

Eficacia y seguridad del cannabidiol más la atención estándar, frente a solo la atención estándar, para el tratamiento del agotamiento emocional entre los trabajadores de atención médica de primera línea durante la pandemia de COVID-19: un ensayo clínico aleatorizado

José Alexandre S. Cripta y colegas, PhD, Departamento de Neurociencia y Comportamiento, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Brasil.

JAMA, DOI: [10.1001 / jamanetworkopen.2021.20603](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20603), 13 de agosto, 2021

Resumen

IMPORTANCIA Los profesionales de la salud de primera línea que trabajan con pacientes con COVID-19 tienen una mayor incidencia de síntomas de agotamiento. El cannabidiol (CBD) tiene propiedades ansiolíticas y antidepresivas y puede ser capaz de reducir el agotamiento emocional y los síntomas de burnout.

OBJETIVO Investigar la seguridad y eficacia de la terapia con CBD para la reducción del agotamiento emocional y los síntomas de burnout, entre los profesionales de la salud de primera línea que trabajan con pacientes con COVID-19.

DISEÑO, AJUSTE Y PARTICIPANTES Este ensayo clínico, aleatorizado, prospectivo, de etiqueta abierta, de un solo sitio, utilizó un diseño de aleatorización de bloques 1: 1, para examinar el agotamiento emocional y los síntomas de burnout, entre los profesionales de la salud de primera línea (médicos, enfermeras y fisioterapeutas) que trabajan con pacientes con COVID-19 en el Ribeirão Hospital Universitario de la Escuela Preto-Médica de São Paulo, Brasil. Los participantes se inscribieron entre el 12 de junio al el 12 de noviembre de 2020. Se reclutó y evaluó la elegibilidad de un total de 214 profesionales de la salud, y un investigador, que no participó directamente en la recopilación de los datos, asignó al azar a 120 participantes en una proporción de 1: 1.

INTERVENCIONES Cannabidiol, 300 mg (150 mg dos veces al día), más atención estándar, o atención estándar sola durante 28 días.

PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS El resultado primario fue el agotamiento emocional y los síntomas de burnout, que se evaluaron durante 28 días, utilizando la subescala de agotamiento emocional de la versión brasileña del Maslach Burnout Inventory - Encuesta de servicios humanos para personal médico.

RESULTADOS Un total de 120 participantes fueron asignados al azar para recibir CBD, 300 mg, más atención estándar (grupo de tratamiento; n = 61) o atención estándar sola (grupo de control; n = 59) durante 28 días. De ellos, 118 participantes (59 participantes en cada grupo; 79 mujeres [66,9%]; edad media, 33,6 años [IC del 95%, 32,3-34,9 años]) recibieron la intervención y se incluyeron en el análisis de eficacia. En el grupo de tratamiento, las puntuaciones en la subescala de agotamiento emocional del Maslach Burnout Inventory disminuyeron significativamente el día 14 (diferencia de medias, 4,14 puntos; IC del 95%, 1,47-6,80 puntos; cuadrado parcial = 0.08), día 21 (diferencia de medidas, 4.34 puntos; 95% CI, 0.94-7.73 puntos= 0.05) y día 28 (diferencia de medidas, 4,01 puntos; IC del 95%, 0,43-7,59 puntos;0,04). Sin embargo, 5 participantes, los cuales estaban en el grupo de tratamiento, experimentaron eventos adversos graves: 4 casos de enzimas hepáticas elevadas (1 crítico, y 3 leves, con elevaciones leves informadas en la evaluación final de 28 días) y 1 caso de farmacodermia grave. En 2 de esos casos (1 con elevación crítica de las enzimas hepáticas y 1 con farmacodermia grave), se interrumpió la terapia con CBD y los participantes se recuperaron por completo.

CONCLUSIONES Y RELEVANCIA En este estudio, la terapia con CBD redujo los síntomas de agotamiento emocional y burnout entre los profesionales de la salud que trabajan con pacientes durante la pandemia de COVID-19. Sin embargo, es necesario equilibrar los beneficios de la terapia con CBD con los posibles efectos no deseados o adversos. Se necesitan futuros ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo para confirmar los presentes hallazgos.

Puntos clave

La pregunta ¿Es la terapia con cannabidiol (CBD) capaz de reducir los síntomas de agotamiento emocional y de burnout entre los profesionales de salud de primera línea que trabajan con pacientes con COVID-19?

Hallazgos En este ensayo clínico aleatorizado de 120 profesionales de atención médica de primera línea, las puntuaciones de agotamiento emocional se redujeron entre los participantes que recibieron CBD más cuidado estándar, en comparación con los que recibieron estándar cuidado solo. 5 participantes que recibieron CBD más cuidado estándar, experimentaron efectos adversos graves, con recuperación completa después de la interrupción.

Significado Los hallazgos del estudio sugieren que el CBD puede actuar como un agente eficaz para la reducción de los síntomas de agotamiento emocional y de burnout entre los profesionales de los servicios de salud de primera línea, aunque es necesario equilibrar los beneficios con los potenciales efectos no deseados, al tomar decisiones sobre el uso de CBD.

Introducción

Durante la pandemia de COVID-19, la mayoría de los países adoptaron medidas de aislamiento y distanciamiento físico como estrategias de contención. Esta situación tuvo graves consecuencias sociales y económicas, y afectó la salud mental. Varias encuestas han informado aumentos relacionados con la pandemia en la angustia emocional, la depresión,^{3,5} la ansiedad,^{3,5} los trastornos de estrés post-traumático (TEPT),³⁻⁶ y el insomnio.⁶, particularmente entre los trabajadores de atención médica de primera línea.² Los tratamientos farmacológicos habituales para estas afecciones (medicamentos antidepresivos, ansiolíticos e hipnóticos) a menudo requieren varias semanas para ser efectivos y pueden producir efectos adversos sustanciales (EA). Se necesitan fármacos más seguros y eficaces para tratar los síntomas del agotamiento emocional, especialmente durante la actual pandemia de COVID-19.

El cannabidiol (CBD) es un fitocannabinoide no psicomimético, con un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable. Se ha informado que el fármaco tiene efectos ansiolíticos en voluntarios sanos.⁷⁻¹⁰, y en pacientes con trastorno de ansiedad social¹¹ en dosis que van desde una sola administración de 300 a 600 mg¹²⁻¹⁶, a la administración diaria de 300 mg durante 4 semanas.¹⁷ También se ha encontrado que el cannabidiol tiene efectos antidepresivo¹²⁻¹⁴ y antiinflamatorio¹⁵⁻²¹ en estudios preclínicos.

Teniendo en cuenta las posibles propiedades beneficiosas del CBD y su perfil de seguridad favorable, evaluamos la eficacia y seguridad de la administración diaria de la terapia con CBD para disminuir los síntomas de agotamiento emocional y de burnout entre los trabajadores de la salud de primera línea que tratan a pacientes con COVID-19 en un hospital brasileño. Nuestros resultados secundarios fueron evaluar la ansiedad, la depresión y los síntomas del TEPT, y examinar los niveles de citoquinas proinflamatorias y las mediciones generales de laboratorio.

Métodos

Diseño

El estudio *Burnout and Distress Prevention With Cannabidiol in Front-line Health Care Workers COVID-19* (BONSAI) fue un ensayo clínico aleatorizado de 2 grupos paralelos diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del CBD oral, 300 mg más la atención estándar administrada diariamente durante 28 días fue superior a la atención estándar sola para la prevención o reducción del agotamiento emocional y los síntomas de agotamiento entre los profesionales de la salud que trabajan con pacientes con COVID-19. Los evaluadores estaban cegados, mientras que los participantes y los investigadores no. Después del periodo inicial de 28 días, a todos los participantes se les ofreció la continuación del tratamiento con CBD, 300 mg, durante 28 días adicionales. El presente artículo presenta solo los datos recopilados antes de este periodo de extensión de etiqueta abierta.

