

USO DE CANNABINOIDES EN TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL

Q.F. Karla Giovanna Ríos León
Subdirección de Medicina Complementaria
Centro Nacional de Investigación Social e Interculturalidad en Salud

I. INTRODUCCIÓN

El Trastorno de Ansiedad Social (SAD), es caracterizado como un miedo persistente y acusado a las situaciones sociales, debido a la pobre valoración que tiene sobre sí mismo y el temor de ser evaluado por el otro, resultando en una constante evitación que consolida la ansiedad en una firme posición de no exponerse a situaciones sociales displacenteras(1); también se le define como una condición psiquiátrica crónica e incapacitante, con una alta prevalencia y significancia clínica, por lo que es necesario un reconocimiento temprano y un tratamiento eficaz(2,3).

Los tratamientos actuales enfatizan el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), monoamino oxidasa (IMAO), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa A (RIMA), benzodiazepinas y anticonvulsivos con análogos del ácido gamma-amino butírico (GABA) como primera opción (4); sin embargo nuevos estudios plantean el uso de psilocibina para proporcionar beneficios terapéuticos a los pacientes con SAD que no remiten después de la terapia convencional(5), además se plantea el uso de cannabinoides.

II. METODOLOGÍA

2.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en la base de datos Cochrane y en Pubmed, tomando en cuenta lo siguiente: población, intervención, comparador, desenlace y diseño orientadas a encontrarla en el título o resumen. La pregunta PICO Cochrane fue: ¿Cuáles son los efectos de los cannabinoides, en adultos con trastorno de ansiedad social? La población fue definida como las personas adultas con trastorno de ansiedad social, la intervención: “cannabinoides”, el comparador es el placebo, el desenlace “efectos”.

Se realizó la búsqueda en la “Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas” (<https://www.cochranelibrary.com>), Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>), adicionalmente se realizó una búsqueda manual en Google Scholar y en el registro de ensayos clínicos de U.S.

National Library of Medicine: <https://clinicaltrials.gov>. Se estableció la búsqueda desde enero del 2018 hasta abril del 2023.

Se encontraron dos revisiones sistemáticas, un ensayo clínico finalizado y tres ensayos clínicos en desarrollo.

2.2 Términos de búsqueda

La búsqueda incluyó términos : “*cannabinoids*”, “*sociophobia*”, “*anxiety*” utilizando truncadores y operadores booleanos, acorde a cada una de la base de datos elegida.

2.3 Criterios de elegibilidad y evaluación

Se incluyeron los estudios en el siguiente orden: revisiones sistemáticas (RS) con y sin metaanálisis (MA), ensayos clínicos, que hayan respondido la pregunta PICO de interés del presente documento, el idioma se restringió al inglés y español.

III. RESULTADOS

3.1 Revisiones sistemáticas

a) Evidence for Use of Cannabinoids in Mood Disorders, Anxiety Disorders, and PTSD: A Systematic Review-2021(6)

Esta revisión sistemática consideró todos los estudios que informaron ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados que incluyeron seres humanos con dosis específicas de cannabis de toda la planta o de CBD, THC o ambos compuestos en comparación con placebo, en total se incluyeron 8 estudios con participantes con diagnóstico formal de trastornos clínicos (ansiedad, estado de ánimo o trastorno de estrés pos traumático) evaluados por cualquier versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM) (DSM-I a DSM-5).

De los cinco ensayos clínicos sobre trastornos de ansiedad, tres estudiaron como condición clínica el trastorno de ansiedad social: Bergamaschi et al, el 2011 examinó el papel de la administración de una dosis única de CBD 600 mg vs placebo (N=24), con los siguientes resultados, las puntuaciones medias de la escala Visual Analógica del Estado de Ánimo (VAMS) empeoraron menos con CBD frente a placebo (21 frente a 37 puntos); mientras que Crippa et al, el 2011 estudió dosis única de 400 mg vs placebo (N=28), resultando que la disminución de la VASM media empeoró menos con CBD que

con placebo, CBD vs placebo (48.367.7 a 30.867.7 vs 46.967.6 a 42.1610.3), Masataka el 2019, examinó el papel de la dosificación diaria de CBD durante 4 semanas (300 mg/día vs placebo), el estudio mostró la disminución de la ansiedad, la puntuación media mejoró más con CBD frente a placebo (24.462.7 a 19.162.1 frente a 23.562. a 23.362.9).

