that the former were associated with adverse effects such as dyspnea, while CBD did not present such effects. It is concluded that the adverse effects of phytocannabinoids, although common, are generally mild, reinforcing their safety in the treatment of various pathologies. There is a need for more studies to fully understand the effects of complete extracts, which can improve clinical and research decisions.

**Keywords:** Cannabinoids; Side effects; Medicinal cannabis.



## INTRODUÇÃO

Os fitocanabinoides, compostos bioativos encontrados na planta *Cannabis sativa*, têm ganhado destaque crescente na pesquisa científica devido ao seu potencial terapêutico em uma variedade de patologias. Estudos recentes têm demonstrado que esses compostos podem exercer efeitos benéficos em condições como dor crônica, esclerose múltipla, epilepsia, transtornos de ansiedade e outras doenças neurodegenerativas e inflamatórias (RUSSO, 2016; IZZO *et al.*, 2009). No entanto, apesar dos benefícios promissores, é crucial compreender os possíveis efeitos adversos associados ao uso de fitocanabinoides, tanto em suas formas isoladas quanto em extratos completos da planta.

A importância de entender os efeitos adversos dos fitocanabinoides reside na necessidade de maximizar os benefícios terapêuticos enquanto minimiza os riscos para os pacientes. Fitocanabinoides isolados, como  $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD), apresentam perfis distintos de efeitos adversos. Enquanto o THC é frequentemente associado a efeitos psicoativos e potencial de abuso, o CBD é geralmente considerado mais seguro, mas não está isento de efeitos colaterais (IFFLAND; GROTENHERMEN, 2017).

Outros fitocanabinoides menores também têm sido objeto de estudo devido ao seu potencial terapêutico. Compostos como o ácido canabidiólico (CBDA), o canabigerol (CBG) e o canabinol (CBN) apresentam propriedades farmacológicas distintas que podem contribuir para a eficácia terapêutica dos produtos à base de cannabis. O CBDA tem mostrado potencial anti-inflamatório e antiemético (ROCK *et al.*, 2013), enquanto o CBG possui propriedades antibacterianas e neuroprotetoras (BORRELLI *et al.*, 2013). O CBN, por sua vez, tem sido associado a efeitos sedativos e pode ser útil no tratamento de distúrbios do sono (SZCZEPANIK *et al.*, 2020). A investigação desses fitocanabinoides menores é essencial para uma compreensão mais completa do espectro terapêutico e dos possíveis efeitos adversos associados ao uso de cannabis medicinal.

Em extratos Full Spectrum ou chamados extratos completos da flor da cannabis podemos encontrar tanto canabinoides maiores como CBD e THC em grande quantidade como os canabinoides menores que juntos

desenvolvem o chamado “efeito comitiva” ou “efeito entourage” (SIMEI *et al.*, 2023).

O foco desta revisão é atualizar e sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre os efeitos adversos do uso de fitocanabinoides para fins medicinais em adultos. A revisão se baseará em uma análise crítica de estudos clínicos e pré-clínicos recentes, com o objetivo de fornecer uma visão abrangente dos riscos associados a essas terapias e orientar a prática clínica e a pesquisa futura.

## METODOLOGIA

### *Protocolo e registro*

Esta revisão sistemática seguiu as recomendações do Instituto Joanna Briggs e Cochrane Colaboração e o reporte dos dados segue os modelos PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) atualizado. O protocolo está disponível em PROSPERO CRD42024555180. Dois autores conduziram de forma independente os processos de seleção dos estudos e extração de dados, e um terceiro autor resolveu quaisquer discrepâncias. Para desenvolver o processo foram utilizados os programas Endnote X7, acelerador SR – duplicator e Rayyan.

### *Estratégia de busca e seleção de estudos*

Realizamos uma busca sistemática nas plataformas eletrônicas PubMed, Web of Science e Embase (06 e 07/2024) utilizando termos indexados e não indexados relacionados a 'efeitos adversos', 'fitocanabinoides', 'dose', 'administração oral' e 'revisão sistemática'. Além disso, foi realizada uma busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos. Utilizamos o acrônimo PICOS (População - adultos em uso de canabinoides (naturais), Intervenção - uso de canabinóides orais, Comparador - placebo, outros tratamentos ou sem comparador, Desfechos - efeitos adversos e tipo de fitocanabinoide ou composto).