El proyecto inicial tenía un diseño controlado con placebo. Sin embargo, debido a que hubiera sido un desafío realizar un ensayo clínico de una nueva intervención farmacológica entre profesionales que trabajaban directamente con pacientes con casos graves de COVID-19 en situaciones potencialmente de alto riesgo, el comité de ética local recomendó la alteración a un diseño de ciego abierto con evaluaciones de evaluador ciego. El protocolo del ensayo fue presentado y aprobado por el comité de ética en investigación del Hospital Universitario Escuela Preto-Médica de Ribeirão y el Consejo Nacional de Ética en Investigación. Antes de la inscripción y la aleatorización, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. Un comité independiente de supervisión de la seguridad de los datos revisó periódicamente la seguridad de todo el programa clínico, incluidas las anomalías de las pruebas. El estudio se adhirió a la Declaración de Helsinki,²² los Directrices de Buenas Prácticas Clínicas,²³ y los requisitos regulatorios locales, y siguió los Estándares Consolidados de Ensayos de Informes (CONSORTE) guía de presentación de informes para ensayos clínicos aleatorizados.

Se utilizó la aleatorización en bloques en una proporción de 1: 1, con 7 bloques formados por sexo, edad (<50 años o 50 años) y profesión (médico, enfermera o fisioterapeuta). La aleatorización para recibir CBD más atención estándar o atención estándar sola fue realizada por un investigador independiente que no participó directamente en la recopilación de datos.

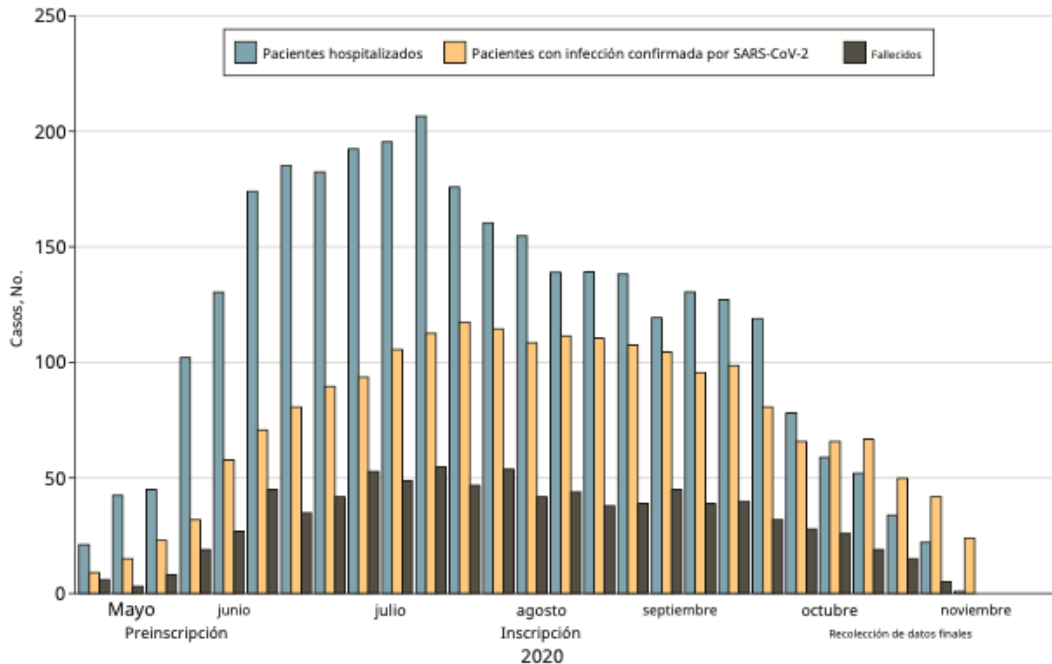
Participantes

Se reclutó a profesionales de la salud de primera línea (médicos, enfermeras y fisioterapeutas) que trabajaban con pacientes con COVID-19 en el Hospital Universitario Escuela Preto-Médica de Ribeirão en São Paulo, Brasil. Los participantes se inscribieron entre el 12 de junio y el 12 de noviembre de 2020. Este periodo coincidió con el inicio, pico, meseta y curva de reducción inicial de la primera ola de casos de COVID-19 en Ribeirão Preto (**Figura 1** resume los periodos de inscripción y recopilación de datos).

Para reclutar participantes, la oficina de recursos humanos del Hospital Universitario Escuela Protomédico de Ribeirão envió un correo electrónico a sus trabajadores de atención médica de primera línea y sus supervisores inmediatos ofreciendo la oportunidad de participar en el ensayo clínico. El anuncio del estudio también estaba disponible en el sitio web principal del hospital y en las páginas de las redes sociales. Reclutamos y evaluamos a 214 trabajadores de atención médica de primera línea para determinar su elegibilidad. De ellos, 120 participantes fueron asignados al azar y 118 participantes recibieron intervención. Los participantes eran hombres y mujeres adultos sanos (de 24 a 60 años) que dieron su consentimiento informado por escrito después de una presentación y discusión en el hospital o en una reunión en línea sobre el estudio. Se preguntó a las mujeres en edad fértil si practicaban la abstinencia sexual o utilizaban métodos anticonceptivos aprobados. Los participantes fueron excluidos si actualmente estaban usando algún medicamento que pudiera haber tenido interacciones potenciales con el CBD, tenían antecedentes de reacciones adversas o indeseables al CBD u otros cannabinoides, pertenecían a un grupo de riesgo de COVID-19 (p. Ej., Tenían diabetes, hipertensión, enfermedad pulmonar, enfermedad hematológica,

enfermedad renal crónica y / o inmunosupresión) o estaban embarazadas (incluidos los participantes masculinos que tenían una pareja embarazada) durante el periodo de estudio.

Figura 1. Período de estudio y primera onda de los casos de COVID-19



Procedimiento

Los participantes asignados al azar al grupo de tratamiento recibieron atención estándar más CBD oral (99,6% de pureza; PurMed Global) disuelto en aceite de triglicéridos de cadena media (150 mg / ml) a una dosis diaria de 300 mg (150 mg dos veces al día) durante 4 semanas. Los viales de CBD se pesaron antes de entregarlos al participante y después de devolverlos al final del ensayo clínico para evaluar la adherencia al tratamiento. El grupo de control recibió la atención estándar sola. La atención estándar consistió en videos motivacionales e instructivos sobre ejercicio físico de bajo impacto más consultas semanales con psiquiatras que ofrecieron apoyo psicológico (por ejemplo, conversaciones y apoyo espiritual). Los ejecutivos del hospital también mantuvieron un ambiente de trabajo seguro y de apoyo al ofrecer repetidamente equipo de protección personal, modificaciones a los horarios de trabajo, Todos los participantes fueron evaluados de forma remota (por teléfono celular o computadora) usando escalas de autoevaluación semanales con un tiempo estimado de finalización de 10 minutos por sesión. Los instrumentos se completaron al inicio del estudio y al final de cada una de las 4 semanas del ensayo clínico. Los datos recopilados fueron registrados en una base de datos electrónica por el equipo de coordinación del ensayo clínico.

La seguridad del tratamiento se evaluó mediante una versión modificada de la Udvalg for Kliniske (UKU) Side Effect Rating Scale de la Scandinavian Society of Psychopharmacology²⁴; esta escala se adaptó para crear la escala de efectos adversos (CARE) de CBD con 15 ítems (rango de puntuación, 0-45, donde 0 indica que no hay EA, 1 indica EA leves, 2 indica EA moderados y 3 indica EA graves).²⁵ Los participantes también fueron evaluados de forma remota por psiquiatras que evaluaron su capacidad para manejar el estrés crónico en el lugar de trabajo. Estas sesiones de evaluación incluyeron una entrevista estructurada para evaluar si los participantes cumplían con los criterios para la presencia del síndrome de agotamiento ocupacional (por ejemplo, baja energía o agotamiento, negatividad en el trabajo y eficiencia reducida) de acuerdo con la clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11). Los psiquiatras estaban disponibles para proporcionar apoyo psicológico adicional fuera de las evaluaciones semanales si fuera necesario.

Los datos y las observaciones realizadas por el personal fueron examinados por un comité independiente que decidió si continuar o suspender el tratamiento de acuerdo con los resultados sobre la tolerabilidad y eficacia de la terapia con CBD. El comité de seguimiento estaba compuesto por investigadores clínicos expertos que no estaban asociados con el ensayo clínico. Los datos fueron recopilados por el personal del hospital, los asociados de investigación clínica y los asistentes de ensayos clínicos. Dos autores (AWZ y FSG) que no participaron en la recopilación de datos durante todo el ensayo clínico realizaron los análisis estadísticos e interpretaron los resultados, permaneciendo ciegos a los brazos de intervención hasta que concluyó el estudio.

Resultados

El resultado primario fue la eficacia y seguridad de la administración diaria de CBD más atención estándar frente a la atención estándar sola durante 4 semanas para reducir o prevenir la manifestación de agotamiento emocional y síntomas de burnout. Los niveles de síntomas se midieron utilizando la versión brasileña validada de la subescala de agotamiento emocional del Maslach Burnout Inventory - Encuesta de servicios humanos para personal médico (MBI-HSS; rango de puntuación de la subescala, 0-54 puntos, con puntuaciones más altas que indican mayor agotamiento emocional).²¹ Los resultados secundarios fueron ansiedad, depresión y síntomas de trastorno de estrés postraumático medidos con las versiones brasileñas validadas del cuestionario de trastorno de ansiedad generalizada de 7 ítems (GAD-7) (rango de puntuación, 0-21 puntos, con puntuaciones más altas que indican una ansiedad más grave), el Cuestionario de Salud del Paciente de 9 ítems (PHQ-9; rango de puntuación, 0-27 puntos, con puntuaciones más altas que indican depresión más severa),²⁷ y la lista de verificación de PTSD para Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Quinta edición) (PCL-5; rango de puntuación, 0-80, con puntuaciones más altas que indican síntomas más graves de TEPT),²⁸ respectivamente. La escala de impresión clínica global²⁹ se utilizó para evaluar los síntomas de agotamiento, y la Evaluación Momentánea Ecológica diaria³⁰ se utilizó para evaluar el estado de ánimo (emitidos 1 en Suplemento 2). Los psiquiatras que evaluaron los criterios para el síndrome de agotamiento ocupacional y calificaron EA y los resultados de la escala de Impresión Clínica Global

permanecieron ciegos a los grupos de intervención de los participantes. Se recolectaron muestras de sangre al inicio del estudio y los días 7, 14, 21 y 28 en los lugares de trabajo de los participantes para evaluar los niveles de citocinas proinflamatorias (interleucina 1 β [IL-1 β] y factor de necrosis tumoral α [TNF- α]), niveles plasmáticos de CBD, y mediciones generales de laboratorio.

Análisis estadístico

Debido a que ningún estudio previo había examinado los efectos de la terapia con CBD en la reducción del agotamiento emocional entre los profesionales de la salud de primera línea que trabajan con pacientes con COVID-19, calculamos el tamaño de la muestra estimando un nivel de significancia de $\alpha = .05$, un poder estadístico de 0.8 y un tamaño del efecto (Cohen F) de 0,10, lo que da como resultado una muestra de 114 participantes. Los datos recopilados se almacenaron automáticamente en la plataforma Reda (Universidad de Vanderbilt) y se exportaron al software SPSS, versión 26.0 (SPSS Statistics), para su análisis. Los datos de las escalas de calificación se analizaron con un análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA), con factores que comprenden el tiempo, el grupo y la interacción del grupo de tiempo. Los grados de libertad del factor repetido se corrigieron usando Huynh-Feldt cuando no se cumplieron las condiciones de esfericidad. Se utilizaron contrastes intraindividuales con una interacción significativa de grupo de tiempo para evaluar las diferencias entre los grupos para cada medida en comparación con la línea de base. Con base en una entrevista estructurada, los participantes fueron evaluados para detectar la presencia de síndrome de burnout y sus síntomas se clasificaron según CIE-11 Criterios. La presencia de depresión clínica o ansiedad se definió como una puntuación de corte de más de 10 puntos en el PHQ-9 o GAD-7, respectivamente.^{26,27} Estos resultados, junto con los datos de las escalas UKU y CARE, se analizaron mediante una prueba exacta de Fisher.

Resultados

Participantes

Entre los 214 trabajadores de la salud de primera línea evaluados para determinar su elegibilidad, 120 participantes fueron asignados al azar (61 al grupo de tratamiento y 59 al grupo de control) y 118 participantes (79 mujeres [66,9%]; edad media, 33,6 años [IC del 95%, 32,3%. 34,9 años]) recibieron la intervención de forma aleatoria (**Figura 2**). Un individuo aleatorizado al grupo de tratamiento retiró el consentimiento informado para participar en otro estudio clínico antes de comenzar la intervención. Un total de 4 participantes (3,4%) interrumpieron la intervención; 3 participantes estaban en el grupo de tratamiento (1 experimentó farmacodermia grave, 1 tuvo elevación crítica de las enzimas hepáticas y 1 se retiró para participar en el ensayo clínico de una vacuna COVID-19), y 1 participante estaba en el grupo de control (no adhirió hasta completar las evaluaciones). El caso de farmacodermia grave se confirmó mediante pruebas serológicas (excluyendo COVID-19 y otras infecciones), biopsia y una prueba basada en la formulación de CBD. Durante el seguimiento, ambos participantes del grupo de tratamiento que interrumpieron la

terapia con CBD debido a EA graves experimentaron una recuperación completa. Todos los datos recopilados hasta la interrupción se incluyeron en los análisis.

No se observaron diferencias sustanciales en las características demográficas o clínicas entre los grupos del estudio (**Tabla 1**). Tanto en el grupo de tratamiento como en el de control, la mayoría de los participantes fueron empleados como enfermeras (32 participantes [54,2%] frente a 33 participantes [55,9%], respectivamente) en una unidad de cuidados intensivos (26 participantes [44,1%] frente a 22 participantes [37,3%]). En los grupos de tratamiento versus control, 21 participantes (35,6%) versus 23 participantes (39,0%), respectivamente, habían recibido previamente tratamiento psicológico y / o psiquiátrico; 16 participantes (27,1%) frente a 10 participantes (16,9%) estaban recibiendo actualmente medicación para una afección clínica; y 13 participantes (22,0%) en cada grupo tenían actualmente un examen físico enfermedad. Solo 8 participantes (13,6%) en el grupo de tratamiento y 11 participantes (18,6%) en el grupo de control había recibido previamente un resultado positivo en la prueba del SARS-CoV-2.

Resultado primario

Con respecto al agotamiento emocional, no hubo efectos significativos del tiempo ($F_{2,98-346,10} = 0,41$; $P = .74$) o grupo ($F_{1,00-116,00} = 3,75$; $P = .06$) en las puntuaciones MBI-HSS, pero un grupo de tiempo significativo Interacción ($F_{2,98-346,10} = 3,83$; $P = .01$) se observó (**Figura 3**). En comparación con los participantes que solo recibieron atención estándar, los participantes que recibieron CBD más atención estándar tuvieron reducciones en las puntuaciones de MBI-HSS el día 14 (diferencia media, 4,14 puntos; IC del 95%, 1,47-6,80 puntos; $\eta^2_{\text{parcial}} = 0,08$) y el día 21 (diferencia de medias, 4,34 puntos; IC del 95%, 0,94-7,73 puntos; $\eta^2_{\text{parcial}} = 0,05$) y una reducción significativa en las puntuaciones de MBI-HSS el día 28 (diferencia media, 4,01 puntos; IC del 95%, 0,43 a 7,59 puntos; $\eta^2_{\text{parcial}} = 0,04$) en comparación con la línea de base). Síntomas del síndrome de burnout (basado en CIE-11 criterios) también disminuyeron entre el valor inicial (24 participantes [40,7%]) y la semana 4 (17 participantes [28,8%]; $P = .08$) en el grupo de tratamiento; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

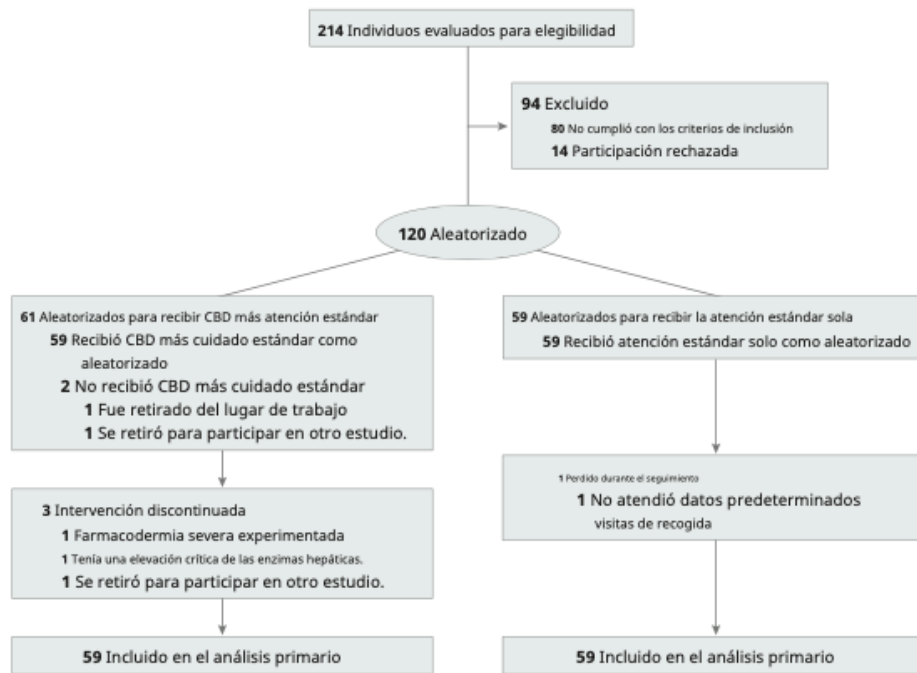
Resultados secundarios

Con respecto a la ansiedad, hubo efectos significativos del tiempo ($F_{3,35-388,43} = 6,82$; $P < .001$), grupo ($F_{1,00-116,00} = 15,34$; $P < .001$) e interacción de grupo de tiempo ($F_{3,35-388,43} = 5,31$; $P = .001$) en las puntuaciones de GAD-7 (**Figura 3**). En comparación con la línea de base, las puntuaciones de GAD-7 en el grupo de tratamiento disminuyeron el día 28 (diferencia media, 2,79 puntos; IC del 95%, 1,03-4,56 puntos; $\eta^2_{\text{parcial}} = 0,08$) (**Table 1 electrónica** en Suplemento 2). Para la depresión, hubo efectos significativos del tiempo ($F_{3,37-390,31} = 3,83$; $P = .008$), grupo ($F_{1,00-116,00} = 13,17$; $P < .001$) e interacción de grupo de tiempo ($F_{3,37-390,31} = 5,51$; $P < .001$) en las puntuaciones de PHQ-9 (**Figura 3**). En el grupo de tratamiento, las puntuaciones de PHQ-9 disminuyeron el día 28 en comparación con la línea de base. (diferencia de medias, 2,72 puntos; IC

del 95%, 0,95-4,48 puntos; $\eta^2 p = 0,08$) (estable 1 en Suplemento 2). Se observó una reducción significativa en el número de participantes con puntuaciones de GAD-7 y PHQ-9 superiores al valor de corte (> 10 puntos) en la semana 4 solo en el grupo de tratamiento.

Con respecto al TEPT, la diferencia en las puntuaciones de PCL-5 basales entre el brazo de tratamiento (9,8 puntos) y el brazo de control (12,4 puntos) no fue significativa (diferencia de medias, 2,12 puntos; IC del 95%, -0,15 a 4,40 puntos; $P = .06$). Por lo tanto, realizamos un ANOVA de medidas repetidas con variaciones en relación con las puntuaciones basales. Este análisis no indicó un efecto significativo del grupo ($F_{1,00-116,00} = 0,03$; $P = .87$), tiempo ($F_{2,97-329,65} = 1,94$; $P = .12$), o interacción de grupo de tiempo ($F_{2,97-329,65} = 0,24$; $P = .87$) en las puntuaciones de PCL-5.

Figura 2. Diagrama de flujo del estudio



Niveles de citocinas

No se encontraron diferencias en los niveles plasmáticos de IL-1 β entre los grupos de tratamiento y control al inicio del estudio frente a la semana 4. Sin embargo, los niveles de IL-1 β aumentaron significativamente en ambos grupos desde el inicio hasta la semana 4 (F1,00-107,00 = 21,07; P <.001). No se observó ningún efecto significativo sobre los niveles plasmáticos de TNF- α en ninguno de los grupos.

Niveles de CBD en plasma

Los niveles plasmáticos de CBD, aunque fueron variables entre los participantes, no cambiaron significativamente durante el periodo de estudio, variando entre 15,23 ng / ml (rango intercuartílico [IQR], 12,23-30,30 ng / ml) en el día 7 y 20,62 ng / ml (IQR, 12,05 a 27,14 ng / ml; Friedman P = .35) el día 21 (**Figura 3 electrónica** en Suplemento 2). No se observaron asociaciones significativas entre los niveles plasmáticos de CBD y los cambios de puntuación en el MBI-HSS, GAD-7, PHQ-9 o PCL-5.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los participantes al inicio del estudio

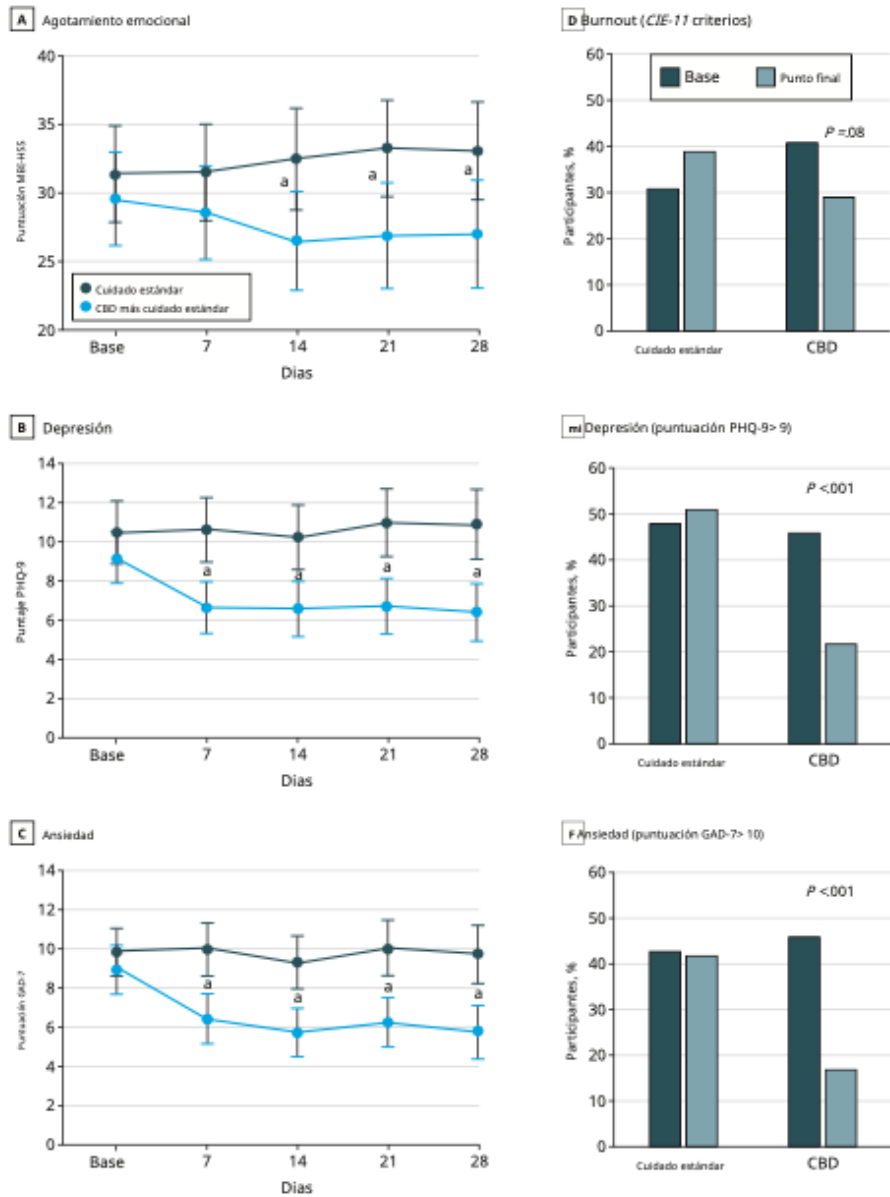
Característica	Participantes, No. (%)	
	CBD más cuidado estándar (n = 59)	Atención estándar sola (n = 59)
Edad, media (IC del 95%), años	33,4 (31,3-35,3)	33,9 (32,1-35,7)
Sexo		
Mujer	39 (66,1)	40 (67,8)
Masculino	20 (33,9)	19 (32,2)
IMC, media (IC del 95%)	26,6 (25,3-27,9)	26,4 (25,3-27,3)
Ocupación		
Médico	25 (42,4)	25 (42,4)
Enfermero	32 (54,2)	33 (55,9)
Fisioterapeuta	2 (3,4)	1 (1,7)
Entorno clínico		
UCI	26 (44,1)	22 (37,3)
Semi-UCI	9 (15,3)	10 (16,9)
Sala de hospital	17 (28,8)	16 (27,1)
Departamento de Emergencia	7 (11,9)	11 (18,6)
Situación de vida		
Solo	23 (39,0)	16 (27,1)
Con pareja y / o hijos Con padres	28 (47,5)	33 (55,9)
Con amigos	4 (6,8)	8 (13,6)
Con amigos	4 (6,8)	2 (3,4)
Infección previa por SARS-CoV-2 (resultado de prueba positivo para IgG / IgM)	8 (13,6)	11 (18,6)
Tratamiento psicológico y / o psiquiátrico		
Actual	16 (27,1)	14 (23,7)
Pasado	21 (35,6)	23 (39,0)
Enfermedad física	13 (22,0)	13 (22,0)
Medicación clínica	16 (27,1)	10 (16,9)
Medicación psiquiátrica	9 (15,3)	13 (22,0)
Tabaquismo actual	10 (16,9)	9 (15,3)
Consumo de alcohol semanalmente	16 (27,1)	13 (22,0)
Consumo de cannabis	6 (10,2)	5 (8,5)

Seguridad

Los EA más comunes (es decir, los que ocurrieron en > 10% de los participantes) en ambos grupos fueron somnolencia (34 participantes [28,8%]), fatiga (27 participantes [22,9%]), aumento del apetito (19 participantes [16,1%]), diarrea (13 participantes [11,0%]), aumento de peso (12 participantes [10,2%]) y letargo (12 participantes [10,2%]). La única diferencia significativa entre los grupos fue el aumento del apetito entre los participantes del grupo de control en comparación con el grupo de tratamiento (14 participantes [23,7%] frente a 5 participantes [8,5%]; P = .04). Se observaron cinco EA graves durante el periodo de estudio, todos los cuales ocurrieron en el grupo de tratamiento; estos eventos incluyeron 4 casos de enzimas hepáticas elevadas (> 3 veces más alto que el límite superior; 1 crítico y 3 leve, con las elevaciones leves informadas en la evaluación

final de 28 días) y 1 caso de farmacodermia grave. También se produjo un caso leve de farmacodermia en el grupo de tratamiento. Entre los participantes con elevaciones sustanciales de las enzimas hepáticas, ninguno experimentó un aumento mayor al doble de los niveles normales de bilirrubina total. Todos los participantes se recuperaron por completo después de suspender la terapia con CBD.

Figura 3. Resultados de agotamiento emocional, depresión y ansiedad



No se encontró ningún efecto de tiempo de grupo en las mediciones de laboratorio, con la excepción de el colesterol. En el grupo de tratamiento, el colesterol total aumentó el día 21 (diferencia de medias, 8,43 mg / dl; IC del 95%, 1,54-15,32 mg / dl; P =.009) y el día 28 (diferencia media, 8,32 mg / dl; IC del 95%, 0,66-15,98 mg / dl; P =.03) en comparación con el día 7 y el día 21 en comparación con el día 14 (diferencia de medias, 6,37 mg / dl; IC del 95%, 0,92-11,83 mg / dl; P =.02). El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad también aumentó el día 21 en comparación con el día 7 (diferencia media, 7,67 mg / dl; IC del 95%, 1,89-13,45 mg / dl; P =.003 [para convertir a mili moles por litro, multiply por 0.0259]) y el día 14 (diferencia media, 5.76 mg / dl; IC del 95%, 0,67-10,84 mg / dl; P =.02). No se encontraron diferencias significativas en estas 2 variables entre grupos en ningún momento durante el periodo de estudio.

Discusión

Este ensayo clínico aleatorizado encontró que la eficacia y seguridad del tratamiento diario con CBD, 300 mg, durante 4 semanas combinado con la atención estándar fue superior a la atención estándar sola para reducir los síntomas de agotamiento emocional, ansiedad y depresión entre los profesionales de la salud de primera línea que trabajan con pacientes con COVID-19. Además, el tratamiento con CBD más la atención estándar disminuyó el número de diagnósticos de síndrome de agotamiento (basado en CIE-11 criterios) y redujo significativamente el número de participantes con puntuaciones indicativas de ansiedad (puntuación GAD-7 > 9 puntos) y depresión (puntuación PHQ-9 > 9 puntos) a las 4 semanas después del inicio del tratamiento.

Tabla 2. Eventos adversos por grupo de tratamiento

Evento	Participantes, No. (%)		PAG ^a valor ^c
	CBD más cuidado estándar (n = 59) ^a	Cuidado estándar solo (n = 59) ^b	
Eventos adversos graves			
Enzimas hepáticas elevadas (> 3 veces más alto que el límite superior)	4 (6,8)	0	.06
Farmacodermia	1 (1,7)	0	.49
Otros eventos adversos			
Somnolencia	15 (25,4)	19 (32,2)	.54
Fatiga	11 (18,6)	16 (27,1)	.38
Diarrea	6 (10,2)	7 (11,9)	> .99
Dolor de garganta	6 (10,2)	1 (1,7)	.06
Apetito incrementado	5 (8,5)	14 (23,7)	.04
Dolor de cabeza	4 (6,8)	1 (1,7)	.20
Letargo	4 (6,8)	8 (13,6)	.36
Aumento de peso	3 (5,1)	9 (15,3)	.13
Disminución del apetito	3 (5,1)	8 (13,6)	.20
Náusea	3 (5,1)	4 (6,8)	> .99
Tos	1 (1,7)	5 (8,5)	.21
Pérdida de peso	1 (1,7)	4 (6,8)	.36
Infección por SARS-CoV-2	1 (1,7)	2 (3,4)	> .99
Mialgia	1 (1,7)	4 (6,8)	.36
Vómitos	1 (1,7)	2 (3,4)	> .99
Rinitis	1 (1,7)	5 (8,5)	.21
Fiebre	1 (1,7)	1 (1,7)	> .99
Farmacodermia leve	1 (1,7)	0	.49
Sentirse mal	1 (1,7)	0	.49
Hiposmia	0	3 (5,1)	.25
Tos productiva	0	2 (3,4)	.50
Reducción de sabor	0	1 (1,7)	> .99

El tratamiento con CBD se asoció con EA más leves y transitorios, similares a los informados en el grupo de control. Los pocos casos notificados de EA graves se resolvieron después de la interrupción del CBD, pero su presencia destaca la necesidad de un seguimiento clínico estrecho (especialmente las pruebas de función hepática) de los pacientes que reciben terapia con CBD.¹⁰

El agotamiento entre los trabajadores de la salud es un tema importante para los sistemas de salud, con un impacto directo en la calidad de la atención. Actualmente, no hay ningún tratamiento farmacológico disponible para la prevención o el tratamiento de los síntomas de agotamiento y el agotamiento emocional entre los profesionales de la salud de primera línea que trabajan con pacientes con COVID-19, aunque varios estudios han informado que los síntomas de depresión, ansiedad, insomnio y TEPT son más comunes en esta población.^{2,6} Por tanto, los

resultados del presente estudio podrían tener un impacto relevante en la salud mental del personal sanitario en todo el mundo. Se ha descubierto que el cannabidiol tiene efectos ansiolíticos en humanos.⁸⁻¹¹ a dosis similares a las utilizadas en el presente ensayo clínico, Nuestros resultados también son consistentes con la evidencia preclínica que sugiere que el CBD tiene propiedades antidepressivas.¹²⁻¹⁴ Síndrome de burnout,³¹ depresión,³² y trastornos relacionados con el estrés³³ parecen estar asociados con niveles más altos de citocinas proinflamatorias.³¹ Los niveles elevados de IL-1 β podrían ayudar a identificar a los pacientes con depresión resistente al tratamiento.³⁴ Nuestros resultados sugieren que esta citosina también puede estar involucrada en el síndrome de agotamiento. Sin embargo, aunque se ha informado que el CBD tiene efectos antiinflamatorios,¹⁷⁻²⁰ el fármaco no previno aumentos en los niveles de IL-1 β entre los participantes del estudio actual. Se necesitan ensayos clínicos adicionales para investigar el papel de los mediadores inflamatorios en los efectos beneficiosos del CBD sobre la salud mental.

Limitaciones

Este estudio tiene limitaciones. Estas limitaciones incluyen la falta del estudio de un diseño doble ciego controlado con placebo, un periodo de seguimiento corto, una dosis de intervención única y un diseño de un solo centro. Por lo tanto, se debe tener cuidado al generalizar estos hallazgos a participantes de otras regiones o en diferentes contextos. Tampoco evaluamos la cognición mediante pruebas neuropsicológicas. Sin embargo, no se ha informado que el CBD disminuya el rendimiento cognitivo en adultos sanos,⁸ por lo que es poco probable que los presentes hallazgos estén asociados con el deterioro cognitivo inducido por fármacos.

Dado que los participantes e investigadores del presente ensayo clínico no estaban cegados, cualquier diferencia que favoreciera al grupo de tratamiento podría provenir de 1 o más de 3 fuentes: (1) un efecto del CBD, (2) un efecto placebo y / o (3) informe de resultado sesgado porque los participantes no cegados auto informaron sus resultados. Sin embargo, todos los investigadores responsables de la recopilación y el análisis de datos estaban cegados con respecto a los grupos del estudio, y nuestro diseño fue similar al de las investigaciones anteriores que compararon la atención estándar con las intervenciones farmacológicas en pacientes con COVID-19.

Conclusiones

La administración diaria de 300 mg de CBD, combinada con la atención estándar, redujo los síntomas y diagnósticos de ansiedad, depresión y agotamiento emocional entre los profesionales de la salud de primera línea que trabajan con pacientes con COVID-19. El cannabidiol puede actuar como un agente eficaz para la reducción de los síntomas del agotamiento en una población con importantes necesidades de salud mental en todo el mundo. Sin embargo, es necesario equilibrar los beneficios con los posibles efectos adversos y no deseados al tomar decisiones sobre el uso de este compuesto.¹⁰ Se necesitan futuros ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo para evaluar si las conclusiones extraídas del presente estudio pueden aplicarse de manera más amplia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Aceptado para publicación: 1 de junio de 2021.

Publicado: 13 de agosto de 2021. doi:10.1001 / jamanetworkopen.2021.20603

Acceso abierto: Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia CC-BY. © 2021 Cripta JAS et al. Red JAMA abierta.

Correspondencia al autor: José Alexandre S. Cripta, PhD, Departamento de Neurociencia y Comportamiento, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Tercero Andar, Av. Banderines 3900, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, CEP 14049-900 (jcrippa@fmrp.usp.br).

Afiliaciones de autor: Departamento de Neurociencia y Comportamiento, Escuela Preto-Médica de Ribeirão, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (Cripta, Suarda, de Lima Osorio, Lorero, dos Santos, Souza, Ushirohira, Pacheco, Hallak); Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología – Medicina Traslacional, São Paulo, Brasil (Crippa, Zuardi, Guimarães, de Lima Osório, dos Santos, Kapczinski, Hallak); Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (Guimarães, Campos, Ferreira, Mancini Costa, Scomparin, Scarante, Pires-Dos-Santos); Instituto de Investigación de Drogas, Facultad de Farmacia, Universidad Hebrea de Jerusalén, Jerusalén, Israel (Mechoulam); Departamento de Psiquiatría y Neurociencias del Comportamiento, Universidad McMaster, Hamilton, Ontario, Canadá (Kapczinski); Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Programa de Posgrado en Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Universidad Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil (Kapczinski); Departamento de Medicina Interna, Escuela Preto-Médica de Ribeirão, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (Fonseca, Esposito); Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan, Ann Arbor (Pereira-Lima, Sen); Departamento de Psiquiatría, Universidad Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil (Pereira-Lima); Laboratorio Chromatox, São Paulo, Brasil (Andraus). Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan, Ann Arbor (Pereira-Lima, San); Departamento de Psiquiatría, Universidad Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil (Pereira-Lima); Laboratorio Chromatox, São Paulo, Brasil (Andraus). Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan, Ann Arbor (Pereira-Lima, Sen); Departamento de Psiquiatría, Universidad Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil (Pereira-Lima); Laboratorio Chromatox, São Paulo, Brasil (Andraus).

Contribuciones de autor: Los doctores Zuardi y Guimarães tuvieron acceso completo a todos los datos del estudio y asumen la responsabilidad de la integridad de los datos y la precisión del análisis de datos.

Concepto y diseño: Crippa, Zuardi, Guimarães, Osório, Loureiro, Souza, Ushirohira, Pacheco, Mechoulam, Hallak.

Adquisición, análisis o interpretación de datos: Crippa, Zuardi, Campos, dos Santos, Souza, Ushirohira, Pacheco, Rinaldi Ferreira, Mancini Costa, Scomparin, Scarante, Pires-Dos-Santos, Kapczinski, Fonseca, Esposito, PereiraLima, Sen, Andraus, Hallak.

Redacción del manuscrito: Crippa, Zuardi, Campos, Osório, dos Santos, Ushirohira, Pacheco, Rinaldi Ferreira, Mancini Costa, Scomparin, Scarante, Pires-Dos-Santos, Hallak.

Revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante: Crippa, Zuardi, Guimarães, Campos, Osório, Loureiro, dos Santos, Souza, Ushirohira, Pacheco, Mechoulam, Kapczinski, Fonseca, Esposito, Pereira-Lima, Sen, Andraus, Hallak.