En ningún caso, se evaluaron los efectos adversos.

Los ensayos clínicos incluidos fueron pequeños y limitados, respecto al suministro de una sola dosis y del tiempo evaluado, además la mayoría de los estudios revisados estuvieron en desarrollo, reclutaron poblaciones clínicas relevantes pero usaron solo un período de tratamiento corto para obtener una señal de eficacia y seguridad. En suma, esta revisión proporciona datos limitados acerca de los efectos del cannabis en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y trastorno de estrés postraumático.

b) Systematic literature review of human studies assessing the efficacy of cannabidiol for social anxiety-2022(7)

Se incluyeron siete estudios, de los cuales 4 examinaron los efectos del CBD sobre la ansiedad social inducida experimentalmente entre voluntarios sanos y 3 estudios que evaluaron el impacto del CBD en la ansiedad social en participantes con síntomas de ansiedad social.

Se evaluaron dos resultados:

Efectos de la administración de CBD sobre la ansiedad social inducida experimentalmente en voluntarios sanos (para lo cual se realizó la prueba simulada de hablar en público- SPS)

Zuardi et al en 1993, evaluaron cuatro grupos independientes de 10 sujetos, los cuales recibieron bajo un diseño doble ciego, placebo o uno de los siguientes fármacos: CBD (300 mg), diazepam (10 mg) o ipsapirona (5 mg), utilizando la VAMS 120 minutos después, se determinó 300 mg de cannabinoides reducen la ansiedad después de SPS (N=40)

El año 2017, Zuardi et al, evaluaron 3 dosis de CBD, 100, 300 y 900 mg vs 1 mg de clonazepam, la medición se realizó 160 minutos después de la prueba SPS, la VAMS determinó que 300 mg de CBD reducen la ansiedad después de SPS (N=59)

Arndt y de Wit, el año 2017, usaron un diseño doble ciego, controlado con placebo, en el que participantes dentro de 4 grupos consumieron CBD oral (300, 600 y 900 mg) o placebo antes de completar varias tareas conductuales seleccionadas para evaluar reactividad a los estímulos negativos, 160 minutos después de la prueba SPS, se determinó que CBD no reduce la ansiedad. (N=38)

Linares et al, el 2019, utilizó un diseño doble ciego, controlado con placebo, en el que suministró CBD oral en dosis de 150 mg (n=15), 300 mg (n=15), 600 mg (n=12) o placebo (n=15) en un grupo doble. Durante el SPST, se obtuvieron calificaciones subjetivas en la escala análoga visual del estado de ánimo (VAMS) y medidas fisiológicas (presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca) en seis puntos de tiempo diferentes), después de 90 minutos, mediante la escala VAMS, se determinó que 300 mg de CBD reducen la ansiedad durante SPS (N=57)

Efectos de la administración de CBD sobre los síntomas de ansiedad social en pacientes con desorden de ansiedad social.

Se incluyeron 3 estudios de la revisión sistemática anteriormente descrita: *Evidence for Use of Cannabinoids in Mood Disorders, Anxiety Disorders, and PTSD: A Systematic Review (6)*, por este motivo sólo se mencio

Bergamaschi et al, el año 2011, en un diseño aleatorizado doble ciego, comparó los efectos de una prueba de simulación de hablar en público (SPST) en dos grupos, un control sano (HC) y pacientes con trastorno de ansiedad social sin tratamiento previo. Se aleatorizaron 24 participantes para recibir dosis única de CBD (600 mg; n=12) o placebo (placebo; n=12) 1 h y media antes de la prueba, con los siguientes resultados, las puntuaciones medias de la VAMS empeoraron menos con CBD frente a placebo (21 frente a 37 puntos)