### *Critério de eleição*

Os critérios de inclusão foram revisões sistemáticas de estudos clínicos para avaliação de efeitos



adversos com uso fitocanabinoides orais para o tratamento de adultos com diversas patologias. Durante a fase de triagem (revisão do título e do resumo), os artigos foram excluídos se considerados irrelevantes para os objetivos do estudo. Na fase de elegibilidade (leitura do texto completo) foram excluídos os artigos direcionados à análise de canabinoides sintéticos ou que não informavam os efeitos adversos. Artigos em idiomas diferentes de inglês, alemão, francês, espanhol e português também foram excluídos.

### *Extração de dados*

A extração dos dados dos estudos selecionados foi realizada no Microsoft 365 - Excel e incluiu informações de metadados (autores, ano de publicação, DOI, país ou região), características da revisão sistemática, resultados do tratamento (efeitos adversos), e fitocanabinoide/composto testado.

### *Síntese de dados*

Os resultados individuais dos estudos foram resumidos conforme selecionados pelos autores. Além disso, foi construído uma tabela de evidências em torno da qualidade metodológica dos estudos incluídos e dos efeitos adversos relatados. Esta abordagem da tabela de evidências fornece uma visão geral da amplitude e disponibilidade de informações em cada área, destaca os efeitos adversos mais comuns, que podem informar pesquisas futuras e tomadas de decisão por parte dos médicos.

### *Avaliação de qualidade*

As revisões sistemáticas incluídas tiveram sua qualidade metodológica avaliada utilizando a ferramenta

AMSTAR-2 e os resultados apresentados em tabela conforme nível de confiança nos resultados.

### **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

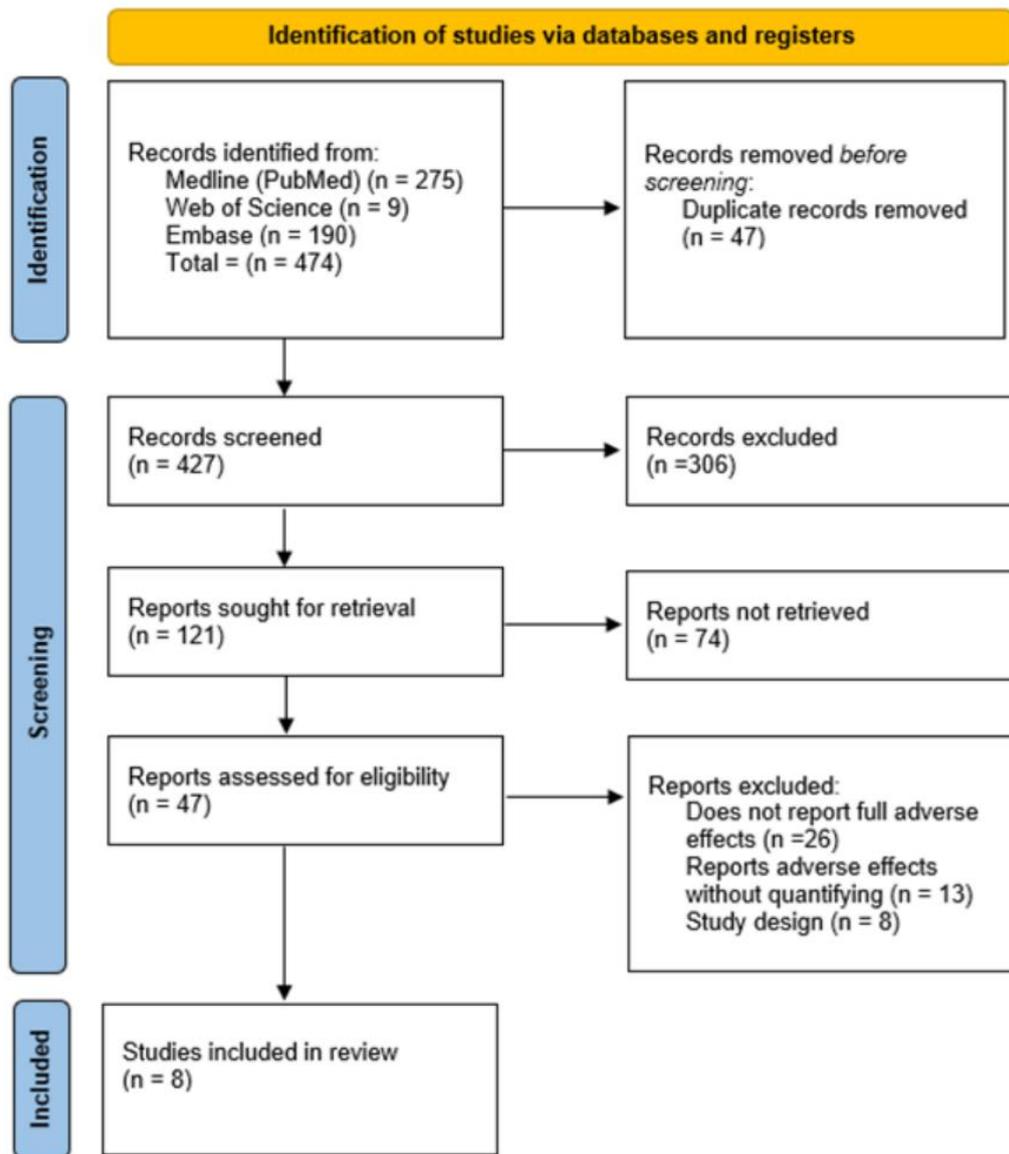
Foram recuperados 474 artigos nas buscas e, após a remoção das duplicatas, um total de 427 artigos foram avaliados por título e resumo, sendo 380 posteriormente excluídos durante a triagem. Dos 47 artigos selecionados para leitura na íntegra, 8 foram incluídos para síntese (fig. 1). A maioria dos estudos excluídos não apresentou os efeitos adversos ou somente citou os efeitos sem quantificá-los. Os estudos incluídos foram publicados no Canadá (n = 25%), Brasil (n = 25%), Inglaterra (n = 25%), Iran (n = 12,5%) e Itália (n = 12,5%). Os estudos incluídos variam em datas de 2008 a 2023.