Análisis estadístico: Crippa, Zuardi, Guimarães, Campos, Rinaldi Ferreira, Mancini Costa, Scomparin, Scarante, PiresDos- Santos, Esposito.

Financiamiento obtenido: Crippa, Hallak.

Soporte administrativo, técnico o material: Crippa, Campos, Osório, Loureiro, Souza, Ushirohira, Pacheco, Rinaldi Ferreira, Mancini Costa, Scomparin, Scarante, Pires-Dos-Santos, Andraus, Hallak.

Supervisión: Crippa, Campos, Osório, Pacheco, Kapczinski, Hallak.

Divulgaciones sobre conflictos de intereses: El Dr. Crippa informó haber recibido subvenciones de la Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo y el Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translational emMedicina y honorarios personales del Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico y Salomão e Zoppi Serviços Médicos e Participações durante la conducta. del estudio y recibir apoyo en viajes y honorarios personales de BioSynthesis Pharma Group; sirviendo como miembro de la junta asesora internacional del Centro Australiano para la Excelencia Clínica y de Investigación de Cannabinoides, el Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud; ser copropietario de una patente de compuestos de cannabidiol fluorados (con licencia de Phytecs); y tener una patente pendiente para una composición farmacéutica oral que contiene cannabinoides fuera del trabajo presentado. El Dr. Zuardi informó haber recibido subvenciones del Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translational emMedicina y honorarios personales del Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico durante la realización del estudio, siendo copropietario de una patente para compuestos de cannabidiol fluorados (con licencia para Phytecs), y tener una patente pendiente para una composición farmacéutica oral que contiene cannabinoides fuera del trabajo presentado. El Dr. Guimarães informó haber recibido subvenciones de Prati-Donaduzzi, ser copropietario de una patente para compuestos de cannabidiol fluorado (con licencia de Phytecs) y tener una patente pendiente para una composición farmacéutica oral que contiene cannabinoides fuera del trabajo presentado. El Dr. Campos informó que tiene una patente pendiente para una composición farmacéutica oral que contiene cannabinoides fuera del trabajo presentado. El Dr. dos Santos informó haber recibido subvenciones del Conselho Nacional de Desenvolvimento

Científico e Tecnológico durante la realización del estudio. El Dr. Ushirohira informó haber recibido honorarios personales de la Escuela Preto-Médica de Ribeirão, Universidad de São Paulo, durante la conducta de El estudio. El Dr. Mechoulam informó ser copropietario de una patente para compuestos de cannabidiol fluorados (con licencia de Phytects) fuera del trabajo presentado. El Dr. Kapczinski informó haber recibido subvenciones de la Fundación de Canadá para la Innovación, el Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico y Tecnológico, Mitacs y el Stanley Medical Research Institute; honorarios personales de Aché Laboratorios Farmaceuticos, Daiichi Sankyo y Janssen-Cilag; y ser copropietario de una patente de compuestos de cannabidiol fluorados (con licencia de Phytects) fuera del trabajo presentado. La Sra. Andraus informó haber recibido apoyo técnico de Salomao Zoppi Serviços Medicos e Participações durante la realización del estudio y honorarios personales de Laboratório Chromatox fuera del trabajo presentado. El Dr. Hallak informó haber recibido subvenciones de Prati-Donaduzzi, apoyo de viaje y tarifas personales de BioSynthesis Pharma Group, siendo copropietario de una patente para compuestos de cannabidiol fluorado (con licencia de Phytects), y tiene una patente pendiente para una composición farmacéutica oral que contiene cannabinoides fuera del trabajo presentado. No se informaron otras divulgaciones.

Financiamiento / Apoyo: Este trabajo fue apoyado por la subvención 2020 / 12110-9 de la Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; beca 2008 / 09009-2 del Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translational em Medicina; una subvención del Programa de Excelencia en Investigación de Prioridades Globales en Cannabinoides, University Global Partnership Network (Dr. Crippa); financiamiento a través de becas de investigación del Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Drs Crippa, Hallak, de Lima Osório, Loureiro, Campos y Zuardi); donaciones en especie de cannabidiol de PurMed Global; y servicios donados (dosificación de niveles plasmáticos de cannabidiol) de Laboratório Chromatox.

Papel del patrocinador / patrocinador: Las organizaciones de financiación no tuvieron ningún papel en el diseño y la realización del estudio; recopilación, manejo, análisis e interpretación de los datos; preparación, revisión o aprobación del manuscrito; y decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

Miembros del grupo: Información sobre la prevención del agotamiento y la angustia con cannabidiol en los trabajadores de atención médica de primera línea que negocian con COVID-19 (BONSAI), los investigadores del ensayo aparecen en Suplemento 3.

Declaración de intercambio de datos: Ver Suplemento 4.

Contribuciones adicionales: Agradecemos a PurMed Global (Delray Beach, Florida) por donar cannabidiol y Salomão e Zoppi Serviços Médicos e Participações (São Paulo, Brasil) y Laboratório Chromatox (São Paulo, Brasil) por dosificar los niveles plasmáticos de cannabidiol sin costo. También agradecemos a los siguientes miembros de la junta de monitoreo de datos y seguridad por su compromiso y capacidad de respuesta: Antonio Carlos dos Santos, MD, PhD, del

Departamento de Imagen Médica, Hematología y Oncología Clínica de la Universidad de São Paulo (São Paulo, Brasil) ; Fábio Carmona, MD, PhD, del Departamento de Pediatría, Universidad de São Paulo (São Paulo, Brasil); y Osvaldo Takayanagui, MD, PhD, del Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de São Paulo (São Paulo, Brasil). Ninguno de los contribuyentes recibió compensación por su asistencia.

REFERENCIAS

1. Xiang YT, Yang Y, Li W y col. Se necesita con urgencia atención médica oportuna para el brote del nuevo coronavirus de 2019. *Psiquiatría Lancet*. 2020; 7 (3): 228-229. doi:10.1016 / S2215-0366 (20) 30046-8
2. Iob E, Frank P, Steptoe A, Fancourt D. Niveles de gravedad de los síntomas depresivos entre los grupos de riesgo en el Reino Unido durante la pandemia de COVID-19. *JAMA NetwOpen*. 2020; 3 (10): e2026064. doi:10.1001 / jamanetworkopen. 2020.26064
3. González-Sanguino C, Ausin B, Castellanos MA, et al. Consecuencias para la salud mental durante la etapa inicial de la pandemia de coronavirus 2020 (COVID-19) en España. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 172-176. doi:10.1016 / j.bbi.2020. 05.040
4. Ren Y, Zhou Y, Qian W y col. Carta al editor "Un estudio longitudinal sobre la salud mental de la población general durante la epidemia de COVID-19 en China". *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 132-133. doi:10.1016 / j.bbi.2020.05.004
5. Tang W, Hu T, Hu B y col. Prevalencia y correlación de TEPT y síntomas depresivos un mes después del brote de la epidemia de COVID-19 en una muestra de estudiantes universitarios chinos en cuarentena domiciliaria. *J afectar el desorden*. 2020; 274: 1-7. doi:10.1016 / j.jad.2020.05.009
6. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsis E, Katsaounou P. Prevalencia de depresión, ansiedad e insomnio entre los trabajadores de la salud durante la pandemia de COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis. *Brain Behav Immun*. 2020; 88: 901-907. doi:10.1016 / j.bbi.2020.05.026
7. Chesney E, Oliver D, Green A y col. Efectos adversos del cannabidiol: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios. *Neuropsicofarmacología*. 2020; 45 (11): 1799-1806. doi:10.1038 / s41386-020-0667-2
8. Crippa JA, Guimaraes FS, Campos AC, Zuardi AW. Investigación traslacional del potencial terapéutico del cannabidiol (CBD): hacia una nueva era. *Front Immunol*. 2018; 9: 2009. doi:10.3389 / fimmu.2018.02009

9. Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, et al. Curva de dosis-respuesta en forma de U invertida del efecto ansiolítico del cannabidiol durante hablar en público en la vida real. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 259. doi:10.3389 / fphar.2017.00259

10. Sholler DJ, Schoene L, Spindle TR. Eficacia terapéutica del cannabidiol (CBD): una revisión de la evidencia de ensayos

clínicos y estudios de laboratorio en humanos. *Curr Addict Rep.* 2020; 7 (3): 405-412. doi:10.1007 / s40429-02000326-8

11. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, et al. El cannabidiol reduce la ansiedad inducida por hablar en público simulado en pacientes con fobia social sin tratamiento previo. *Neuropsicofarmacología.* 2011; 36 (6): 1219-1226. doi: 10.1038 / npp.2011.6

12. Zanelati TV, Biojone C, Moreira FA, Guimaraes FS, Joca SRL. Efectos similares a los antidepressivos del cannabidiol en la sangre: posible participación de los receptores 5-HT1A. *Br J Pharmacol.* 2010; 159 (1): 122-128. doi:10.1111 / j.1476-5381.2009.00521.x

13. Campos AC, Ferreira FR, Guimaraes FS. El cannabidiol bloquea las consecuencias conductuales duraderas del estrés por amenaza de depredador: posible participación de los receptores 5HT1A. *J Psychiatr Res.* 2012; 46 (11): 1501-1510. doi:10.1016 / j. jpsychires.2012.08.012

14. Campos AC, Ortega Z, Palazuelos J, et al. El efecto ansiolítico del cannabidiol en ratones con estrés crónico depende de la neurogénesis del hipocampo: participación del sistema endocannabinoide. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013; 16 (6): 1407-1419. doi:10.1017 / S1461145712001502

15. Khodadadi H, Salles EL, Jarrahi A y col. El cannabidiol modula la tormenta de citocinas en el síndrome de dificultad respiratoria aguda inducido por una infección viral simulada utilizando ARN sintético. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020; 5 (3): 197-201. doi:10.1089 / can.2020.0043

dieciséis. Salles EL, Khodadadi H, Jarrahi A, et al. Modulación de la apelina por cannabidiol (CBD) en el síndrome de dificultad respiratoria aguda. *J Cell Mol Med.* 2020; 24 (21): 12869-12872. doi:10.1111 / jcmm.15883

17. Mecha M, Feliu A, Inigo PM, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Guaza C. Cannabidiol proporciona una protección duradera contra los efectos deletéreos de la inflamación en un modelo viral de esclerosis múltiple: un papel para los receptores A2A. *Neurobiol Dis.* 2013; 59: 141-150. doi:10.1016 / j.nbd.2013.06.016

- 18.** Campos AC, Brant F, Miranda AS, Machado FS, Teixeira AL. El cannabidiol aumenta la supervivencia y promueve el rescate de la función cognitiva en el modelo de amurina de la malaria cerebral. *Neurociencia*. 2015; 289: 166-180. doi:10.1016 / j. neurociencia.2014.12.051
- 19.** Dos-Santos-Pereira M, Guimaraes FS, Del-Bel E, Raisman-Vozari R, Michel PP. El cannabidiol previene la inflamación microglial inducida por LPS al inhibir la señalización dependiente de ROS / NF-κB y el consumo de glucosa. *Glia*. 2020; 68 (3): 561-573. doi:10.1002 / glia.23738
- 20.** Sonogo AB, Prado DS, Vale GT, et al. El cannabidiol previene los movimientos de masticación en vacío inducidos por haloperidol y los cambios inflamatorios en el hielo a través de los receptores PPARγ. *Brain Behav Immun*. 2018; 74: 241-251. doi:10.1016 / j. bbi. 2018.09.014
- 21.** Carlotto MS, Camara SG. Propiedades psicométricas de Maslach Burnout Inventory en una muestra multifuncional. *Estud Psicol (Campinas)*. 2007; 24 (3): 325-332. doi:10.1590 / S0103-166X2007000300004
- 22.** Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: principios éticos para la investigación médica con seres humanos. *JAMA*. 2013; 310 (20): 2191-2194. doi:10.1001 / jama.2013.281053
- 23.** Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Directriz tripartita armonizada de la ICH. Directriz de Buenas Prácticas Clínicas E6 (R1). 10 de junio de 1996. Consultado el 1 de julio de 2021. <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22154en/s22154en.pdf>
- 24.** Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. Escala de calificación de efectos secundarios de UKU: una nueva escala de calificación integral para fármacos psicotrópicos y un estudio transversal de efectos secundarios en pacientes tratados con neurolépticos. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987; 334: 1-100. doi:10.1111 / j.1600-0447.1987.tb10566.x
- 25.** Pacheco JC, Souza JDS, Hallak JEC, et al. Cannabidiol como tratamiento para los resultados de salud mental entre los trabajadores de la salud durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus. *J Clin Psychopharmacol*. 2021; 41 (3): 327-329. doi:10.1097 / JCP.0000000000001405
- 26.** Moreno AL, DeSousa, DA, Souza AMFLP, et al. Estructura factorial, confiabilidad e iteratometros de la versión brasileña-portuguesa del cuestionario GAD-7. *Temas em Psicologia*. 24 (1): 367-376. doi:10.9788 / TP2016.1-25
- 27.** de Lima Osorio F, Vilela Mendes A, Crippa JA, Loureiro SR. Estudio de la validez discriminativa del PHQ-9 y PHQ-2 en una muestra de mujeres brasileñas en el contexto de la atención primaria de salud. *Perspectiva de la atención psiquiátrica*. 2009; 45 (3): 216-227. doi:10.1111 / j.1744-6163.2009.00224.x

- 28.** Osorio FL, da Silva TDA, dos Santos RG, et al. Lista de verificación de trastorno de estrés postraumático para DSM-5 (PCL-5): adaptación transcultural de la versión brasileña. Archivos de psiquiatría clínica 2017; 44 (1): 10-19. doi:10.1590 / 010160830000000107
- 29.** de Lima MS, de Oliveira Soares BG, Paoliello G, et al. La versión portuguesa de la Clinical Global Impression - Schizophrenia Scale: estudio de validación. Psiquiatría Braz J. 2007; 29 (3): 246-249. doi:10.1590 / S151644462007000300010
- 30.** Foreman AC, Hall C, Bone K, Cheng J, Kaplin A. Solo envíame un mensaje de texto: uso de la tecnología SMS para el registro colaborativo del estado de ánimo del paciente. J ParticipMed. 2011; 3: e45. Consultado el 27 de julio de 2021. <https://participatorymedicine.org/journal/column/innovations/2011/09/26/just-text-me-using-sms-technology-for-colaborative-patient-mood-charting/>
- 31.** Mommersteeg PMC, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Doornen LJP. Función inmunitaria y endocrina en el síndrome de burnout. PsychosomMed. 2006; 68 (6): 879-886. doi:10.1097 / 01.psy.0000239247.47581.0c
- 32.** Miller AH, Maletic V, Raison CL. La inflamación y sus descontentos: el papel de las citocinas en la fisiopatología de la depresión mayor. Psiquiatría Biol. 2009; 65 (9): 732-741. doi:10.1016 / j.biopsych.2008.11.029
- 33.** Renna ME, O'Toole MS, Spaeth PE, Lekander M, Mennin DS. La asociación entre la ansiedad, el estrés traumático y los trastornos obsesivo-compulsivos y la inflamación crónica: una revisión sistemática y un metaanálisis. Deprime la ansiedad. 2018; 35 (11): 1081-1094. doi:10.1002 / da.22790
- 34.** Uint L, Bastos GM, Thurow HS y col. Los niveles elevados de IL-1b y BDNF en plasma pueden predecir pacientes con depresión resistentes. Rev Assoc Med Bras (1992). 2019; 65 (3): 361-369. doi:10.1590 / 1806-9282.65.3.361

Traducción: Fabio Andrés Morales Clavijo