Crippa et al, el 2011, en un procedimiento doble ciego y de dos brazos, proporcionó a 28 sujetos del grupo experimental (N=14) y control (N=14), respectivamente, una dosis oral de CBD (400 mg) o placebo, resultando que la disminución de la VAMS empeoró menos con CBD que con placebo, CBD vs placebo (48.367.7 a 30.867.7 vs 46.967.6 a 42.1610.3),

Masataka el 2019, examinó en un estudio doble ciego a 37 participantes de 18-19 años con trastorno de ansiedad social y trastorno de personalidad por evitación (TAE), la dosificación diaria para el grupo experimental (N=17) CBD fue de 300 mg de aceite

esencial de cannabis, durante 4 semanas y 300 mg de placebo para el grupo control. Los síntomas del TAE se midieron al principio y al final del período de tratamiento utilizando el Cuestionario de Evaluación del Miedo a la Negación y la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz, el CBD disminuyó significativamente la ansiedad medida por ambas escalas. El estudio mostró la disminución de la ansiedad, la puntuación media mejoró más con CBD frente a placebo (24.462.7 a 19.162.1 frente a 23.562. a 23.362.9).

Se respalda la eficacia potencial del CBD para la ansiedad social. Los datos existentes sugieren que la administración aguda de CBD atenúa significativamente la ansiedad social, sin sedación significativa ni deterioro cognitivo. Sin embargo, se necesita investigación adicional para determinar la dosis óptima entre las personas con SAD, evaluar el curso temporal de los efectos agudos del CBD, examinar la eficacia y el perfil de efectos secundarios de la administración crónica de CBD, evaluar las diferencias sexuales en el uso de CBD para la ansiedad social, así como investigar los mecanismos de acción del CBD.

3.2 Ensayos clínicos

a) Cannabidiol enhancement of exposure therapy in treatment refractory patients with social anxiety disorder and panic disorder with agoraphobia: a randomised controlled trial -2022(8)

Es un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo, a dosis fija. Participaron tres centros de salud mental, bajo los siguientes criterios de inclusión, pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico primario de trastorno de ansiedad social o trastorno de pánico con agorafobia según criterios de la DSM- IV, excluyéndose pacientes con trastornos psiquiátricos comórbidos, es decir, depresión mayor grave actual (BDI > 40) o trastorno bipolar, psicosis, dependencia de alcohol y drogas, pacientes medicados con antipsicóticos, benzodiazepinas, antidepresivos serotoninérgicos, además de embarazo y lactancia. Se realizaron ocho sesiones de exposición in vivo asistidas por terapeutas (semanales, ambulatorias), las cuales se complementaron con 300 mg de CBD por vía oral (n = 39) o placebo (n = 41). El resultado primario comprendió la medición del Fear Questionnaire (FQ), que mide el nivel de evitación como resultado del trastorno de ansiedad, el FQ se evaluó al inicio, a la mitad y después del tratamiento, ya los 3 y 6 meses de seguimiento.

La medida de resultado secundaria más importante fue la gravedad general de la ansiedad, medida por el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI). El criterio principal de valoración de este estudio fue el cambio clínico hasta el postratamiento (en la evaluación T2) medido con el FQ. Los terapeutas preguntaron a sus pacientes en cada sesión de tratamiento (S0 a S8) si había ocurrido algún efecto negativo que pudiera estar relacionado con la medicación del estudio. Además, se recopilaron los informes espontáneos de eventos adversos de los pacientes. No se encontraron diferencias en el resultado del tratamiento a lo largo del tiempo entre el CBD y el placebo en las puntuaciones FQ, ni entre ($\beta = 0,32$, IC del 95 % [-0,60; 1,25]) ni dentro de los grupos de diagnóstico ($\beta = -0,11$, IC del 95 % [-1,62; 1,40]). Se reportaron los siguientes eventos adversos, clasificados como no relacionados: sudoración aislada, sofocos, náuseas, visión borrosa y mal sabor de boca, mareos, gripe y ataques de gota, cansancio recurrente, somnolencia, dolores de cabeza, sensación de flujo sanguíneo fuerte, además se presentó un paciente con pensamientos suicidas en el grupo control. La proporción fue de 2:3, para el CBD: placebo, de un total de 10 eventos adversos (10,3% vs 15,4%).