Todas as revisões incluíram estudos clínicos randomizados. A maior parte das revisões selecionadas (62,5%) tiveram estudos com o foco no uso CBD para análise de efeitos adversos, as demais apresentaram como foco uso das preparações de extrato Full Spectrum (37,5%) (Quadro 1).

Foram analisadas a qualidade metodológica em 62,5% das revisões, tendo um estudo avaliados pela Ferramenta Cochrane RoB-2 (Risk of Bias 2) (FAZLOLLAHI *et al.*, 2023), dois estudos avaliados pela Ferramenta Cochrane RoB (Risk of Bias) (CHERNEY *et al.*, 2020) (WHITING *et al.*, 2015), um estudo pela Escala Jadad (DESHPANDE *et al.*, 2015) e um estudo pela Ferramenta de Avaliação da Qualidade de Estudos de Intervenção Controlada - National Heart (SOUZA *et al.*, 2022). As demais revisões (n=3) não avaliaram a qualidade dos estudos clínicos randomizados incluídos (WANG *et al.*, 2008) (SANTOS *et al.*, 2020) (MADEO *et al.*, 2023). Das revisões em que o risco de viés foi analisado nos estudos clínicos randomizados pode-se verificar que menos de 50% dos estudos tinha risco de viés baixo, sendo considerados de boa qualidade metodológica.



Figura 1. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.



Os efeitos adversos reportados se agrupam em três principais sistemas do corpo: sistema nervoso central (SNC), sistema gastro-intestinal (SGI) e sistema respiratório (SR). O SNC obteve o maior número de efeitos adversos reportados (45%), seguido pelo SGI (40%) e SR (15%).

Dos efeitos adversos mais reportados podemos salientar: diarreia e náuseas mencionados em 87,5% das revisões, seguida dos efeitos adversos de dor de cabeça, vômito, sonolência e sedação, mencionados em 75% das revisões.

**Quadro 1.** Efeitos adversos reportados em cada estudo e fitocanabinoide utilizado.

|                   |     | Autor                                |                                |                                 |   |                                      |                                     |                                     |                                    |
|-------------------|-----|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
|                   |     | Cherney<br><i>et al.</i> ,<br>(2020) | Wang <i>et al.</i> ,<br>(2008) | Souza <i>et al.</i> ,<br>(2022) | Fazlollahi<br><i>et al.</i> ,<br>(2023) | Whiting<br><i>et al.</i> ,<br>(2015) | Deshpande<br><i>et al.</i> , (2015) | Santos<br><i>et al.</i> ,<br>(2020) | Madeo<br><i>et al.</i> ,<br>(2023) |
| Efeito<br>adverso | SR  | Dispneia                             |                                | x                               |   |                                      | x                                   |                                     |                                    |
|                   |     | Pneumonia                            |                                | x                               |   |                                      |                                     | x                                   | x                                  |
|                   |     | Infecção trato resp. inferior        |                                | x                               |   | x                                    |                                     |                                     |                                    |
|                   | SGI | Vômito                               |                                | x                               | x                                       | x                                    | x                                   | x                                   | x                                  |
|                   |     | Diarreia                             | x                              | x                               | x                                       | x                                    | x                                   | x                                   | x                                  |
|                   |     | Gastroenterite                       |                                | x                               |   |                                      |                                     |                                     |                                    |
|                   |     | Dor abdominal                        |                                | x                               | x                                       |                                      |                                     | x                                   | x                                  |
|                   |     | Constipação                          |                                | x                               |   |                                      |                                     | x                                   | x                                  |
|                   |     | Aumento de transaminases             |                                | x                               | x                                       |                                      | x                                   | x                                   | x                                  |
|                   |     | Úlcera duodenal                      |                                | x                               |   |                                      |                                     |                                     |                                    |
|                   |     | Náusea                               | x                              | x                               | x                                       | x                                    | x                                   | x                                   | x                                  |
|                   | SNC | Dor de cabeça                        | x                              | x                               |   | x                                    | x                                   | x                                   | x                                  |
|                   |     | Convulsão                            |                                | x                               |   | x                                    |                                     |                                     | x                                  |
|                   |     | Tontura                              |                                | x                               | x                                       |                                      |                                     |                                     |                                    |
|                   |     | Pirexia                              |                                | x                               | x                                       | x                                    |                                     | x                                   | x                                  |
|                   |     | Sedação                              | x                              |                                 | x                                       |                                      | x                                   | x                                   | x                                  |
|                   |     | Sonolência                           | x                              |                                 | x                                       | x                                    | x                                   |                                     | x                                  |
|                   |     | Diminuição do apetite                | x                              | x                               | x                                       | x                                    |                                     |                                     | x                                  |
|                   |     | Aumento do apetite                   |                                |                                 | x                                       |                                      |                                     | x                                   |                                    |
| Fadiga            |     |                                      | x                              | x                               |   | x                                    | x                                   |                                     |                                    |
|                   |     | CBD                                  | EC                             | CBD                             | CBD                                     | EC                                   | EC                                  | CBD                                 | CBD                                |
|                   |     | Canabinoide                          |                                |                                 |   |                                      |                                     |                                     |                                    |

SNC = Sistema nervoso central; SGI = Sistema gastrointestinal; SR = Sistema respiratório; CBD = Canabidiol; EC = Extrato completo; Resp. = respiratório.



Em todas as revisões, cerca de 96% dos efeitos adversos relatados foram considerados leves. Em relação ao tipo de extrato utilizado (CBD ou Full Spectrum) podemos observar que extratos completos, ou seja que possuem doses de THC, foram relacionados a efeitos adversos como dispneia e úlcera duodenal, quando comparados com estudos que utilizaram CBD que não apresentaram esses efeitos (WHITING *et al.*, 2015) (WANG *et al.*, 2008).

Apenas com esses dados não é possível afirmar que canabinoides isolados são mais seguros que extratos full spectrum, entretanto doses de THC administradas juntamente com outros canabinoides podem apresentar diminuição dos efeitos adversos mais incômodos como tontura, sedação e dispneia, devido ao efeito comitativa (SIMEI *et al.*, 2023). O efeito adverso de úlcera duodenal, foi apresentado apenas em um estudo, não sendo possível afirmar que seja efeito adverso apenas do uso de canabinoides, devido a este efeito ser desenvolvido a longo prazo (WANG *et al.*, 2008).