Este ensayo clínico, utilizó el CBD como terapia complementaria en los trastornos de ansiedad, el CBD no mejoró el resultado del tratamiento. Los ensayos clínicos futuros pueden investigar diferentes regímenes de dosificación.

3.3 Ensayos clínicos en desarrollo

Cannabidiol (CBD) for the Treatment of Social Anxiety Disorder-2022(9)

Se trata de un estudio clínico de fase 2, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, aleatorizado, diseñado para comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de 2 niveles de dosis de CBD y un placebo equivalente para el tratamiento de sujetos con trastorno de ansiedad social. Es un estudio de 225 participantes en tres brazos, dos experimentales y uno control: cannabidiol (CBD) solución oral 300 mg/día, cannabidiol (CBD) solución oral 600 mg/día y placebo solución oral. Se tiene como fecha estimada de finalización en septiembre de 2023.

Investigating the Effects of Cannabidiol on Social Anxiety Disorder-2022(10)

Se trata de un estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, se llevará a cabo principalmente en el Instituto de Tecnología de Massachusetts con apoyo clínico y de investigación del Hospital General de

Massachusetts. Este estudio aleatorizará 50 participantes en dos brazos: Cannabidiol 300 mg (3mL Epidiolex), en una sola dosis y placebo (3 ml de aceite de semilla de sésamo), en dosis única. Se tiene como fecha estimada de finalización en mayo de 2025.

Cannabidiol as a Treatment for Social Anxiety Disorder (R61)-2022(11)

Es un ensayo controlado aleatorizado doble ciego de 3 semanas de duración, se compararán dos dosis de una formulación oral de CBD derivada del cáñamo (legal) adecuada con biodisponibilidad mejorada contra un placebo. Sesenta participantes serán aleatorizados en tres grupos (n = 20 cada grupo): 1) CBD 800 mg (400 mg dos veces al día), 2) CBD 400 mg (200 mg dos veces al día) o 3) Placebo, dos veces al día durante tres semanas. Se tiene como fecha estimada de finalización el 30 de mayo de 2024.

IV. CONCLUSIÓN

Los estudios analizados, sugieren que el uso de los cannabinoides en trastorno de ansiedad social impresiona tener un perfil de eficacia y seguridad aceptable; sin embargo deben realizarse más estudios clínicos con poder estadístico suficiente para determinar qué afecciones relacionadas con la ansiedad podría manejarse con cannabinoides específicos; es decir para un tratamiento personalizado.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponce-Alencastro JA, Arredondo-Aldana K, Mera-Posligua MJ. Ansiedad social: Intervención desde la terapia de aceptación y compromiso a propósito de un caso. Rev Científica Arbitr En Investig Salud GESTAR ISSN 2737-6273. 2021;4(8 Ed. esp.):104-29.
2. Olivares-Olivares PJ, Maciá D, Chittó Gauer GJ, Olivares J, Amorós M. ¿Trastorno de personalidad por evitación o fobia social generalizada?: un estudio piloto con población adolescente española. Liberabit. 2014;20(2):219-28.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013. p. 202-8.

4. Williams T, McCaul M, Schwarzer G, Cipriani A, Stein DJ, Ipser J. Pharmacological treatments for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Neuropsychiatr.* 2020;32(4):169-76.
5. Kisely S, Connor M, Somogyi AA, Siskind D. A systematic literature review and meta-analysis of the effect of psilocybin and methylenedioxymethamphetamine on mental, behavioural or developmental disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2023;57(3):362-78.
6. Evidence for Use of Cannabinoids in Mood Disorders, Anxiety Disorders, and PTSD: A Systematic Review [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://ps.psychiatryonline.org/doi/epdf/10.1176/appi.ps.202000189>
7. Fliegel DK, Lichenstein SD. Systematic literature review of human studies assessing the efficacy of cannabidiol for social anxiety. *Psychiatry Res Commun.* 2022;2(4):100074.
8. Kwee CM, Baas JM, van der Flier FE, Groenink L, Duits P, Eikelenboom M, et al. Cannabidiol enhancement of exposure therapy in treatment refractory patients with social anxiety disorder and panic disorder with agoraphobia: A randomised controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2022;59:58-67.
9. EmpowerPharm Inc. A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled Study, Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Cannabidiol Oral Solution in Subjects With Social Anxiety Disorder [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 abr [citado 25 de mayo de 2023]. Report No.: NCT05600114. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05600114>
10. Massachusetts Institute of Technology. Investigating the Effects of Cannabidiol on Social Anxiety Disorder [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 mar [citado 25 de mayo de 2023]. Report No.: NCT05649059. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05649059>
11. NYU Langone Health. Randomized Placebo-controlled Trial to Determine the Biological Signature of Cannabidiol as a Treatment for Social Anxiety Disorder (R61) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 feb [citado 25 de mayo de 2023]. Report No.: NCT05571592. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05571592>

1. A hunger for hunger: A review of palliative therapies for cancer-associated anorexia - PMC [Internet]. [citado 7 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6252156/>
2. Anorexia and the Cancer Patient - ScienceDirect [Internet]. [citado 7 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561619300853?via%3Dihub>
3. Zhang F, Shen A, Jin Y, Qiang W. The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):236.
4. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Bruera E, del Fabbro E, Dixon S, et al. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(21):2438-53.
5. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:89-97.
6. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol.* 2002;20:567-573.
7. Strasser, F, Luftner, D, Possinger, K, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled. *J Clin Oncol.* 2008;24:3394.
8. Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, et al. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;40:695-700.
9. Advani SM, Advani PG, VonVille HM, et al: Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: A systematic review of clinical trials. *BMC Cancer* 18:1174, 2018.
10. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, et al: Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *Journal Clinical Oncology.* 23:8500-8511, 2005.

11. Cannabinoid use for appetite stimulation and weight gain in cancer care: Does recent evidence support an update of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism clinical guidelines? [Internet]. Epistemonikos. [citado 8 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/30207bda83aaff8cb8f6fc92378849ac1e868d69>
12. Farokhnia M, McDiarmid GR, Newmeyer MN, Munjal V, Abulseoud OA, Huestis MA, et al. Effects of oral, smoked, and vaporized cannabis on endocrine pathways related to appetite and metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled, human laboratory study. *Transl Psychiatry*. 2020;10:71.
13. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial | SpringerLink [Internet]. [citado 8 de junio de 2023]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-018-4154-9>
14. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of Orally Administered Cannabis Extract and Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Treating Patients With Cancer-Related Anorexia-Cachexia Syndrome: A Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial From the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3394-400.

Anexo 1. Estrategia de búsqueda Cochrane Library

BASE DE DATOS	Cochrane Library		RESULTADO
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [cannabinoids] explode all trees	2
	#3	MeSH descriptor: [anxiety] explode all trees	
	#4	#1 AND#2 Limits: Cochrane Review and Cochrane Protocol with Publication Year from 2018 to 2023, in Trials	

Anexo 2. Estrategia de búsqueda en PubMed

BASE DE DATOS	PUBMED		RESULTADO
Estrategia	#1	"cannabinoids"[MeSH Terms] OR "cannab*" [Title/Abstract]	3947
	#2	"social phobia"[MeSH Terms] OR "social anxiety disorder*" [Title/Abstract] OR "social phobia" [Title/Abstract]	261
	#3	((Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR MetaAnalys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab]))	2795721
	#4	#1AND#2AND#3 (((("social phobia"[MeSH Terms] OR "social anxiety disorder*" [Title/Abstract] OR "social phobia" [Title/Abstract]) AND "last 5 years" [PDat])) AND ("cannabinoids"[MeSH Terms] OR "cannab*" [Title/Abstract])) AND (((Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR MetaAnalys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab]))	1

--	--	--	--

Anexo 3. Estrategia de búsqueda en Epistemonikos

(title:(social anxiety disorder) OR abstract:(Phobia social) and cannabinoids(title)) filter last 5years, systematic reviews	12
---	----