Nesta revisão de revisões sistemáticas sintetizamos os principais efeitos adversos do uso de canabinoides isolados e extratos completos destacando 20 efeitos adversos reportados nos estudos incluídos. As falhas metodológicas dos estudos clínicos randomizados incluídos nas revisões selecionadas podem ter influenciado na análise da qualidade metodológica. Fizemos essas análises utilizando a ferramenta AMSTAR-2 (Measurement Tool to Assess systematic Reviews – 2). Esta ferramenta é subdividida em 16 domínios separados em críticos e não-críticos (domínios críticos = itens 1,4,7,9,11,13 e 15) que avaliam todos os critérios básicos para o desenvolvimento de uma revisão sistemática e são avaliados conforme critérios pré-estabelecidos pela ferramenta (sim = para resultado positivo; parcialmente sim = quando o resultado apresenta tópicos faltantes; e não = para resultado negativo).

A revisão é classificada como tendo um dos seguintes graus de confiança: criticamente baixa (mais de

uma falha crítica), baixa (uma falha crítica), moderada (mais de uma falha não crítica) e alta (nenhuma ou uma falha não crítica) (Quadro 2).

As revisões incluídas no presente estudo foram analisadas e somente 12,5% (n=1) foi considerada com alta qualidade, 37,5% (n=3) foram consideradas de baixa qualidade e a maioria 50% (n=4) foram consideradas com qualidade criticamente baixa. Essa avaliação da qualidade das revisões nos demonstra que há falhas de metodologia na montagem dos estudos e que há necessidade de seguir de maneira mais detalhista os desenhos de revisões sistemáticas para que os resultados possam atingir níveis de confiança mais elevados, apoiando as tomadas de decisões.

As limitações do presente estudo baseiam-se na pequena quantidade de literatura sobre efeitos adversos de canabinoides focados em humanos, bem como um número ainda menor de estudos de alta qualidade sobre o tema.

Os resultados desta revisão indicam que os efeitos adversos dos fitocannabinoides, embora comuns, são predominantemente leves e relacionados principalmente ao sistema nervoso central, sistema gastrointestinal e sistema respiratório. Para a prática clínica, recomenda-se a prescrição inicial com doses menores de fitocannabinoides, especialmente ao utilizar extratos completos contendo THC, aumentando gradualmente conforme a resposta terapêutica e a tolerância do paciente. A escolha entre CBD isolado ou extratos completos deve considerar o perfil do paciente a patologia a ser tratada e os possíveis efeitos adversos, como dispneia e sedação, mais prevalentes com extratos completos. Além disso, é essencial monitorar rigorosamente os pacientes quanto a eventos adversos como diarreia, náuseas e sonolência, ajustando a dose ou o tipo de fitocanabinoide conforme necessidade de cada paciente. Essas estratégias podem otimizar os benefícios terapêuticos, minimizando os riscos associados ao tratamento e proporcionando ao paciente uma dose efetiva de maneira mais assertiva.



**Quadro 2.** Qualidade metodológica avaliada pela ferramenta AMSTAR-2 para cada domínio.

| Q         | Cherney <i>et al.</i> ,<br>(2020) | Wang <i>et al.</i> ,<br>(2008) | Sousa <i>et al.</i> ,<br>(2022) | Fazlollahi <i>et al.</i> ,<br>(2023) | Whiting <i>et al.</i> ,<br>(2015) | Deshpande <i>et al.</i> ,<br>(2015) | Santos <i>et al.</i> ,<br>(2020) | Madeo <i>et al.</i> ,<br>(2023) |
|-----------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Q1*       | N                                 | N                              | S                               | S                                    | N                                 | S                                   | S                                | N                               |
| Q2        | S                                 | N                              | S                               | S                                    | S                                 | S                                   | S                                | S                               |
| Q3        | S                                 | S                              | S                               | S                                    | S                                 | S                                   | S                                | S                               |
| Q4*       | S                                 | S                              | S                               | S                                    | S                                 | S                                   | S                                | S                               |
| Q5        | S                                 | S                              | S                               | S                                    | S                                 | S                                   | S                                | S                               |
| Q6        | S                                 | S                              | S                               | S                                    | S                                 | S                                   | S                                | S                               |
| Q7*       | S                                 | S                              | S                               | S                                    | S                                 | S                                   | S                                | S                               |
| Q8        | S                                 | S                              | S                               | S                                    | S                                 | S                                   | S                                | S                               |
| Q9*       | SP                                | N                              | N                               | S                                    | N                                 | N                                   | N                                | S                               |
| Q10       | N                                 | N                              | N                               | N                                    | N                                 | N                                   | N                                | N                               |
| Q11*      | S                                 | S                              | N                               | S                                    | S                                 | S                                   | N                                | S                               |
| Q12       | N                                 | S                              | N/A                             | S                                    | S                                 | S                                   | N                                | N                               |
| Q13*      | N                                 | N                              | N/A                             | S                                    | N                                 | N                                   | N                                | N                               |
| Q14       | S                                 | N                              | S                               | S                                    | S                                 | S                                   | S                                | S                               |
| Q15*      | S                                 | S                              | S                               | S                                    | S                                 | S                                   | S                                | S                               |
| Q16       | S                                 | S                              | S                               | S                                    | S                                 | S                                   | S                                | S                               |
| <b>CR</b> | Baixa                             | Criticamente<br>baixa          | Criticamente<br>baixa           | Alta                                 | Baixa                             | Criticamente<br>baixa               | Criticamente<br>baixa            | Baixa                           |

Q = Domínio da ferramenta; S = sim; N= não; SP = Sim parcial; N/A = não se aplica; CR= Confiança nos resultados.

## CONCLUSÕES

Os efeitos adversos elencados nesse estudo propõem que apesar de comuns, são considerados leves em mais de 96% das revisões selecionadas. Este resultado demonstra a segurança no uso de canabinoides como adjuvantes no tratamento de diversas patologias sem aumento significativos dos efeitos adversos já conhecidos de muitos medicamentos. A terapia isoladamente também traz benefícios de efeitos adversos leves e moderados que podem ser facilmente manuseados a fim da melhora da qualidade de vida dos pacientes. Contudo, este estudo

destaca a necessidade de ampliar as investigações sobre canabinoides menores, como o ácido canabidiólico (CBDA), o canabigerol (CBG) e o canabinol (CBN), que possuem perfis farmacológicos únicos. Recomenda-se que futuras pesquisas explorem mais profundamente as interações entre os principais canabinoides (CBD e THC), bem como os mecanismos subjacentes ao efeito comitiva.

Além disso, os dados aqui apresentados podem ser utilizados para refinar o manejo clínico de pacientes em terapia com canabinoides. Por exemplo, a escolha criteriosa entre CBD isolado ou extratos completos deve ser feita com base no perfil do paciente e nos efeitos



adversos esperados, destacando a importância de um monitoramento contínuo e personalizado. Protocolo de titulação de doses que considerem fatores como idade, comorbidades e interações medicamentosas também podem melhorar a segurança e eficácia do tratamento. Finalmente, a elaboração de diretrizes clínicas específicas para o uso de canabinoides, incluindo recomendações baseadas na gravidade dos efeitos adversos e orientações

sobre a mitigação de riscos, é fundamental para maximizar os benefícios dessas terapias no cenário clínico atual.

## AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa foi apoiada pela Agência Brasileira CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) bolsa número 001.

## REFERÊNCIAS

BORRELLI, F.; FASOLINO, I.; ROMANO, B.; CAPASSO, R.; MAIELLO, F.; COPPOLA, D. *et al.* Beneficial effect of the non-psychoactive plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease. **Biochem Pharmacol**, v. 85, n. 9, p. 1306-1316, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.01.017>.

CHESNEY, E.; OLIVER, D.; GREEN, A.; SOVI, S.; WILSON, J.; ENGLUND, A.; FREEMAN, T. P.; MCGUIRE, P. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Neuropsychopharmacology**, v. 45, n. 11, p. 1799-1806, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0667-2>. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32268347; PMCID: PMC7608221.

DESHPANDE, A.; MAILIS-GAGNON, A.; ZOHEIRY, N.; LAKHA, S. F. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials. **Can Fam Physician**, v. 61, n. 8, p. 372-381, 2015. PMID: 26505059; PMCID: PMC4541447.

DOS SANTOS, R. G.; GUIMARÃES, F. S.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C.; ROSSI, G. N.; ROCHA, J. M.; ZUARDI, A. W. Serious adverse effects of cannabidiol (CBD): a review of randomized controlled trials. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**, v. 16, n. 6, p. 517-526, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1754793>. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32271618.

FAZLOLLAHI, A.; ZAHMATYAR, M.; ZAREDINI, M.; GOLABI, B.; NEJADGHADERI, S. A.; SULLMAN, M.

J. M.; GHARAGOZLI, K.; KOLAH, A. A.; SAFIRI, S. Adverse Events of Cannabidiol Use in Patients With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Netw Open**, v. 6, n. 4, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.9126>. PMID: 37079302; PMCID: PMC10119734.

IFFLAND, K.; GROTENHERMEN, F. An update on safety and side effects of cannabidiol: A review of clinical data and relevant animal studies. **Cannabis Cannabinoid Res.**, v. 2, n. 1, p. 139-154, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1089/can.2016.0034>.

IZZO, A. A.; BORRELLI, F.; CAPASSO, R.; DI MARZO, V.; MECHOULAM, R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. **Trends Pharmacol Sci**, v. 30, n. 10, p. 515-527, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.07.006>.

MADEO, G.; KAPOOR, A.; GIORGETTI, R.; BUSARDÒ, F. P.; CARLIER, J. Update on Cannabidiol Clinical Toxicity and Adverse Effects: A Systematic Review. **Curr Neuropharmacol**, v. 21, n. 11, p. 2323-2342, 2023. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159x21666230322143401>. PMID: 36946485; PMCID: PMC10556379.

ROCK, E. M.; STICHT, M. A.; PARKER, L. A. Effect of phytocannabinoids on nausea and vomiting. *In*: PERTWEE, R. G.; editor. **Handbook of Cannabis**. Oxford University Press, p. 435-454, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1093/acprof/9780199662685.003.0036>.



Russo, E. B. Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System. *Trends Pharmacol Sci.* v. 37, n. 7, p. 594-605, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.04.005>.

<https://doi.org/10.1001/jama.2015.15929>. Erratum in: *JAMA.* v. 315, n. 14, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3470>. PMID: 26103030.

Simei, J. L. Q.; Souza, J. D. R.; Lisboa, J.; Fields, A. C.; Guimarães, F. S.; Zuardi, A.; Crippa, J. A. S. Existe o “Efeito Entourage” nos canabinóides? Uma revisão narrativa do escopo. *Cannabis and Cannabinoid Research* p. 1–15, 2023.

SOUZA, J. D. R.; PACHECO, J. C.; ROSSI, G. N.; DE-PAULO, B. O.; ZUARDI, A. W.; GUIMARÃES, F. S.; HALLAK, J. E. C.; CRIPPA, J. A.; DOS SANTOS, R. G. Adverse Effects of Oral Cannabidiol: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials (2020-2022). *Pharmaceutics.* v. 14, n. 12, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122598>. PMID: 36559092; PMCID: PMC9782576.

SZCZEPANIK, M.; SOBOLEWSKA-WLODARCZYK, A.; WLODARCZYK, M.; FICHNA, J. Cannabinoids for treating inflammatory bowel diseases: where are we and where do we go? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* v. 14, n. 2, p. 99-108, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1714860>.

WANG, T.; COLLET, J. P.; SHAPIRO, S.; WARE, M. A. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ,* v. 178, n. 13, p. 1669-1678, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.071178>. PMID: 18559804; PMCID: PMC2413308.

WHITING, P. F.; WOLFF, R. F.; DESHPANDE, S.; DI NISIO, M.; DUFFY, S.; HERNANDEZ, A. V.; KEURENTJES, J. C.; LANG, S.; MISSO, K.; RYDER, S.; SCHMIDLKOFER, S.; WESTWOOD, M.; KLEIJNEN, J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* v. 313, n. 24, p. 2456-2473, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>. Erratum in: *JAMA.* v. 314, n. 5, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.8253>. Erratum in: *JAMA.* v. 314, n. 8, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9010>. Erratum in: *JAMA.* v. 314, n. 21, 2015. DOI:

