

Sarah Vignoto Vry

**EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA ASSOCIAÇÃO DE
CANABIDIOL E TETRAHIDROCANABINOL NA ANSIEDADE,
NA DEPRESSÃO E NA ESQUIZOFRENIA**

Dissertação submetida ao Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina, para a obtenção do grau de mestre em Farmacologia.
Orientador: Prof. Dr. Leandro José Bertoglio

Florianópolis
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Vry, Sarah Cristina Vignoto

Evidências Científicas da Associação de Canabidiol e Tetrahydrocannabinol na Ansiedade, na Depressão e na Esquizofrenia/ Sarah Cristina Vignoto Vry; orientador, Leandro José Bertoglio. Florianópolis, 2019.

112 p.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia.

Inclui referências.

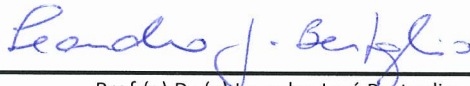
1. Mestrado Profissional em Farmacologia. 2. *Cannabis sativa*. 3. canabidiol. 4.tetrahydrocannabinol. 5. Doenças psiquiátricas. I. Bertoglio, Leandro José. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia. III. Título.

“Evidências científicas da associação de canabidiol e tetrahydrocannabinol na ansiedade, depressão e esquizofrenia”

Por

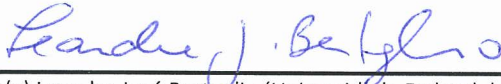
Sarah Cristina Vignoto Vry

Dissertação julgada e aprovada em sua forma final pelos membros titulares da Banca Examinadora (003/2019/PPGMFMC) do Programa de Pós-Graduação em Mestrado Profissional em Farmacologia - UFSC.



Prof.(a) Dr.(a) Leandro José Bertoglio
Coordenador(a) do Programa de Pós-Graduação em Mestrado Profissional em Farmacologia

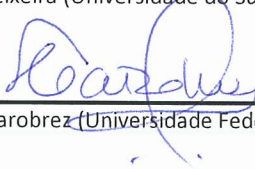
Banca examinadora:



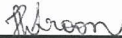
Dr.(a) Leandro José Bertoglio (Universidade Federal de Santa Catarina)
Orientador(a)



Dr.(a) Karina Valerim Teixeira (Universidade do Sul de Santa Catarina)



Dr.(a) Antônio de Pádua Carobrez (Universidade Federal de Santa Catarina)



Dr.(a) Juliana Amorim Vieira Kroon (Universidade Federal de Santa Catarina)

Florianópolis, 21 de fevereiro de 2019.

Dedico esta Dissertação de Mestrado com todo o meu amor e gratidão ao meu esposo Leonardo Furquim Vry pelo incentivo irrestrito, encorajamento e paciência - essenciais para o alcance dessa conquista.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primordialmente a Deus pelo dom da vida, pelas graças alcançadas quando muitas vezes pensei em desistir; pela proteção nas inúmeras viagens realizadas, várias delas também como condutora, e por ter permitido que eu chegasse até esta etapa final do curso, possibilitando-me sonhar com as novas que virão.

Agradeço especialmente ao professor Dr. Leandro José Bertoglio, pela orientação e acompanhamento, por não ter desistido de mim mesmo diante de todas as minhas dificuldades. Pela paciência, serenidade, por ter sido o meu maior exemplo de humildade, competência e referência dentro da Instituição.

Sou grata ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia pela oportunidade de cursar o mestrado profissional e também conciliar os estudos com a profissão. Aos professores que compartilharam seus saberes de forma aprofundada e dinâmica. Ressalto especialmente os professores Beth e Pádua que despertavam em mim a cada aula, a alegria pelo aprender de forma bem-humorada, reflexiva e participativa. Aos professores Jamil e Daniel pelo brilho que via em seus olhos pelo ensinar, conversar e motivar seus alunos, além de todo conhecimento compartilhado.

À minha turma de Mestrado Profissional em Farmacologia pela parceria, conversas, trabalhos em grupo, caronas. Em especial à Alice, Diângele e Greice que me acolheram nos momentos difíceis e foram também combustível de perseverança no curso, e à Fabi pelas tantas viagens juntas!

Aos meus colegas de trabalho e chefias do momento, que fizeram de todo o possível para que eu conseguisse ir às aulas e realizar as atividades do curso, destaco sobretudo, as gestoras Margareth e Daniele pelo apoio, assim como vários gerentes e colaboradores também da empresa Clamed Farmácias, que me motivaram a seguir adiante nos estudos pelo apreço em estudar e principalmente em compartilhar os conhecimentos aprendidos.

Ao meu esposo Leonardo por ter sido o meu ombro amigo, meu maior incentivador a lutar pelos meus objetivos profissionais e pessoais.

À minha família pelas orações.

A todos, o meu sincero agradecimento.

“Desistir? Eu já pensei seriamente nisso, mas nunca me levei realmente a sério; é que tem mais chão nos meus olhos do que o cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos, do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça.” (Cora Coralina)

RESUMO

INTRODUÇÃO: O uso mais popular da maconha (Cannabis) é o recreativo, na qual se dá preferência por variedades que contêm proporcionalmente cada vez mais Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) do que canabidiol (CBD). A análise científica do potencial terapêutico da maconha está em curso, sendo o CBD e o THC os mais avaliados de forma isolada e combinada. Um aspecto a ser esclarecido é qual seria a proporção mais eficaz destes dois constituintes para atenuar sintomas psiquiátricos. A hipótese de trabalho é que seria necessário ter CBD em concentração igual ou maior do que a do THC para fins medicinais. **OBJETIVO:** Analisar os efeitos da combinação de CBD e THC sobre respostas associadas com a ansiedade, depressão e/ou esquizofrenia em animais de laboratório e humanos. **METODOLOGIA:** Um levantamento na base de dados PubMed® dos estudos experimentais que testaram a combinação de CBD e THC nas condições supracitadas foi realizado. **RESULTADOS:** Dos trabalhos localizados na base de dados, 19 atenderam aos critérios de inclusão. A proporção de CBD:THC eficaz mais testada, foi a de 1:1 para a ansiedade, depressão e esquizofrenia, embora haja relatos de efeitos significativos com o uso de uma proporção bem variável, de 1:10 a 60:1. A maioria dos estudos sobre a ansiedade foi realizada em ratos e camundongos machos. Já os estudos sobre depressão e esquizofrenia foram realizados primariamente em homens e mulheres saudáveis. **DISCUSSÃO e CONCLUSÕES:** Há evidências científicas pré-clínicas de que o CBD é capaz de atenuar respostas relacionadas à ansiedade, depressão e esquizofrenia induzidas pelo THC em animais de laboratório e humanos. As bases farmacológicas e neurobiológicas dessa ação estão sendo esclarecidas. As informações preliminares sugerem um panorama bem complexo. A proporção de CBD:THC com possível utilidade terapêutica parece ser oposta àquela usada com finalidade recreativa, ou seja, uma que contem CBD em concentração igual ou maior do que a do THC.

Palavras-chave: Cannabis. Canabidiol. Tetrahydrocannabinol. Sativex® e maconha.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The most popular use of marijuana (cannabis) is recreational, in which the preference is given to varieties that contain proportionately more Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) than cannabidiol (CBD). Scientific analysis of the therapeutic potential of marijuana is ongoing, with CBD and THC being the most evaluated compounds in either isolation or combination. One aspect to be clarified is what would be the most effective proportion of these two constituents to attenuate symptoms of psychiatric disorders. The working hypothesis of the present study was that it would be necessary to have CBD at a concentration equal to, or greater than, THC for therapeutic purposes. **OBJECTIVE:** To analyze the effects of the combination of CBD and THC on responses associated with anxiety, depression, and/or schizophrenia in laboratory animals and humans. **METHODS:** A survey of the PubMed® database of experimental studies that tested the combination of CBD and THC under the above conditions was performed. **RESULTS:** Of the works located in the database, 19 met the inclusion criteria. The most effective ratio of CBD:THC tested was 1:1 for anxiety, depression and schizophrenia, although there are reports of significant effects using a wide ratio, from 1:10 to 60:1. Most studies on anxiety were performed on male rats and mice. Studies on depression and schizophrenia were conducted primarily in healthy men and women. **DISCUSSION and CONCLUSIONS:** There is preclinical scientific evidence that CBD is able to attenuate certain responses related to THC-induced anxiety, depression, and schizophrenia in the laboratory and human animals. The pharmacological and neurobiological bases of this action are currently under investigation. Preliminary information suggests a very complex picture. The proportion of CBD:THC with potential therapeutic utility seems to be opposite to that used for recreational purposes, that is, that one containing equal or more CBD than THC.

Keywords: Cannabis sativa. Cannabidiol. Tetrahydrocannabinol. Sativex® and marijuana.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fitocanabinoides disponíveis para o uso medicinal	40
Tabela 2 - Canabinoides sintéticos disponíveis para uso medicinal.....	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Proporção e variação média de CBD e THC de amostras de Cannabis confiscadas pelo DEA entre 1995 e 2014.....	31
Quadro 2 - Palavras-chave usadas na base de dados PubMed®	55
Quadro 3 - Relação dos artigos científicos encontrados na base de dados PubMed® que associaram CBD com THC em respostas de ansiedade em humanos.....	60
Quadro 4 - Relação dos artigos científicos encontrados na base de dados PubMed® que associaram CBD com THC em respostas de ansiedade em animais de laboratório.....	61
Quadro 5 - Artigo científico encontrado na base de dados PubMed® que associou CBD com THC em respostas de depressão em humanos	61
Quadro 6 - Relação dos artigos científicos encontrados na base de dados PubMed® que associaram CBD com THC em respostas de esquizofrenia em humanos	62
Quadro 7 - Relação dos artigos científicos encontrados na base de dados PubMed® que associaram CBD com THC em respostas de esquizofrenia em animais de laboratório.....	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <i>Cannabis sativa</i> , destaque para as inflorescências e folhas, onde se concentram a maioria dos pelos/ tricomas/ glândulas de resina: local de síntese dos fitocanabinoides.....	28
Figura 2 - Relação da concentração média de CBD para THC em espécimes apreendidas no DEA por ano, 1995 – 2014.	32
Figura 3 - Relação da concentração média de THC para CBD em espécimes apreendidas no DEA por ano, 1995 – 2014.	32
Figura 4 - Representação esquemática das vias de síntese e degradação da AEA e 2-AG.	38
Figura 5 - Desenho esquemático da via de biossíntese dos principais canabinoides.....	41
Figura 6 - Principais alvos moleculares do canabidiol.	43
Figura 7 - Processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- Δ^9 -THC - delta-9-tetra-hidrocanabinol
2-AG 2- araquidonoil glicerol
AEA - Araquidonoil etanolamida anandamida
AMPC - Monofosfato cíclico de adenosina
ATP - Trifosfato de adenosina
CB₁ - Receptores canabinoides do tipo 1
CB₂ - Receptores canabinoides do tipo 2
CBC - Canabicromêno
CBD - Canabidiol
CBN - Canabinol
CBND - Canabinodiol
CPF - Córtex Pré Frontal
CFM - Conselho Federal de Medicina
CYP - Família de enzimas do citocromo P450
DEA - *Drug Enforcement Administration*
DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECR - Ensaio Clínico Randomizado
FAAH - Enzima amida hidrolase de ácido graxo
GIRK - Canal de potássio sensível à proteína G; do inglês: G Protein-sensitive inward rectifying potassium channels
GPCR - Receptor acoplado a proteína G
MAGL - Enzima lipase monoacilglicerol
MAPK - Proteína-quinase ativada por mitógenos
NAPE - N-acil-fosfatidiletanolamina
NAT - Enzima N-aciltransferase
PKA - Proteína quinase A
SEC - Sistema Endocanabinoide
SCE - Sistema Canabinoide Endógeno
SNC - Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	25
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	27
2.1 CANNABIS SATIVA	27
2.2 SISTEMA ENDOCANABINOIDE	34
2.1.1 Receptores Canabinoides	35
2.2.2 Enzimas Relacionadas ao Sistema Endocanabinoide	37
2.3 CANABINOIDES EXÓGENOS	38
2.3.1 Fitocannabinoides	39
2.3.2 Canabinoides Sintéticos	46
2.4 TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS AVALIADOS NESSE ESTUDO: ANSIEDADE, DEPRESSÃO E ESQUIZOFRENIA	47
2.4.1 Ansiedade	49
2.4.2 Depressão	50
2.4.3 Esquizofrenia	51
3 OBJETIVOS	53
3.1 OBJETIVO GERAL.....	53
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	53
4 METODOLOGIA	55
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO ESPECÍFICA DE CADA TEMA ESTUDADO	59
5.1 DESCRIÇÃO E DISCUSSÃO DOS EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DE CBD COM THC NA ANSIEDADE.....	63
5.1.1 Humanos	63
5.1.2 Animais	66
5.1.3 Discussão dos efeitos canabinoides para a ansiedade	71
5.2 DESCRIÇÃO E DISCUSSÃO DOS EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DE CBD COM THC NA DEPRESSÃO.....	71
5.2.1 Humanos	71
5.2.2 Discussão dos efeitos canabinoides para a depressão	72
5.3 DESCRIÇÃO E DISCUSSÃO DOS EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DE CBD COM THC NA ESQUIZOFRENIA/PSICOSE	74
5.3.1 Discussão dos efeitos canabinoides para a esquizofrenia	78

6 DISCUSSÃO GERAL	81
7 CONCLUSÃO	85
7.1 DIREÇÕES FUTURAS	85
REFERÊNCIAS.....	87
APÊNDICE A – Referência complementar dos principais testes e modelos levantados	110

1 INTRODUÇÃO

A Cannabis é uma planta utilizada há milhares de anos com diferentes finalidades, destacando-se o uso medicinal (ELSOHLY; SLADE, 2005; ELSOHL Y et al., 2016). É composta por uma mistura complexa de 546 elementos distintos, sendo 113 deles correspondentes aos fitocanabinoides – constituintes exclusivos da planta (ALLSOP et al., 2014; ELSOHL Y et al., 2016).

Os canabinoides são estruturas terpenofenólicas altamente lipofílicas, com 21 átomos de carbono; os de maior destaque na pesquisa clínica são o THC (Δ^9 -tetrahydrocannabinol) e o CBD (canabidiol) por suas propriedades medicinais e recreacionais. O THC é o principal componente psicoativo da planta (ELSOHLY; SLADE, 2005; RADWAN et al., 2008), é considerado o responsável pela potência e pelas principais variações da Cannabis ao longo dos anos (ELSOHLY et al., 2016). Já o CBD, é o segundo fitocanabinoide mais relevante, sendo desprovido de efeitos psicomiméticos (TODD; ARNOLD, 2015).

A investigação do potencial terapêutico da Cannabis iniciou-se de fato após a descoberta do THC em 1964, e as pesquisas que se sucederam privilegiaram os canabinoides isolados, sendo então, o CBD ou o THC administrados *in vivo* ou *in vitro*. Somente em 2005 foi lançado o Sativex® medicamento composto por CBD e THC em proporções similares, indicado para espasticidade em pacientes com esclerose múltipla. Dessa maneira, tem se questionado cada vez mais as possibilidades terapêuticas decorrentes da associação entre CBD e THC expandindo suas ações também para outros tipos de doenças, tais como as patologias neurológicas e psiquiátricas - destas, este trabalho destaca a ansiedade, a depressão e a esquizofrenia devido à elevada morbidade e recorrente ineficácia dos tratamentos convencionais (CAMPOS et al., 2016; MECHOULAM et al., 2007). Então, tem sido proposta como estratégia clínica, a associação entre o CBD e o THC com o intuito de maximizar os efeitos terapêuticos do CBD e minimizar os efeitos indesejáveis do THC (TODD; ARNOLD, 2015).

Uma temática dentro deste assunto é sobre as proporções dos canabinoides indicadas à cada tipo de patologia pesquisada, sendo então, consideradas eficazes quando conseguem atenuar os principais sintomas descritos. Nesse sentido, as proporções entre os fitocanabinoides parecem contrastar entre o uso medicinal e o recreativo. Enquanto tem se dado preferência por variedades de Cannabis com maiores proporções de THC para uso recreacional, ao

uso medicinal tem se optado por aquelas com proporções mais equilibradas de THC e CBD (ALLSOP et al., 2014; ROBSON, 2014).

Os mecanismos de interação funcional entre o CBD e o THC são complexos e ainda não completamente esclarecidos. Enquanto o THC age como agonista parcial do receptor canabinoide do tipo 1 (CB₁R), o CBD induz vários efeitos opostos aos do THC (BOGGS et al., 2016), inclusive por meio de mecanismos não-CB₁R (MCPARTLAND et al., 2015).

Nesta dissertação, levantaremos e analisaremos os resultados de estudos experimentais *in vivo* que testaram os efeitos da combinação de CBD e THC em respostas associadas com ansiedade, depressão e esquizofrenia/psicose em animais de laboratório e humanos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 CANNABIS SATIVA

O uso de *Cannabis sativa* é relatado nas sociedades egípcia, chinesa, assíria e hindu há cerca de 10 mil anos, destacando-se as referências de utilização medicinal na farmacopeia chinesa e nos papiros egípcios. Originária da Ásia Central, essa planta de versatilidade inigualável, se espalhou pelo mundo, sendo ao longo do tempo empregada para fins têxteis, ritualísticos, medicinais, e principalmente recreativos – seu uso mais popular (CARLINI; MECHOULAM; LANDER, 1975; GARRIDO et al., 2016).

No Brasil, a *C. sativa* parece ter chegado junto às caravelas portuguesas que aqui aportaram em 1500; a hipótese mais aceita é a de que sementes da *Cannabis* em posse de escravizados africanos (que já a utilizavam em seus países com finalidades culturais, ritualísticas e recreativas) foram escondidas em bonecos de tecido, e ou nas amarrações de suas vestes. A partir de então, a *Cannabis* passou a ser plantada em nosso território, através dessas sementes, e logo conquistou também os índios (RODRIGUES; CARLINI, 2006; GARRIDO et al., 2016).

A Cannabis é uma planta de ciclo anual, herbácea, dioica, dicotiledônea e que possui 546 compostos diferentes identificados (ELSOHLY et al., 2016), distribuídos em dezoito classes químicas (VOTH; SCHWARTZ, 1997) dentre elas, destacam-se os óleos essenciais, flavonoides, esteroides, enzimas, e os terpenofenois – que são as estruturas conhecidas como fitocanabinoides, sendo exclusivas da Cannabis (ELSOHLY et al., 2016).

Os canabinoides naturais são sintetizados em maiores proporções nas folhas e flores (Figura 1), tendo a máxima síntese nas inflorescências do topo da planta, e menores quantidades no caule e na raiz. Na superfície dos locais de síntese, há uma cobertura de pelos secretores também conhecidos por tricomas, na sua extremidade contém as glândulas resiníferas, onde ocorre a formação dos fitocanabinoides. Curiosamente, espécimes ‘femininas’ são mais resistentes às adversidades climáticas e possuem mais glândulas resiníferas o que garantem maiores proporções de fitocanabinoides do que as ‘masculinas’ (BOGGS et al., 2016; ZHORNITSKY; POTVIN, 2012).

Figura 1 – *Cannabis sativa*, destaque para as inflorescências e folhas, onde se concentram a maioria dos pelos/ tricomas/ glândulas de resina: local de síntese dos fitocanabinoides.



Fonte: Adaptada de Honest Marijuana (2018).

Dentre os principais compostos sintetizados pela Cannabis, o THC e o CBD se destacam por serem os dois fitocanabinoides mais frequentemente associados à potencialidade terapêutica da planta (MECHOULAM, 1973 *apud* LIMA, 2009). Além disso, podem-se listar outros fitocanabinoides abundantes, tais como: o canabinol (CBN), canabicromêno (CBC) e o canabinodiol (CBND) (LIMA, 2009).

A descoberta e a caracterização de tais substâncias foram tardias, se comparada a de outros compostos naturais como a morfina isolada do ópio ainda no século XIX (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010). A natureza altamente lipídica, a ampla variedade dos constituintes canabinoides - aliado ao fato da proibição do cultivo e utilização da planta nos Estados Unidos a partir de 1937, devido à mudança na

Marijuana Tax Act, uma lei que tornou ilegal a posse e a venda de Cannabis nos EUA; o que refletiu em países importantes da indústria farmacêutica, como a Alemanha e a Inglaterra. Tais fatores teriam contribuído grandemente para o relativo atraso das preparações medicinais compostas de Cannabis (FONSECA et al., 2013).

No início da década de 1940, foi isolado o CBD e sua estrutura química foi elucidada na década de 1960 pelo grupo do cientista Raphael Mechoulam em Israel. E, somente em 1964, a molécula do componente psicomimético da *C. sativa*, o THC, foi descoberta por Raphael Mechoulam com o relato da estrutura e síntese parcial de Δ^9 -THC - o principal componente psicoativo da planta (BOW; RIMOLDI, 2016; (GAONI; MECHOULAM, 1964). E a partir de então, surgiu um novo despertar mundial sobre os interesses terapêuticos da Cannabis (CARLINI; MECHOULAM; LANDER, 1975).

Vale mencionar ainda que existem mais de cem espécies de Cannabis, porém atualmente, apenas a *Cannabis sativa*, a *C. indica* e a *C. ruderalis* representam interesse biológico - reconhecidas pela alta taxa de variabilidade, hibridização, introgressão e características panmíticas (GARRIDO; RIBEIRO; MOURA NETO, 2013). Este gênero tem sido alterado incessantemente através de cruzamentos, resultando em híbridos com diferentes níveis do princípio ativo alucinógeno, o THC. Além do mais, o CBD também vindo sofrendo modificações de síntese, em virtude do seu uso medicinal (LEBLHUBER; NEURAUTER; FUCHS, 2003).

Nesse aspecto, a acuracidade das evidências de *C. sativa* se mostra cada vez mais essencial para diversos fins, desde a identificação de variações do gênero, até no auxílio policial ao combate a rotas de tráfico. As angiospermas apresentam polimorfismos no DNA mitocondrial e plastidial quando analisadas suas origens maternas, apresentando uma baixa taxa de mutação nessas regiões, tornando esses haplótipos ideais para obtenção de dados evolutivos e biogeográficos (RIBEIRO et al., 2013). Outra forma de análise é quanto aos teores de THC que mensuram a potência da planta, podendo-se predizer com base no conteúdo de THC da preparação o perfil da Cannabis circulante na sociedade (BOGGS et al., 2016; ELSOHLY et al., 2016; KALANT, 2008).

A Cannabis é a substância de abuso mais amplamente utilizada no mundo; 3,8% da população global a utilizou no ano passado (GOBBI et al., 2019). Nos Estados Unidos, o uso recreativo ocorre principalmente entre o público de 18 a 29 anos de idade; segundo alguns estudos, referem que o consumo que já era de 10,5% entre os

anos 2001 e 2002, dobrou, alcançando 21,2% de 2012 para 2013 (GOBBI et al., 2019).

O departamento antidrogas dos Estados Unidos – DEA (*Drug Enforcement Administration*) examina desde 1995 a concentração de canabinoides (com ênfase particular em THC e CBD) em produtos de Cannabis ilegais apreendidos nas duas últimas décadas (ELSOHLY et al., 2016; KARSCHNER et al., 2011). E com base nos relatórios do DEA, também se pode inferir que a potência do material vegetal canábico ilícito (Quadro 1) aumentou consistentemente ao longo dos anos, passando de aproximadamente 4% em 1995 para aproximadamente 12% em 2014. Por outro lado, o conteúdo de CBD caiu, em média, de aproximadamente 0,28% em 2001 para $\leq 0,15\%$ em 2014, resultando em uma mudança na proporção de CBD:THC que era de 1:14 em 1995 para cerca de 1:80 em 2014 (Quadro 1; ver também Figura 2).

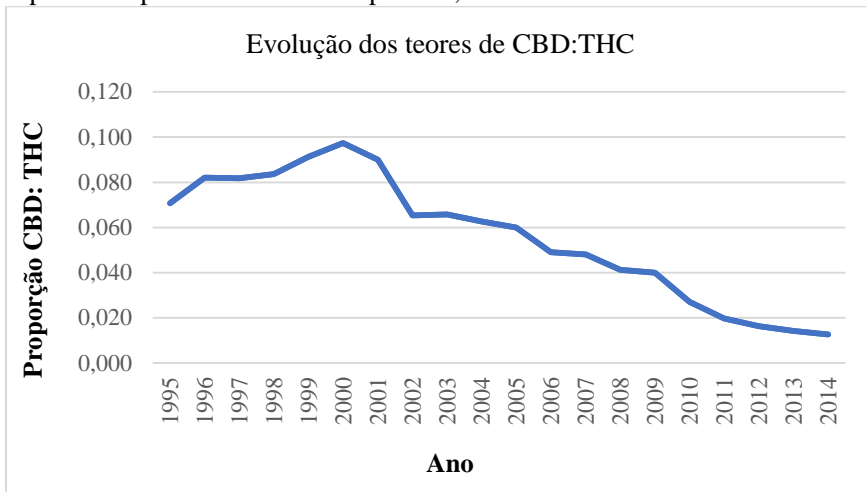
Da mesma forma que há níveis mais altos de THC (e menores de CBD) na Cannabis, o uso recreativo tem aumentado gradualmente, o que pode indicar uma correlação entre esses aspectos. De fato, mais THC induz mais efeitos psicoativos, popularmente conhecidos como o ‘barato’ da maconha (ELSOHLY et al., 2016; KALANT, 2008; SOLOWIJ et al., 2014). E tais alterações da Cannabis representam um grave problema de saúde pública devido ao impacto neuropsicológico que proporcionam tais teores, bem como psicoses, ansiedade, déficits de memória.

Quadro 1 - Proporção e variação média de CBD e THC de amostras de Cannabis confiscadas pelo DEA entre 1995 e 2014.

Ano	N (Amostras)	CBD %	THC %	CBD: THC	THC: CBD
1995	3763	0,28 ± 0,48	3,96 ± 1,82	0,071	14,143
1996	1402	0,37 ± 0,56	4,51 ± 2,26	0,082	12,189
1997	1337	0,41 ± 0,67	5,01 ± 2,72	0,082	12,220
1998	1341	0,41 ± 0,67	4,90 ± 2,96	0,084	11,951
1999	1825	0,42 ± 0,64	4,60 ± 3,42	0,091	10,952
2000	1929	0,52 ± 0,83	5,34 ± 3,51	0,097	10,269
2001	1687	0,55 ± 0,85	6,11 ± 3,72	0,090	11,109
2002	1690	0,47 ± 0,79	7,20 ± 4,79	0,065	15,319
2003	1872	0,47 ± 0,77	7,15 ± 4,66	0,066	15,213
2004	1914	0,51 ± 0,84	8,14 ± 5,29	0,063	15,961
2005	2295	0,48 ± 0,88	8,01 ± 5,02	0,060	16,688
2006	2081	0,43 ± 0,81	8,76 ± 5,66	0,049	20,372
2007	2143	0,46 ± 0,98	9,58 ± 5,47	0,048	20,826
2008	2000	0,41 ± 0,97	9,93 ± 5,41	0,041	24,220
2009	2074	0,39 ± 0,84	9,75 ± 5,49	0,040	25,000
2010	2260	0,28 ± 0,60	10,36 ± 6,25	0,027	37,000
2011	2342	0,22 ± 0,56	11,13 ± 6,57	0,020	50,591
2012	2091	0,20 ± 0,56	12,30 ± 6,89	0,016	61,500
2013	1133	0,17 ± 0,58	12,02 ± 6,23	0,014	70,706
2014	427	0,15 ± 0,40	11,84 ± 6,60	0,013	78,933
	(N) Total: 37606	Variação %: 0,39 ± 0,75	Variação % 7,86 ± 5,57	Proporção média: 0,050	Proporção média: 20,154

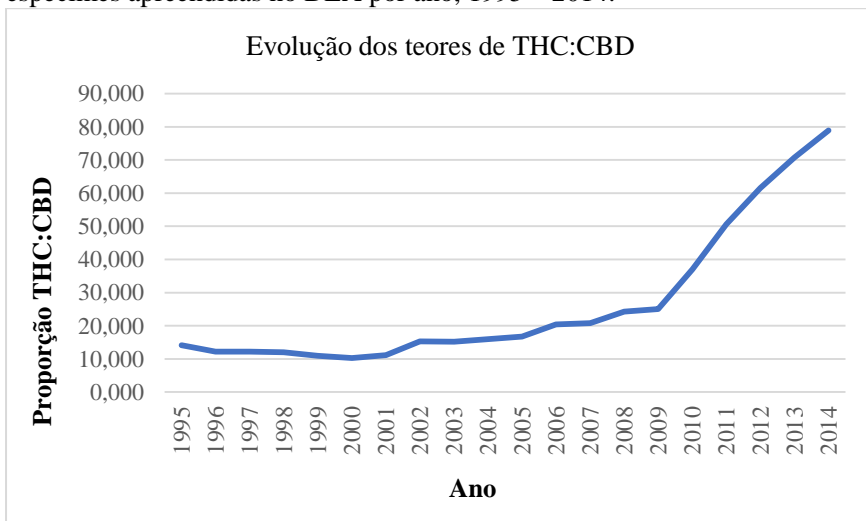
Fonte: adaptado de Elsohly et al. (2016).

Figura 2 - Relação da concentração média de CBD para THC em espécimes apreendidas no DEA por ano, 1995 – 2014.



Fonte: adaptado de Elsohly et al. (2016).

Figura 3 - Relação da concentração média de THC para CBD em espécimes apreendidas no DEA por ano, 1995 – 2014.



Fonte: adaptado de Elsohly et al. (2016).

Como já mencionado, a Figura 2 demonstra a evolução dos teores dos fitocanabinoides CBD e THC com o passar dos anos, indicando que a Cannabis foi sofrendo modificações em sua composição, evidenciando os teores de CBD para THC como foram decaindo. Já a Figura 3 expressa os teores de THC para CBD demonstrando o seu aumento expressivo; THC: CBD de 14:1 em 1995 alcançando proporções de 80:1 em 2014; no entanto, dados de 2017 já demonstraram que a proporção de THC para CBD chegou a 104:1 tendendo a um potencial aumento (CHANDRA et al., 2019). Também foram apresentadas na pesquisa de Chandra et al (2019), novas tendências sobre a potência da cannabis nos EUA e na Europa durante a última década (2008-2017) apontando que de fato a média da concentração de THC aumentou dramaticamente nos últimos 10 anos, de 8,9% em 2008 para 17,1% em 2017. Além disso, o índice médio de THC: CBD também subiu substancialmente de 23 em 2008 para 104 em 2017 (CHANDRA et al., 2019).

Muitas outras curiosidades permeiam o cenário de utilização da Cannabis contrastando o terapêutico e o medicinal, sendo que o principal interesse de estudo são os fitocanabinoides THC e CBD como já mencionado. Além do mais, adiante serão brevemente apresentados os receptores canabinoides, as substâncias endógenas (endocanabinoides) e as principais enzimas envolvidas (PATEL et al., 2017).

Mesmo após milênios de anos de utilização da planta, os pesquisadores questionavam o fato de que pequenas alterações químicas potencializavam o efeito da droga em até 100 vezes e, principalmente, a Cannabis se mostrava improvável de provocar uma overdose letal pelo seu uso. Para suplantar tais paradigmas, alguns compostos derivados do THC foram marcados radioativamente em estudo experimental e, após sua indução, descobriu-se que os mesmos apresentavam tropismo por membranas encefálicas e que sua ligação se dava de forma saturável e estereo-seletiva. Tais indícios sugeriam fortemente a existência de receptores endógenos para a droga e foram estes achados que levaram à descoberta do Sistema Endocanabinoide (SEC): um aparelho fisiológico constituído de receptores e ligantes endógenos, conservado filogeneticamente, responsável por diversos controles relacionados à homeostase neuronal (CASTRO, 2018).

2.2 SISTEMA ENDOCANABINOIDE

O sistema endocanabinoide (SEC) é constituído pelos receptores canabinoides do tipo 1 (CB₁) e tipo 2 (CB₂), pelos endocanabinoides anandamida (AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG) entre outros, pelas enzimas metabolizadoras FAAH (“*fatty acid amide hydrolase*”), MAGL (*monoacylglycerol lipase*), pelo transportador membranar e outros tipos de enzimas (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010). A sinalização por meio do sistema endocanabinoide é retrógrada, ou seja, após a síntese sob demanda, os endocanabinoides atingem a fenda sináptica através de difusão livre para então, se ligarem aos receptores CB₁ pré-sinápticos (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

A modulação da transmissão sináptica se dá através de uma retroalimentação negativa, a fim de evitar excesso de excitação (supressão da excitação induzida pela despolarização nas sinapses glutamatérgicas) ou de inibição (supressão da inibição induzida pela despolarização nas sinapses GABAérgicas). Ainda, a localização pré-sináptica dos receptores CB₁ também permite aos endocanabinoides modularem diretamente outros neurotransmissores, incluindo peptídeos opioides, acetilcolina e serotonina. Assim, ao modular uma gama de funções fisiológicas do organismo humano, não é surpresa que o sistema endocanabinoide também esteja envolvido em várias condições patológicas (BASSI et al., 2017).

Distribuído em todo cérebro e medula espinhal, o SEC tem papel em muitos processos fisiológicos regulatórios como inflamação, regulação do apetite, metabolismo, equilíbrio de energia, termogênese, desenvolvimento neurológico, função imune, função cardiovascular, digestão, plasticidade sináptica, aprendizagem, dor, memória, movimento, comportamento psicomotor, ciclos de sono/vigília, regulação do estresse e emoção (BARON, 2015).

A expressão generalizada e papéis complexos de vários componentes do SEC na transmissão excitatória e inibitória torna o desenvolvimento de terapias baseadas em seus aparatos bioquímicos altamente desafiador, tendo em vista que ele é um sistema de modulação chave da plasticidade sináptica (KENDALL; YUDOWSKI, 2017). Neste contexto, o SEC seria um sistema neuromodulatório ubíquo, de relevância fisiológica, estando também envolvido em condições fisiopatológicas em nível periférico e central (COSTA et al., 2011).

2.1.1 Receptores Canabínoídes

Os receptores canabínoídes pertencem à superfamília dos receptores de membrana ligados a proteína G (GPCR; *G-Protein Coupled-Receptor*), sendo que a ativação dessas estruturas, tipicamente, inibe a adenilato-ciclase com conseqüente fechamento dos canais de cálcio (Ca^{2+}), abertura dos canais de potássio (K^+) e estimulação de proteínas quinases. Os agonistas canabínoídes ligam-se principalmente a proteínas Gi/o, embora interajam também com proteínas Gs ou Gq, expressos em neurônio pós-sinápticos (CACHOPE, 2012; COSTA et al., 2011; GODOY-MATOS et al., 2006), quando a Gi/o está inibida (TURU; HUNYADY, 2010).

A clonagem dos receptores CB_1 e CB_2 (a partir de células de leucemia promielocítica humana) ocorreu respectivamente em 1990 e 1993 (BARON, 2015). Os receptores foram nomeados pela União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica (*International Union of Basic and Clinical Pharmacology - IUPHAR*), de acordo com sua ordem de descoberta (IANOTTI; DI MARZO; PETROSINO, 2016; SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010). Assim, os receptores CB_1 são abundantes no cérebro, em número semelhante ao dos receptores do glutamato e GABA – principais neurotransmissores centrais, excitatório e inibitório; desse modo estão distribuídos preferencialmente no sistema nervoso central, os receptores canabínoídes medeiam os efeitos psicotrópicos dos canabínoídes; estão densamente distribuídos na *pars reticulata* da substância nigra, vias dopaminérgicas mesolímbicas – implicadas na “recompensa” psicológica; cerebelo (relevante para a perda de coordenação), hipocampo (relevante à memória), hipotálamo (importante no apetite, controle da temperatura corporal), estriado e córtex frontal. Além disso, estão localizados principalmente na pré-sinapse e induzem a diferentes neurotransmissores tais como o GABA, glutamato, noradrenalina, serotonina e dopamina, podendo assim, influenciar na cognição, percepção, funcionamento motor, apetite, sono, neuroproteção, neurodesenvolvimento e liberação hormonal (CRIPPA et al., 2005; FONSECA et al., 2013).

Os receptores CB_1 são expressos em baixa densidade no tronco encefálico, consistente com o fato de não haver depressão grave da função respiratória ou cardiovascular com os canabínoídes, além de menor expressão no sistema nervoso periférico, onde existe uma relativa escassez em quase todos os tecidos e órgãos de mamíferos, incluindo o trato gastrointestinal, coração, fígado, tecido adiposo, pulmões, glândulas adrenais, músculo liso e esquelético, sistemas

reprodutivo masculino e feminino, ossos e pele, no entanto, podem estar expressos em células endoteliais, adipócitos e nervos periféricos. Muitos estudos têm demonstrado a possível perda da função do receptor CB₁ tendo relação com distúrbios que afetam alguns órgãos centrais e periféricos (IANOTTI; DI MARZO; PETROSINO, 2016).

A ativação do receptor CB₁ inibe a adenilato ciclase, aí subsequente ocorre a diminuição da conversão de ATP em AMPc e, portanto, há diminuição da ativação da PKA (proteína quinase A), com ativação de canais de K⁺ e aumento da saída de K⁺ dos terminais pré-sinápticos. Independentemente da adenilciclase, há inibição de canais de Ca²⁺ sensíveis à voltagem (CCV) tipo N e P/Q e canais de K⁺ tipo D e M; há ativação de canais de K⁺ retificadores de entrada sensíveis à proteína G (GIRK; *G protein sensitive inward rectifying potassium channels*) e canais de K⁺ tipo A. Deste modo, a ativação CB₁ gera hiperpolarização neuronal e diminuição da liberação de neurotransmissores. Nos neurônios pós-sinápticos, os receptores CB₁ parecem regular a excitabilidade e a plasticidade sináptica via modulação de canais de K⁺ e inibição da adenilciclase com ativação da MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) e inibição da PKA (COSTA et al., 2011; RANG et al., 2016). Assim, ao ligar-se ao receptor CB₁, o THC medeia a maioria dos efeitos no SNC (KENDALL; YUDOWSKI, 2017).

Os receptores CB₂ estão localizados preferencialmente no sistema imunológico e hematopoiético, mas também já foram encontrados em algumas áreas do sistema nervoso central, sendo que houve uma expressão aumentada deles em determinados estados patológicos, tal como na dor crônica. Este receptor quando ativado, resulta na atividade da proteína Gi, que inibe a adenilciclase, ativando a cascata da MAPK (COSTA et al., 2011).

Em resposta a eventos prejudiciais, tais como neuro-inflamação e hipóxia-isquemia cerebral, as células microgliciais podem aumentar a expressão dos receptores CB₂. De fato, os receptores CB₂ exibem potentes efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores modulando a liberação de citocinas (FASINU et al., 2016; GIACOPPO et al., 2014).

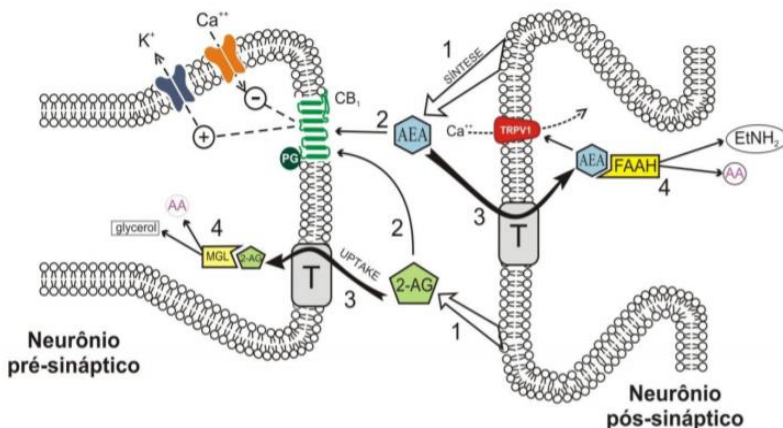
Há evidências crescentes, embasadas por vários estudos em humanos e animais de laboratório, que apoiam a existência de receptores canabinoides adicionais (não-CB₁ e não-CB₂) no sistema central e periférico, tendo em vista que algumas ações de certos ligantes canabinoides parecem ser mediadas por outros receptores, tais como receptores vaniloides do tipo 1 (TRPV1), receptor 55 acoplado à proteína G (GPR55), receptor 18 acoplado à proteína G (GPR18),

receptor 119 acoplado à proteína G (GPR119) (GIACOPPO et al., 2014). Com base na descoberta dos receptores canabinoides houve embasamento na teoria da existência de ligantes endógenos (BOW; RIMOLDI, 2016).

2.2.2 Enzimas Relacionadas ao Sistema Endocanabinoide

A inativação dos canabinoides endógenos se dá no interior dos neurônios e envolve a captação pré-sináptica ou recaptação pós-sináptica, além de oxidação ou hidrólise rápida das ligações amida/éster. Uma vez sintetizados, os endocanabinoides são rapidamente degradados. O endocanabinoide AEA é catabolizado pela enzima FAAH (“*fatty acid amide hydrolase*”), que se encontra, sobretudo, nos compartimentos intracelulares (retículo endoplasmático e mitocôndria) de neurônios pós-sinápticos e na glia. O endocanabinoide 2-AG tem sua inativação nos neurônios pré-sinápticos, por hidrólise através da enzima MAGL (*monoacylglycerol lipase*), com potencial participação da FAAH. Para isso, existe uma molécula transportadora de membrana que leva a AEA e 2-AG para dentro da célula para que ocorra a degradação enzimática intracelular (COSTA et al., 2011; FONSECA et al., 2013; PATEL et al., 2017), conforme ilustrado na Figura 4:

Figura 4 - Representação esquemática das vias de síntese e degradação da AEA e 2-AG.



Fonte: adaptada de Saito, Wotjak e Moreira (2010).

(1) Síntese e liberação dos endocanabinoides na membrana dos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio; (2) Ativação dos receptores CB_1 pré-sinápticos pelos endocanabinoides, com restrição da atividade neural – sinalização retrógrada; (3) Remoção de AEA e 2-AG da fenda sináptica pela captação na pré e pós-sinapse; (4) Hidrólise da AEA pela FAAH e do 2-AG pela MGL dentro do neurônio. Legenda: AA = ácido araquidônico; AEA = anandamida; 2-AG = 2 araquidonoil glicerol; EtNH₂ = etanolamina; FAAH = enzima amida hidrolase de ácido graxo; MGL = enzima lipase monoacilglicerol; T = transportador de membrana.

Estas vias catabólicas primárias para AEA e 2-AG têm se tornado alvos da indústria farmacêutica para a descoberta de novos tratamentos para sintomas como a dor, e patologias como a depressão e a osteoartrite (Boggs, et al., 2016). Além disso, vários estudos têm mostrado de forma plausível que a inibição da FAAH e a elevação da sinalização da AEA, bem como a inibição da MAGL e consequente aumento do 2-AG, podem atenuar significativamente comportamentos relacionados ao medo e à ansiedade em roedores, por exemplo (PATEL et al., 2017).

2.3 CANABINOIDES EXÓGENOS

Eles podem ser divididos em canabinoides naturais (fitocanabinoides) e canabinoides sintéticos. Os fitocanabinoides,

compreendem mais de cem moléculas formadas pela Cannabis herbácea, com destaque ao CBD e THC. Até o momento, há apenas duas formas farmacêuticas de fitocanabinoides (CBD e THC combinados) aprovadas para uso medicinal (Tabela 2). A nabilona e o dronabinol são canabinoides sintéticos similares ao THC (WARD; HOLMES, 1985). Mais detalhes científicos sobre os canabinoides sintéticos, em especial aos usados de forma recreativa, podem ser encontrados em revisões publicadas recentemente (COHEN; WEINSTEIN, 2018; ZANDA; FATTORE, 2018).

2.3.1 Fitocanabinoides

O termo canabinoides foi atribuído às estruturas terpenofenólicas altamente lipofílicas, com 21 átomos de carbono, que não foram isoladas em qualquer outra espécie animal ou vegetal, apenas na maconha (PASSOS et al., 2009).

Dentre os mais de 100 fitocanabinoides isolados e caracterizados, o THC e o CBD receberam maior atenção tanto na ciência básica como na pesquisa clínica; a Tabela 1 ilustra as principais possibilidades associativas disponíveis.

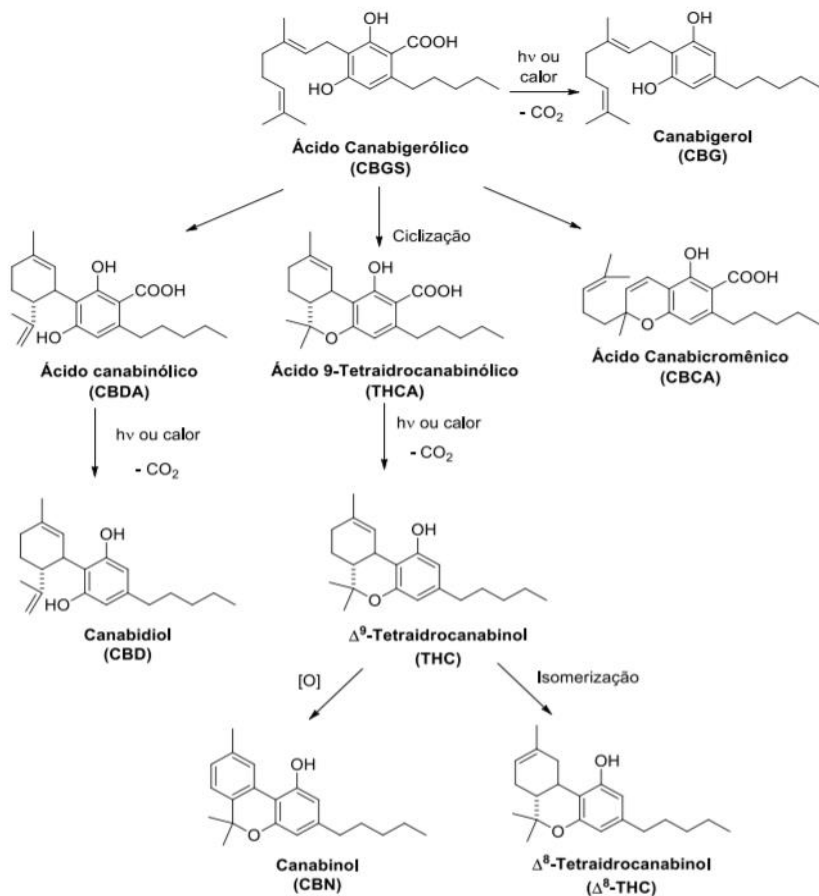
Por meio de suas biossínteses (Figura 5), os fitocanabinoides são primeiramente sintetizados pela planta com a estrutura de ácidos carboxílicos e, somente após a influência da luz e calor, são convertidos nos canabinoides, com a perda do grupo carboxílico sob a forma de dióxido de carbono. A maioria do THC encontrado na planta está na forma de seu ácido carboxílico, THCA. Há conhecimento do Δ^8 -THC e Δ^9 -THC, sendo este o mais requerido tanto em uso medicinal quanto recreativo. O processo de descarboxilação ocorre parte na planta e parte no seu modo de consumo, (exemplo: cigarro de maconha) onde, o calor proveniente da queima converte o ácido carboxílico em THC (FERNANDES, 2013).

Tabela 1 - Fitocanabinoides disponíveis para o uso medicinal

Canabinoides	Nome comercial	Indicação terapêutica	País que se encontra disponível
22%<1% THC:CBD 13,5%<1% THC:CBD 14%<1% THC:CBD 6,5%: 8% THC:CBD 0,4%: 0,9% THC:CBD	Bedroacan® Bedribinol® Bedica® Bediol®	Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma, dor neuropática, doenças inflamatórias, epilepsia	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
Diferentes % de THC e CBD	Cannimed®	Dores inflamatórias	Canadá
2,7 mg de THC e 2,5 mg de CBD (por ml)	Sativex®/ Mevatyl®	Dores neuropáticas e inflamatórias	Mais de 30 países, incluindo Reino Unido e Brasil
0%: 98% THC: CBD	Epilodex®	Epilepsias raras	Estados Unidos

Fonte: adaptado de Fonseca et al. (2013); Kowal et al. (2015); Pamplona (2014).

Figura 5 - Desenho esquemático da via de biossíntese dos principais canabinoides



Fonte: Fernandes (2013).

O CBD é o fitocanabinoide mais abundante na *Cannabis*, foi originalmente isolado em 1940, sua estrutura e estereoquímica foram determinadas em 1963 pelos pesquisadores Mechoulam e Shvo; nesta época poucos estudos foram realizados com essa substância e nenhum estudo foi relatado nos anos seguintes (ADAMS; HUNT; CLARK, 1940; MECHOULAM; PARKER; GALLILY, 2002). Nos anos 1970 se iniciou o interesse pela pesquisa com este derivado da *C. sativa*, e em 1981 os brasileiros Carlini e Cunha mostraram o efeito hipnótico e anticonvulsivante do CBD. Desde então, muitas propriedades

farmacológicas têm sido demonstradas, incluindo propriedades sedativas, antipsicóticas, antioxidantes, ansiolíticas, anticonvulsivantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras (SCUDERI et al., 2009).

Considerado isômero do THC, o CBD tem conformação espacial distinta, o que poderia ajudar a explicar as diferenças nas propriedades farmacológicas de ambos, sendo a estrutura do CBD, conforme a Figura 4, dobrada e com dois anéis em ângulo reto entre si. E embora se pensasse originalmente que o CBD era o progenitor metabólico do THC na planta da Cannabis, ambos são biosintetizados como THCA (ácido tetrahydrocannabinólico) e CBDA (ácido canabidiólico) a partir de um precursor CBGA (ácido cannabigerólico) (LEE et al., 2017; RUSSO; GUY, 2006).

São vários os mecanismos de ação e as áreas cerebrais envolvidas nos efeitos psicotrópicos que o CBD produz, sendo que às vezes estes aspectos divergem muito de um caso para outro. Conforme revisado por Gururajan e Malone (2016), o CBD difere da grande maioria das drogas canabinoides porque sua afinidade pelos receptores CB₁ ou CB₂ é baixa, mas ele facilitaria a sinalização via receptores CB₁ e CB₂ de forma indireta, através da inibição da recaptação ou hidrólise enzimática da AEA. O CBD também seria um agonista de receptores 5-HT_{1A}, de canais TRPV1 e teria vários outros alvos moleculares (Figura 6), que na maioria dos casos ainda não foram avaliados sistematicamente.

Figura 6 - Principais alvos moleculares do canabidiol.

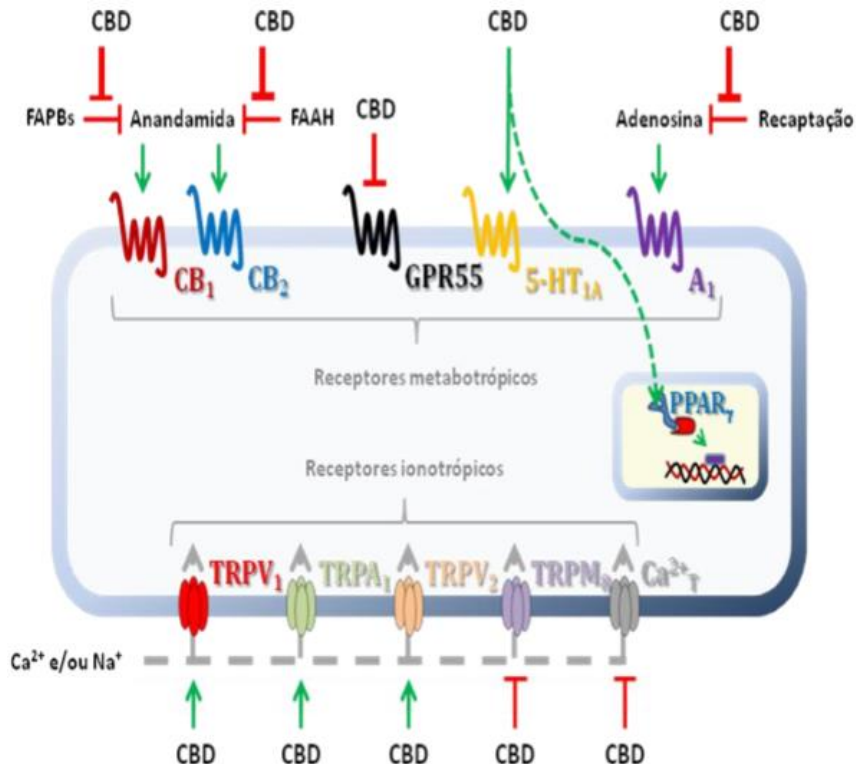


Figura adaptada de Lee et al. (2017).

Os principais alvos seriam o bloqueio da FAAH (enzima metabolizadora de AEA), o bloqueio das FAPBs (proteína que medeia o transporte de AEA para FAAH), a ativação de receptores 5-HT_{1A}, de PPAR_γ e dos canais de potencial transitório TRPV₁.

No entanto, o CBD parece não ter suas propriedades terapêuticas atribuídas à ativação dos receptores clássicos do sistema endocanabinoide, CB₁ e CB₂, e tem alguns de seus efeitos farmacológicos não relacionados a natureza farmacodinâmica e ativação de vias de sinalização específicas, mas relacionadas com as suas propriedades químicas, como a presença de dois grupos hidroxila (OH), que lhe conferem maior hidrossolubilidade, permitindo que o CBD tenha uma ação antioxidante relevante (FERNANDEZ-RUIZ et al., 2012).

O CBD é um analgésico (COSTA et al., 2011), anticonvulsivante (CARLINI; CUNHA, 1981; JONES et al., 2010), anti-nauseante (MECHOULAM; PARKER; GALLILY, 2002), um antioxidante neuroprotetor mais potente que o ascorbato ou o tocoferol (HAMPSON et al., 1998), sem inibição da COX (STOTT et al., 2005). Age como um agonista do canal TRPV1, mas sem efeito nocivo (BISOGNO et al., 2001), enquanto também inibe a captação de AEA e impede fracamente a sua hidrólise.

Dessa forma, o mecanismo de ação do CBD segue sem o esclarecimento preciso, muito embora estudos *in vitro* já demonstraram que o CBD é um potente inibidor de várias enzimas do citocromo P450, incluindo CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4, o que lhe confere potencial efeito de interação com outros agentes farmacológicos (ZHORNITSKY; POTVIN, 2012).

No Brasil, o CBD foi enquadrado na lista C1 da Portaria 344/99 e autorizado o seu uso medicinal por importação para casos específicos, porém, exigindo-se prescrição, laudos médicos e termo de responsabilidade, o chamado uso compassivo - destinado a casos de doenças graves e refratárias aos tratamentos disponíveis na clínica (ANVISA, 2016).

Já o THC, é o princípio ativo mais famoso, abundante e principal da Cannabis (RANG et al., 2016). É um agonista parcial tanto do receptor CB₁ como no CB₂ e análogo ao AEA. Em 1986, Howlett e colaboradores demonstraram que o THC inibia a enzima adenilato ciclase a partir da sua interação com complexo de proteínas-G (receptor canabinoide), e a partir dessa interação, como já mencionado, uma série de reações ocorria destacando a abertura dos canais de potássio e o fechamento dos canais de cálcio que levam a um decréscimo na liberação de neurotransmissores, ocasionando assim alterações na comunicação celular (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

A ativação do CB₁R pelo THC também resulta na perturbação da neurotransmissão GABA e/ou glutamatérgica, bem como na liberação de dopamina; embora a magnitude da liberação de dopamina induzida por THC seja pequena em comparação com drogas como amfetamina e cocaína, que produzem maior liberação de dopamina no estriado (BOSSONG et al., 2015). Além disso, a ruptura do equilíbrio inibitório/excitatório poderia contribuir para os efeitos psicotomiméticos do THC (BOGGS et al., 2017; FARKAS et al., 2010; HAMPSON et al., 1998; LI et al., 2010).

Muitas de suas atividades são como agente psicoativo, analgésico, relaxante muscular, antiespasmódico (PACHER; BATKAI;

KUNOS, 2006), broncodilatador (WILLIAMS; HARTLEY; GRAHAM, 1976), neuroprotetor antioxidante (HAMPSON et al., 1998), agente antipruriginoso na icterícia colestática (NEFF et al., 2002) e tem 20 vezes o poder anti-inflamatório da aspirina e duas vezes o da hidrocortisona (EVANS; BALSTER, 1991). Sua ação no Sistema Nervoso Central (SNC) produz uma mescla de efeitos psicotomiméticos e depressores, juntamente com vários efeitos autonômicos mediados centralmente (GAONI; MECHOULAM, 1964); tais ações são principalmente comandadas por efeitos agonistas no receptor CB₁ e seus potenciais efeitos imunológicos ou anti-inflamatórios - provavelmente mediados via receptores CB₂ (PERTWEE, 2008). Além disso, os efeitos centrais podem ser diretamente mensurados nos estudos tanto em humanos como em animais, e incluem: comprometimento da memória de curto prazo e de tarefas de aprendizagem simples; prejuízo na coordenação motora; catalepsia; hipotermia; analgesia; ação antiemética; aumento de apetite (MEIER et al, 2012; RANGANATHAN; D'SOUZA, 2006).

Existem vários tipos de agonistas para os receptores canabinoides, e estes podem ser classificados de acordo com dois fatores: a potência de interação com o receptor (esta potência determina a dose efetiva do fármaco) e, a eficácia, que determina a extensão máxima do sinal que estes fármacos transmitem às células (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

No enfoque das possibilidades clínicas de se associar THC e CBD (Tabela 1), destaca-se o Sativex®, que em 2005, foi o primeiro medicamento fitoterápico derivado da *Cannabis* disponível para uso terapêutico, constituído por um extrato alcoólico da *Cannabis*; que inclui na sua fórmula quantidades similares de THC e CBD, apresentado na forma de spray oral. Este medicamento é indicado até então, para o tratamento de espasticidade em pacientes com esclerose múltipla e no alívio de dores neuropática e oncológica (FONSECA et al., 2013; KOWAL et al., 2015; PAMPLONA, 2014).

Este produto oriundo da combinação de THC / CBD possui prescrição desenvolvida a partir de uma combinação próxima de 1:1 de duas variedades selecionadas de *Cannabis*, sendo uma variedade química (chemovar) (Tetranabinex®) que possui um alto teor de THC e a outra (Nabidiolex®) que possui um alto teor de CBD. As flores são secadas, extraídas e utilizadas para formular nabiximóis. Os nabiximóis são compostos principalmente de THC e CBD (70% w/w), mas também contém outros fitocannabinoides derivados do material vegetal (RUSSO; GUY, 2006)

Ainda em relação ao uso combinado do CBD com o THC, outro estudo avaliou o Sativex® somado à terapia de melhoria motivacional e a terapia cognitivo-comportamental (MET/TCC) para o tratamento da dependência de *Cannabis*. O Sativex® foi bem tolerado por todos os participantes (dosagem média de 77,5 mg de THC / 71,7 mg de CBD). A combinação de Sativex® e MET/TCC reduziu a quantidade de uso de *Cannabis* e reduziu progressivamente os escores de desejo e abstinência. A concentração de metabólito de THC / CBD indicou redução no uso de maconha e medicação (TRIGO et al., 2018). Enquanto Allsop et al. (2014) realizaram um ensaio clínico constatando que os Nabiximols (nome comercial do Sativex®) reduziram a gravidade e o tempo de retirada da *Cannabis* em comparação com o placebo; além de reduzir significativamente o desejo de fumar, a irritabilidade e a depressão; já a ansiedade e os desejos pela maconha se reduziram ao longo do tratamento em ambos os grupos testados.

Dessa maneira, o uso clínico de extratos de *Cannabis* que contêm a relação próxima de 1:1 de CBD e THC (Sativex®) para dor e espasticidade são parcialmente baseados nos benefícios terapêuticos máximos e efeitos psicológicos adversos mínimos que tais misturas produzem (BOGGS et al., 2017; RUSSO; GUY, 2006) reforçando a potencial segurança do seu uso também em patologias psiquiátricas, como ansiedade, estresse pós traumático, depressão e esquizofrenia.

2.3.2 Canabinoides Sintéticos

Os canabinoides sintéticos foram sintetizados com base na estrutura molecular do THC com a expectativa de que fossem úteis analgésicos não opioides/não AINEs; no entanto, efeitos adversos, tais como: sedação e prejuízo de memória estão a ser descobertos (RANG et al., 2016). Assim, o Nabilona® foi o medicamento canabinoide sintético que surgiu como alternativa clínica a ser utilizado principalmente para os efeitos colaterais, náuseas e vômitos, causados pela quimioterapia citotóxica, caso não houvesse resposta prévia aos antieméticos convencionais. Em outros países, como o Reino Unido, Estados Unidos, México ou Canadá, é comercializado sob o nome de Cesamet® (ALVES; SPANIOL; LINDEN, 2012).

O primeiro antagonista específico do receptor CB₁ foi descoberto em 1994, sendo denominado SR141716 (rimonabanto) com propriedades de antagonista/agonista inverso em alguns sistemas. Foi licenciado na Europa para o tratamento de obesidade, e na ocasião havia a expectativa de que auxiliasse no processo de abstinência do

tabaco, mas foi retirado por causar alterações psiquiátricas, incluindo a depressão. Já o primeiro antagonista do receptor CB₂ foi o antagonista específico SR144528 (ALVES; SPANIOL; LINDEN, 2012; GODOY-MATOS et al., 2006; SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

Considerando-se que os agonistas canabinoides sintéticos tiveram expansão garantida por lei, da mesma forma, se expandiu o seu uso recreativo com potenciais consequências neuronais. Nesse contexto, entre 2012 e 2013, foram introduzidas mais de 20 dessas substâncias no Reino Unido numa tentativa de contornar a lei de posse de *Cannabis*. Além disso, a clonagem dos receptores CB₂ e a sua ausência em células neuronais cerebrais normais levaram à pesquisa e síntese de agonistas CB₂ seletivos, na expectativa de que estes minimizassem efeitos contrários ao SNC – característicos dos canabinoides de plantas. Existem ainda, pesquisas embasadas com tais fármacos no manuseio de dores inflamatórias e neuropáticas.

Tabela 2 - Canabinoides sintéticos disponíveis para uso medicinal

Canabinoides	Nome comercial	Indicação terapêutica	País que se encontra disponível
Dronabinol (2,5-10 mg/cps)	Marinol®	Náuseas, vômitos, anorexia relacionada à AIDS	EUA, Austrália, Nova Zelândia, Alemanha, África do Sul
Nabilona (1mg/cps)	Cesamet®	Náuseas, vômitos	EUA, Canadá, Alemanha, Austrália, reino Unido

Fonte: adaptado de Carvalho et al. (2017).

2.4 TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS AVALIADOS NESSE ESTUDO: ANSIEDADE, DEPRESSÃO E ESQUIZOFRENIA

Retomando brevemente o histórico da *Cannabis*, cujas evidências para o uso terapêutico se faz presente ao longo da história da humanidade; a sua primeira indicação de uso remonta a 2.700 anos antes de Cristo, na farmacopeia chinesa (Pen-ts'ao ching), a mais antiga do mundo, que recomendou *Cannabis* para tratamentos diversos incluindo constipação, malária, gota, reumatismo, menstruação dolorosa, crises nervosas (IVERSEN, 2009).

Por volta do ano 1.000 aC, a presença de *Cannabis* foi generalizada em toda a Índia, com numerosas indicações médicas,

devido às suas propriedades: analgésica, anti-inflamatória, anticonvulsivante, apetite-estimulante, diurético e tranquilizante (ZUARDI et al., 2006). Posteriormente, a planta gradualmente se espalhou pelo mundo, e seu uso na medicina ocidental remonta à primeira metade do século XIX, quando o médico irlandês William Brooke O'Shaughnessy a recomendou para uma grande variedade de propósitos terapêuticos, compreendendo espasmos musculares, cólicas menstruais, reumatismo, convulsões do tétano, raiva e epilepsia (O'SHAUGHNESSY, 1840).

Já no contexto de transtornos mentais, o psiquiatra francês Jean-Jacques Moreau de Tours investigou o uso terapêutico de Cannabis em alguns transtornos psiquiátricos, e descreveu a planta como hipnótica, analgésica e anticonvulsivante (MOREAU, 1845). Na segunda metade do século XIX, mais de 100 artigos científicos foram publicados sobre o valor terapêutico da planta, e os extratos de Cannabis foram listados para efeitos sedativos e anticonvulsivantes na farmacopeia britânica e, mais tarde, nos Estados Unidos (GRINSPOON, 1994). No entanto, as primeiras décadas do século XX foram caracterizadas pela diminuição da atenção ao uso medicinal de Cannabis devido ao impacto social do aumento do consumo de drogas para fins recreativos, bem como ao fato de que os efeitos eram difíceis de prever e padronizar por conta da composição variável dos extratos vegetais. Nos anos seguintes, os casos de uso médico de Cannabis diminuíram completamente até as primeiras décadas do século XXI, período em que volta a ser considerada para fins terapêuticos, apesar de seu uso ser altamente restrito (SCHERMA et al., 2018; ZUARDI et al., 2006).

Recentemente, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) declarou que os transtornos mentais são responsáveis por mais de um terço do número total de incapacidades nas Américas. Na América Latina e no Caribe, os problemas de saúde mental, incluindo o uso de substâncias psicoativas, respondem por mais de um terço da incapacidade total na região. No entanto, os transtornos depressivos, seguidos pelos transtornos de ansiedade se configuram os de maior relevância (ONU, 2019).

Visto que anormalidades na emoção e déficits cognitivos são características de várias condições neuropsiquiátricas, acredita-se que uma disfunção na sinalização endocanabinoide possa, de fato, contribuir na fisiopatologia desses transtornos (FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2012; RUBINO; ZAMBERLETTI; PAROLARO, 2015). Assim, nos parágrafos abaixo, revisaremos o envolvimento do sistema endocanabinoide na neurobiologia de transtornos psiquiátricos,

especificamente, transtornos de humor (ansiedade e depressão) e esquizofrenia; além de evidências atuais para efeitos benéficos dos fitocanabinoides em tratá-los (SCHERMA et al., 2018). Assim, estratégias terapêuticas baseadas em drogas que modulem a sinalização endocanabinoide parecem ser úteis no tratamento de transtornos neuropsiquiátricos. Por outro lado, muitos estudos epidemiológicos demonstraram consistentemente que o uso pesado de Cannabis está associado à ocorrência de desfechos psiquiátricos, especialmente em pessoas com risco de psicose ou com transtornos do humor (D'SOUZA et al., 2005; LEV-RAN et al., 2013). Diante disso, ressalta-se primordialmente nesta revisão, a importância na mensuração das proporções de cada fitocanabinoide, sobretudo de CBD e THC como possibilidade terapêutica segura à ansiedade, depressão e esquizofrenia.

2.4.1 Ansiedade

Transtornos de ansiedade são condições crônicas e incapacitantes, incluindo várias síndromes, como transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de pânico (TP), transtorno de ansiedade social (TAS), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) (KESSLER et al., 2010). O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é uma condição psiquiátrica que até recentemente foi classificada como um transtorno de ansiedade, agora (desde 2015) sendo considerada como sendo um transtorno de estresse (STERN et al., 2015).

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e os benzodiazepínicos são os principais tratamentos farmacológicos; no entanto, 40 a 60% dos pacientes não obtêm alívio total de seus sintomas prejudiciais (BANDELOW et al., 2008). Assim, há uma forte necessidade de desenvolver tratamentos alternativos. A este respeito, há um crescente interesse no sistema endocanabinoide como um componente importante dos complexos circuitos envolvidos no controle das respostas à ansiedade (RUBINO; ZAMBERLETTI; PAROLARO, 2015). Além do mais, está bem estabelecido que o consumo de Cannabis afeta os comportamentos relacionados à ansiedade de uma maneira dose-dependente, com baixas doses sendo ansiolíticas e altas doses induzindo eventos adversos, incluindo aumento da ansiedade e do pânico (TURNA; PATTERSON; VAN AMERINGEN, 2017; VIVEROS; MARCO; FILE, 2005).

Resultados de testes em animais suportam a evidência dos efeitos bidirecionais observados em humanos: doses baixas de canabinoides

produziram efeitos semelhantes aos ansiolíticos, enquanto altas doses produziram respostas ansiogênicas (TURNA; PATTERSON; VAN AMERINGEN, 2017). Os mecanismos subjacentes aos efeitos dos endocanabinoides nas respostas relacionadas à ansiedade ocorrem por meio da ativação de receptores CB1R e canais TRPV1, que são expressos em estruturas-chave do cérebro diretamente envolvidas na modulação do comportamento emocional, como o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo (HERKENHAM et al., 1990).

Uma variação genética da FAAH também pode afetar a expressão e a sua atividade, aumentando assim os níveis de AEA e atenuando comportamentos semelhantes à ansiedade tanto em camundongos quanto em humanos (DINCHEVA et al., 2015). Ainda, o bloqueio farmacológico da FAAH mostrou reduzir a ansiedade em uma variedade de modelos animais, como o labirinto em cruz elevado e o teste da caixa claro-escuro, e esses efeitos foram mais pronunciados em condições de estresse maior (KATHURIA et al., 2002; HALLER et al., 2009).

Em conjunto, muitos dados indicam que o sistema endocanabinoide é claramente implicado na modulação da ansiedade, e sua desregulação pode resultar em transtornos de ansiedade. Dessa maneira, a modulação farmacológica que aumenta seu sinal foi sugerida como um alvo para o tratamento desses transtornos, e os medicamentos propostos incluem THC e CBD (HILL et al., 2012).

2.4.2 Depressão

A depressão é um transtorno debilitante e comum em todo o mundo: estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram em função dele. A depressão pode se tornar uma condição crítica de saúde, podendo até levar ao suicídio. Cerca de 800 mil pessoas morrem por suicídio a cada ano - sendo essa a segunda principal causa de morte entre pessoas com idade entre 15 e 29 anos. No Brasil, mais de 75 mil pessoas foram afastadas do trabalho por depressão no ano de 2016. Estima-se que até 2020, a depressão seja a doença psiquiátrica mais incapacitante do mundo (SCHERMA et al., 2018; GUARDABASSI, 2018).

Os antidepressivos representam o tratamento de primeira linha prescrito para depressão; no entanto, nem todos os pacientes atingem a remissão completa e muitos não respondem aos medicamentos utilizados (HAN; NESTLER, 2017). Conseqüentemente, a depressão

tende a ser crônica com altas taxas de recorrência e recaída (HARDEVELD et al., 2013).

Nos últimos anos, evidências clínicas e pré-clínicas levaram à hipótese de que há uma disfunção no sistema endocanabinoide durante a depressão (SMAGA et al., 2014). Foi constatada ainda, uma redução no conteúdo sérico do endocanabinoide 2-AG em mulheres diagnosticadas com depressão maior, enquanto o conteúdo de AEA no soro não foi significativamente alterado (HILL et al., 2008; HILL et al., 2009). Os polimorfismos dos genes CNR1 e FAAH também podem ser fatores contribuintes para a suscetibilidade ao transtorno bipolar e depressão maior (MONTELEONE et al., 2010). Como será discutido posteriormente, ainda há poucos estudos que avaliaram os efeitos da combinação de THC e CBD sobre os sintomas depressivos (CUTTNER; SPRADLIN; MCLAUGHLIN, 2018), embora os efeitos desses fitocanabinoides administrados de forma isolada, em especial o CBD, já estejam sendo avaliados há mais tempo e com resultados potencialmente promissores (CRIPPA et al., 2005). Alguns dos aspectos importantes a serem esclarecidos é sobre os efeitos agudos dos fitocanabinoides e sua manutenção em longo prazo (CUTTNER; SPRADLIN; MCLAUGHLIN, 2018), além dos prós e contras do uso de Cannabis ou de fármacos canabinoides em pacientes com depressão maior e transtorno bipolar (LUCATCH et al., 2018).

2.4.3 Esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave cujas características clínicas se enquadram em três categorias: sintomas positivos que incluem alucinações, delírios, fala desorganizada e catotonia; sintomas negativos que indicam ruptura nas expressões ou dificuldade em iniciar e sustentar atividades (por exemplo, depressão, anedonia e diminuição da afeição); e, prejuízos cognitivos no trabalho e memória verbal, bem como na função executiva e atenção. Quanto mais severos forem os sintomas negativos e prejuízos cognitivos, mais acentuado é o transtorno (HARVEY; REICHENBERG; BOWIE, 2006). A esquizofrenia afeta cerca de 0,5 a 1% da população mundial e tende a ser crônica, com impacto substancial na qualidade de vida (MCGRATH et al., 2008). As medicações antipsicóticas, que representam o principal tratamento para a esquizofrenia, reduzem sintomas psicóticos, mas não são eficazes em todos os pacientes: 30 a 60% deles são refratários a todos os tratamentos atuais (SCHERMA et al., 2018). Além disso, a maioria dos medicamentos utilizados causam

muitos efeitos adversos (LEWEKE et al., 2012; PATEL et al., 2017). Assim, a descoberta de novos alvos moleculares para o desenvolvimento de novos medicamentos é de importância crítica.

Recentemente, hipóteses canabinoides foram publicadas, em que a modulação farmacológica do sistema endocanabinoide poderia ser considerada uma ferramenta terapêutica potencial ao tratamento da esquizofrenia (MÜLLER; EMRICH, 2008). Estudos clínicos mostraram ainda que a sinalização endocanabinoide se mostrou alterada em pacientes esquizofrênicos estudados (FERRETJANS et al., 2012). Por exemplo, níveis elevados de AEA foram encontrados no sangue e no líquido cefalorraquidiano de pacientes esquizofrênicos (DE MARCHI et al., 2003; LEWEKE et al., 1999). Além disso, níveis aumentados de AEA parecem estar negativamente correlacionados com sintomas psicóticos, e esse aumento pode representar um papel protetor contra a psicose (GIUFFRIDA et al., 2004). As densidades de CB1R alteradas em pacientes esquizofrênicos também foram relatadas principalmente em regiões corticais, como o córtex pré-frontal dorsolateral e o córtex cingulado anterior. Técnicas *in vivo* de imagem cerebral em pacientes esquizofrênicos também relataram ligação elevada de CB1R na ponte, no *nucleus accumbens*, no cíngulo e no córtex insular (CECCARINI et al., 2013; HORTI et al., 2006).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Levantar estudos experimentais em animais de laboratório e humanos que testaram a combinação de CBD e THC em respostas associadas com a ansiedade, depressão e/ou esquizofrenia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar dentre as proporções de CBD e THC testadas quais se mostraram mais eficazes nos estudos em humanos e animais;
- Comparar as proporções dos canabinoides testadas entre os transtornos pesquisados;
- Comparar as proporções dos canabinoides testadas entre humanos e animais;
- Levantar as principais limitações dos resultados encontrados.

4 METODOLOGIA

Realizamos um levantamento de estudos experimentais em humanos e animais de laboratório que investigaram os efeitos do CBD associado ao THC na ansiedade, depressão e esquizofrenia/psicose. As buscas foram realizadas no banco de dados PubMed® (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) entre julho de 2017 e dezembro de 2018. O Quadro 2 lista as combinações de palavras-chaves compostas pela patologia e a sua classe farmacológica geral, como exemplo: ansiedade e ansiolítico; depressão e antidepressivo; esquizofrenia/psicose e antipsicótico.

Quadro 2 - Palavras-chave usadas na base de dados PubMed®

Transtorno psiquiátrico	Palavras-chave
Ansiedade	<i>anxiety tetrahydrocannabinol cannabidiol, anxiolytic tetrahydrocannabinol cannabidiol</i>
Depressão	<i>depression tetrahydrocannabinol cannabidiol antidepressant tetrahydrocannabinol cannabidiol</i>
Esquizofrenia/ Psicose	<i>schizophrenia tetrahydrocannabinol cannabidiol, psychosis tetrahydrocannabinol cannabidiol</i>

Fonte: autora (2019).

Antes do primeiro nível de rastreio foram definidos os critérios de inclusão e exclusão dos estudos a serem analisados.

Os critérios de inclusão listados abaixo foram utilizados para selecionar os estudos:

- Tipo do estudo: experimental;
- Data de publicação: sem limite;
- Idioma: sem restrição;
- Espécie: humana (pessoas saudáveis ou com as patologias citadas no Quadro 2) e animal (ratos e camundongos de laboratório de ambos os sexos);

Os critérios de exclusão foram:

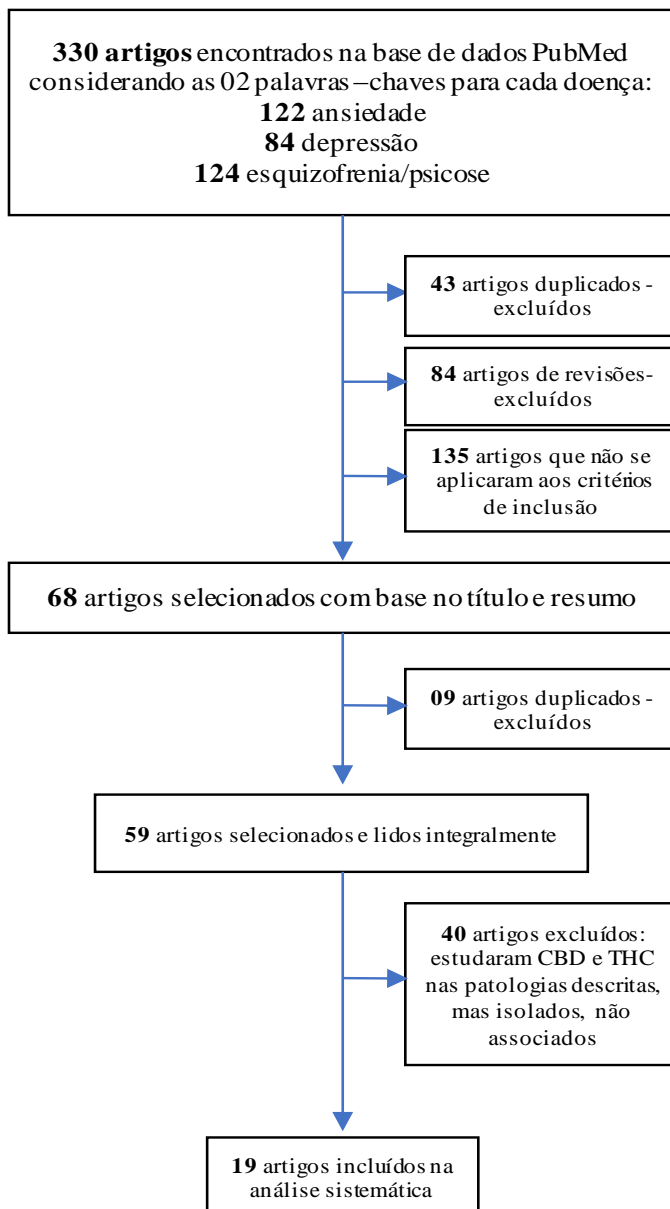
- Trabalhos de revisão;
- Trabalhos que avaliaram o CBD ou THC de forma isolada;

- Experimentos que avaliaram o CBD associado ao THC (ou Sativex®) em temas que não os selecionados para essa dissertação;

- Estudos envolvendo a planta da maconha: mensuração de teores e seus processos de validação, bem como mecanismos de aquisição para uso domiciliar e relatos de casos de fumantes/ex-fumantes;

A Figura 7 resume o número de estudos encontrados no levantamento inicial, e quantos deles foram incluídos e excluídos com base nos critérios adotados.

Figura 7 - Processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática



5 RESULTADOS E DISCUSSÃO ESPECÍFICA DE CADA TEMA ESTUDADO

Conforme ilustrado na Figura 7, dos 330 artigos localizados pela pesquisa inicial, 19 artigos (10 em animais de laboratório e 09 em humanos) atenderam aos critérios estabelecidos *a priori*. A partir dos transtornos mentais selecionados, as seções incluíram: os sujeitos experimentais (humanos e animais de laboratório), a(s) proporção(ões) de CBD:THC testadas e os modelos/testes/exames que mensuraram e avaliaram se a proporção testada foi eficaz na atenuação das respostas à ansiedade, depressão ou esquizofrenia.

O transtorno psiquiátrico pode ser considerado como uma alteração no padrão psicológico de um indivíduo e potencialmente refletido em seu comportamento. Embora os animais apresentem complexos e variados comportamentos sociais e emocionais, se faz necessário estruturar testes e valores padrões para que seja possível comparar com o ser humano. Os modelos animais, principalmente pequenos roedores, como camundongos e ratos, podem ser uma eficiente “ferramenta” para a determinação da etiologia destes transtornos e possibilitar a aplicação de novas terapias (SILVA et al., 2012).

Dessa maneira, existem muitas metodologias e abordagens por meio das quais se estudam os modelos experimentais animais, a maioria dos testes de rotina aplicados tem como objetivo caracterizar fenotipicamente modelos animais induzidos genética ou farmacologicamente, e de estudos comportamentais gerais entre os animais. Tais testes comportamentais representam importante contribuição ligada ao desempenho nos períodos de avaliação, considerando respostas condicionadas quanto incondicionadas. Neste trabalho de revisão, vários métodos de avaliação, bem como testes, tarefas, escalas e exames referindo-se ao processo de análise das respostas de ansiedade, depressão e esquizofrenia foram apenas citados, no entanto, para melhor análise, conferir apêndice, ao final da dissertação.

Seguem abaixo os quadros (3,4,5,6 e 7) com a compilação dos estudos levantados, seguindo-se à diante com a descrição e discussão dos resultados. Nota-se que o CBD e o THC foram testados em variadas proporções, em diferentes espécies de animais de laboratório, em humanos saudáveis e ou usuários de *Cannabis*; algumas dessas proporções se mostraram, inclusive eficazes – referindo que diante dos modelos e critérios avaliativos de cada estudo, as quantidades

experimentadas de CBD e THC associados promoveram efeito atenuante da resposta averiguada, seja para a ansiedade, a depressão ou a esquizofrenia. Em contraste, algumas proporções não demonstraram diferença, por exemplo quando comparadas ao placebo.

Quadro 3 - Relação dos artigos científicos encontrados na base de dados PubMed® que associaram CBD com THC em respostas de ansiedade em humanos

Associação de CBD com THC na ansiedade – Estudos em humanos			
Autor	N/ Sujeito Experimental/ Tipo de estudo	Proporção(ões) testadas de CBD:THC	Método de avaliação
Karniol et al., 1974	40 voluntários saudáveis (♂) Estudo duplo-cego	1:1, 1:2 e 2:1 (todas eficazes)	Taxa de Pulso, Reações Psicológicas e Tarefas de produção de tempo
Zuardi et al., 1982	08 voluntários saudáveis (♂) Estudo duplo-cego	2:1 (eficaz)	Taxa de Pulso, Escalas de auto-avaliação (IDATE-E e IDATE-T, Relatórios Espontâneos, Escala de auto-avaliação analógica para sentimentos subjetivos)
Karschner et al., 2011	09 voluntários usuários de <i>Cannabis</i> (♂) Estudo duplo-cego, duplo simulado	1:1 (eficaz)	Escalas de Efeitos subjetivos, IDATE-E e IDATE-T, Ressonância Magnética funcional

Fonte: autora (2019).

Legenda: IDATE - Inventário de Ansiedade Traço-Estado, enquanto estado (IDATE-E), e como traço (IDATE-T).

Quadro 4 - Relação dos artigos científicos encontrados na base de dados PubMed® que associaram CBD com THC em respostas de ansiedade em animais de laboratório

Associação de CBD com THC na ansiedade – Estudos em animais de laboratório			
Autor	Sujeito Experimental	Proporção(ões) testadas de CBD:THC	Método de avaliação
Vann et al., 2008	Camundongos ICR machos	1:1 e 1:10 (ambas eficazes)	Tarefa de condicionamento de lugar
Malone, Jongejan e Taylor, 2009	Ratos Sprague-Dawley machos	2:1 e 20:1(eficaz)	TIS
Klein et al., 2011	Ratos Wistar machos	1:1(eficaz em alguns testes)	TCE, LCE, TE, TIS
Todd; Arnold, 2015	Camundongos C57Bl6 machos	1:1 (eficaz)	TCA, TCE
Todd et al., 2017	Camundongos C57Bl6 machos	1:1 e 5:1 (ambas eficazes)	TCA, TCE, TIS
Rock et al., 2017	Ratos Sprague-Dawley machos	5:1 (não eficaz)	TE, TCE, TCP
Hempel et al., 2018	Ratos Wistar machos e fêmeas	1:1 e 1:10 (não eficazes)	Aversão induzida pelo THC

Fonte: autora (2019).

Legenda: LCE: Labirinto em Cruz Elevado; TCA: Teste de Campo Aberto; TCE: Teste Claro Escuro; TIS: Teste de Interação Social; TE: Teste de Emergência; TCP: Teste de de Choque na Pata.

Quadro 5 - Artigo científico encontrado na base de dados PubMed® que associou CBD com THC em respostas de depressão em humanos

Associação de CBD com THC na depressão – Estudos em humanos			
Autor	N/ Sujeito Experimental/ Tipo de estudo	Proporção(ões) testadas de CBD:THC	Método de avaliação
Lawn et al., 2016	37 voluntários (♂ e ♀) saudáveis e usuários de <i>Cannabis</i> Estudo duplo cego controlado por placebo	1,25:1 (não eficaz)	EEfRT; PRT

Fonte: autora (2019).

Legenda: EEfRT: Effort Expenditure for Rewards Task; PRT: Probabilistic Reward Task.

Quadro 6 - Relação dos artigos científicos encontrados na base de dados PubMed® que associaram CBD com THC em respostas de esquizofrenia em humanos

Associação de CBD com THC na Esquizofrenia – Estudos em Humanos			
Autor	N/ Sujeito Experimental/ Tipo de estudo	Proporção(ões) testadas de CBD:THC	Método de avaliação
Juckel et al., 2007	22 voluntários (♂ e ♀) saudáveis Estudo prospectivo duplo-cego controlado por placebo	0,54:1 (eficaz)	Tarefa de processamento do estímulo auditivo
Roser et al., 2009	20 voluntários (♂ e ♀) saudáveis Estudo prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo cruzado	0,54:1 (não eficaz)	Tarefa de atenção e de memória de trabalho, Tarefa de reação de escolha
Bhattacharyya et al., 2010	15 voluntários (♂ e ♀) saudáveis Estudo duplo cego controlado por placebo	60:1 (eficaz)	Tarefa de memória verbal, Tarefa de inibição de resposta, Tarefa de processamento sensorial e Tarefa de visualização de rostos medrosos, Ressonância magnética funcional
Englund et al., 2013	48 voluntários (♂ e ♀) usuários de <i>Cannabis</i> Estudo duplo cego controlado por placebo	CBD (600mg v.o.):THC (1,5 mg i.v.) (eficaz)	Questionários online: (Escala de Pensamentos Paranoides, Questionário de Experiências com Cannabis, Questionário de personalidade esquizotípica). Teste Wechsler de Leitura de Adultos
Morgan et al., 2018	(♂ e ♀) usuários de <i>Cannabis</i> Estudo de desenho cruzado duplo-cego randomizado	2:1 (não eficaz)	Inventário de Estados Psicotomiméticos, Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica

Fonte: autora (2019).

Quadro 7 - Relação dos artigos científicos encontrados na base de dados PubMed® que associaram CBD com THC em respostas de esquizofrenia em animais de laboratório

Associação de CBD com THC na esquizofrenia – Estudos em animais de laboratório			
Autor	Sujeito Experimental	Proporção(ões) testadas de CBD:THC	Método de avaliação
Murphy et al., 2017	Camundongos CD1 machos	1:1 (eficaz)	LCE, TCA, TEE, TRO, TDN
Todd et al., 2017	Camundongos C57BL6 machos	1:1 e 5:1 (ambas eficazes)	TCA, TCE, TIS, IPP

Fonte: autora (2019).

Legenda: LCE: Labirinto em Cruz Elevado; TCA: Teste de campo aberto; TCE: Teste claro escuro; TEE: Teste de esconder esferas; TDN: Teste de destruição de Nestlet; TRO: Teste de reconhecimento de objeto; TIS: Teste de interação social; IPP: Inibição pré-pulso.

5.1 DESCRIÇÃO E DISCUSSÃO DOS EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DE CBD COM THC NA ANSIEDADE

5.1.1 Humanos

Com base em observações anteriores de que o CBD bloqueia alguns efeitos do THC em animais de laboratório, este trabalho foi realizado com o intuito de investigar a possível interação entre o CBD e THC em seres humanos. Karniol et al. (1974) estudaram essa possibilidade num procedimento duplo-cego, com 40 voluntários saudáveis do gênero masculino; receberam por via oral, placebo, 30 mg de THC, 15, 30 ou 60 mg de CBD e misturas de 30 mg de THC mais 15, 30 ou 60 mg de CBD, respectivamente. A taxa de pulso (a frequência de pulso) foi aferida 5 vezes em intervalos de 1 minuto. Em seguida, os sujeitos foram para a tarefa de produção de tempo, na qual foram solicitados a produzir um intervalo de 60 segundos, 10 vezes. As 5 primeiras estimativas (estimativa de T1) foram sem *feedback* e as 5 seguintes com *feedback* (estimativa T2), o experimentador dizendo "correto", "muito curto" ou "muito longo" imediatamente após cada estimativa. Os sujeitos tiveram 5 minutos para ingerir 200 mL de suco de laranja com as drogas. Após a ingestão, as medições da frequência de pulso foram realizadas a cada 20 minutos. Então, 45, 95 e 180 min após a ingestão (ou 80, 125 e 215 min após o início do experimento) os sujeitos foram novamente submetidos às Tarefas de Tempo sem

feedback (estimativas T3, T5 e T7) e com *feedback* (estimativas T4, T6 e T8). Além disso, outra avaliação foi quanto às reações psicológicas descritas pelos sujeitos. A ingestão de placebo ou das várias doses de CBD não produziu efeitos, exceto em 2 indivíduos (1 com 15 e outro com 30 mg de CBD) que relataram alterações discretas que foram registradas como grau 1. 30 mg de THC causaram fortes reações, e em 4 de 5 indivíduos foram classificados como grau máximo 4. Em geral, os sintomas apareceram em "ondas" durante as quais os sujeitos relataram fortes sentimentos de ansiedade, às vezes atingindo um estado quase pânico. Durante o intervalo entre as ondas, os sujeitos estavam menos ansiosos quando o CBD foi administrado em conjunto com o THC, sendo que o último medicamento induziu efeitos mais fracos; até 15 mg da droga acima foi capaz de atenuar consideravelmente as reações psicológicas induzidas por 30 mg de THC. Além disso, quando 60 mg de CBD foram administrados misturados com a dose de 30 mg de THC, nenhum dos participantes apresentou uma reação classificada como grau 4. A interferência do CBD nos efeitos do THC não foi restrita em alterar quantitativamente a intensidade das reações psicológicas. Nesse sentido, a dose de 30 mg de THC aumentou a taxa de pulso, além de perturbar as tarefas de tempo e provocar fortes reações psicológicas nos indivíduos. Na faixa de 15-60 mg o CBD por si só não produziu efeitos. Por outro lado, o CBD foi eficiente em bloquear a maioria dos efeitos do THC quando ambos foram administrados em conjunto. O CBD também diminuiu o componente de ansiedade dos efeitos do THC, de tal forma que os sujeitos relataram efeitos mais agradáveis. Com isso, a principal descoberta desse trabalho foi uma possível interação entre o CBD e o THC, sendo que as concentrações de 15 a 60 mg de CBD combinados com 30 mg de THC foram capazes de atenuar vários dos efeitos do THC (KARNIOL et al., 1974).

Zuardi et al. (1982) investigaram se o CBD seria capaz de reduzir a ansiedade provocada pelo THC em voluntários saudáveis, e se esse efeito ocorreria por antagonismo da ação do THC ou por um efeito ansiolítico do próprio CBD. Cada voluntário participou de cinco sessões experimentais, separados por um intervalo mínimo de 1 semana e realizado entre as 9:00 e as 12:00 em um quarto isolado e confortável. Em cada sessão os voluntários receberam por via oral, em procedimento duplo-cego, um dos seguintes tratamentos: THC (0,5mg / kg); CBD (1mg / kg); mistura (0,5 mg / kg de THC + 1 mg / kg de CBD); placebo e diazepam (10 mg). O diazepam foi utilizado para obter uma resposta padrão a um agente ansiolítico clássico, para

comparação com os efeitos produzidos pelos canabinoides. Os tratamentos foram administrados em uma seqüência diferente para cada voluntário, de forma que cada tratamento seguisse cada um dos outros. Observou-se que o CBD bloqueou a ansiedade provocada pelo THC na proporção de 2:1. A ansiedade foi avaliada com base na taxa de pulso, nas entrevistas e pelos relatórios espontâneos - às vezes definido durante a sessão, em que o experimentador incentivou o voluntário a descrever o que estava sentindo, interrompendo o mínimo possível durante o relatório; tanto as entrevistas, assim como relatórios espontâneos foram gravados. O material obtido dessas gravações foi usado para dois propósitos: o desenvolvimento de um resumo dos efeitos produzidos pelos diferentes tratamentos, várias vezes após tomar o medicamento, incluindo aquelas mudanças que ocorreram em dois ou mais voluntários; o outro para obter, para cada sessão, uma avaliação do observador quanto à ansiedade e efeitos típicos da *C. sativa*. Para fazer isso, uma transcrição das quarenta gravações (cinco de cada voluntário) foi dada a dois observadores independentes, que atribuíram escores de ansiedade em uma escala de 0 a 3 (0 = sem ansiedade; 1 = ansiedade leve (insegurança) 2 = ansiedade moderada, 3 = ansiedade intensa ou pânico) e pelos efeitos típicos de *C. sativa* em uma escala de 0 a 4 como descrito anteriormente por Karniol e Carlini (1973). Os resultados foram comparados com os obtidos pela autoavaliação. Os voluntários foram submetidos às escalas de auto-avaliação: 1. Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE); 2. Inventário do centro de pesquisa de dependência para efeitos de maconha (ARCI-Ma); 3. Escala de auto-avaliação analógica para sentimentos subjetivos, além da ansiedade e dos efeitos típicos da maconha, detectados. Essa ação também se estendeu a outras alterações subjetivas induzidas pelo THC. O efeito percebido do CBD não pareceu ser causado por um bloqueio geral dos efeitos do THC, uma vez que nenhuma alteração foi detectada nas medições da taxa de pulso. Vários efeitos adicionais foram observados como típicos do CBD e de natureza oposta aos do THC (ZUARDI et al., 1982).

Karschner et al. (2011) analisaram os efeitos subjetivos e fisiológicos após a administração controlada de Sativex® e THC oral em nove fumantes de Cannabis. Os sujeitos residiam na unidade de pesquisa sob vigilância médica contínua por pelo menos 10 horas antes da dosagem para garantir que não houvesse intoxicação aguda. Os participantes foram treinados em tarefas neurocognitivas e selecionados para claustrofobia em um simulador de Ressonância magnética funcional antes da sessão 1. Aos 90 min após cada dose, os

participantes foram submetidos a testes neurocognitivos por meio de ressonância magnética. Cada um dos participantes recebeu duas cápsulas e seis sprays de Sativex® em cada uma das cinco sessões, havia pelo menos 5 dias entre elas. Após as sessões, foi realizada a monitorização fisiológica, com o indivíduo sentado, medições da pressão arterial, frequência cardíaca e respiração foram aferidas. A ansiedade também foi avaliada pela pontuação atingida na realização dos testes subjetivos baseados em escalas de efeitos subjetivos, sendo a escala Likert com sete pontos, a escala M com cinco e o inventário do Centro de Pesquisas de Vício, com doze. Além dessas análises, as escalas de auto-avaliação com base no Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE-E e IDATE-T). Os participantes responderam 20 questões de estado com “nada”, “um pouco”, “moderadamente” ou “muito”, e 20 perguntas de traço com “quase nunca”, “às vezes”, “muitas vezes” ou “quase sempre”. Os escores de estado e traço potenciais variaram de 20 (mínimo) a 80 (máximo). Os efeitos farmacodinâmicos ao longo de 10,5 h nos nove fumantes de Cannabis - aleatoriamente designados para receber placebo, 5 ou 15 mg de THC sintético oral e uma dose baixa (5,4 mg de THC, 5,0 mg de CBD) ou alta (16,2 mg de THC, 15,0 mg de CBD) de Sativex®. Em doses terapêuticas, nenhuma modulação substancial dos efeitos do THC induzido pelo CBD foi evidente. O THC oral e o Sativex® produziram aumentos similares, mas clinicamente insignificantes, da frequência cardíaca, ansiedade, sem eventos adversos graves. Os THC orais e bucais têm uma absorção mais lenta, menor taxa de liberação de THC para o cérebro e menos eventos adversos associados em comparação com a Cannabis fumada. Estes resultados indicam que o Sativex® tem um perfil de segurança farmacodinâmico comparável ao do THC oral em doses terapêuticas baixas.

5.1.2 Animais

Vann et al. (2008) investigaram o grau com que os efeitos relacionados ao THC seriam alterados pela coadministração de CBD. Para este fim, CBD e THC foram avaliados isoladamente e em combinação num modelo de aversão condicionada ao lugar em camundongos ICR machos (25-32 g) em testes realizados em câmaras de condicionamento. Inicialmente, os animais passaram por um pré-condicionamento em que se determinou o tempo gasto em cada compartimento, os camundongos com extremo desvio para um único lado (isto é, superior a 600 segundos) foram removidos destes estudos

(<10%). Após o pré-condicionamento, os testes de condicionamento começaram, e em metade dos camundongos em cada grupo recebeu a injeção da droga e outra metade, injetada com veículo e imediatamente confinada a um dos compartimentos de escolha por 30 min. O emparelhamento da droga ou do veículo (não-droga) com cada compartimento foi variado entre os grupos para combater o viés ambiental. No dia seguinte, os animais foram colocados em condições opostas, recebendo droga ou veículo, e foram condicionados em outro compartimento por 30 min. Esta alternância diária continuou por um total de 10 dias (cinco veículos e cinco drogas). Inicialmente, os ensaios de condicionamento foram realizados com veículo *versus* solução salina, THC (1 e 10 mg / kg), morfina (5 mg / kg) e CBD (1, 3, 10 e 30 mg / kg) para determinar os efeitos de cada droga sozinho. A morfina serviu como um controle positivo bem estabelecido na tarefa de condicionamento de lugar (BLANDER et al., 1984). Em seguida, estudos de interação foram realizados para testar se o CBD alteraria os efeitos do THC. Especificamente, administrou-se 1 mg / kg de THC com 0,1, 1 e 3 mg / kg de CBD e 10 mg / kg de THC com 1, 10 e 30 mg / kg de CBD. No dia seguinte ao teste de condicionamento final, nenhuma injeção foi administrada e cada camundongo foi colocado na câmara por 15 min. O procedimento do teste de pós-condicionamento foi idêntico aos testes de pré-condicionamento. O tempo gasto em cada compartimento foi registrado. Quanto à análise de discriminação de drogas já descrito anteriormente (VANN et al., 2008), os camundongos foram treinados para pressionar uma alavanca após a administração de 3 mg / kg de 9-THC e pressionar outra alavanca após a injeção com veículo (proporção de 1:1:18 de emulphor: etanol: soro fisiológico), cada um de acordo com um esquema de taxa fixa de 10 (FR-10) de reforço alimentar. A conclusão de 10 respostas consecutivas na alavanca de injeção apropriada resultou na entrega de um reforço alimentar, e cada resposta na alavanca incorreta reajustou o requisito de resposta na alavanca correta. A posição da alavanca do medicamento variou entre o grupo de ratos. Para serem testados, os animais devem ter completado o primeiro FR e feito pelo menos 80% de todas as respostas na alavanca apropriada para injeção na sessão de treinamento do dia anterior. Além disso, o roedor deve ter cumprido esses mesmos critérios durante pelo menos uma das sessões de treinamento com o composto alternativo de treinamento. Desse modo, foi avaliado se o CBD seria capaz de interferir com a aversão condicionada de lugar (efeito ansiogênico) induzida pela administração intraperitoneal aguda de THC (10 mg/kg). Nas doses de 1,0 e 10 mg/kg, o CBD foi capaz de prevenir

tal efeito do THC. Quando administrado isoladamente, o CBD não produziu efeitos. Tais resultados sugerem que o CBD, quando coadministrado com o THC em razões de 1:10 e 1:1 pode melhorar/minimizar os efeitos aversivos induzidos pelo THC.

Malone, Jongejan e Taylor (2009) investigaram os efeitos do tratamento agudo com CBD, THC ou CBD associado ao THC sobre o comportamento de interação social de ratos Sprague-Dawley machos com 45-52 dias de idade em um campo aberto. O teste de interação social ocorreu a cada dia, com um par desconhecido de ratos que não eram companheiros de gaiola e não tinham recebido exposição física ou visual prévia um ao outro, e então, foram colocados na arena por 10 min e tiveram permissão para se mover livremente. No quinto dia, um par de ratos não relacionados com peso equivalente recebeu duas injeções 20 min depois da segunda injeção, os ratos foram removidos das suas gaiolas individuais e colocados em cantos opostos da arena aberta. Gravação de vídeo da arena aberta começou imediatamente após os ratos foram colocados na arena, e cessou após 10 minutos se passaram. Os pares de ratos foram injetados com CBD ou veículo seguido de THC ou veículo e o comportamento no campo aberto foi avaliado por 10 min. Em animais pré-tratados com veículo, o THC (1,0 mg/kg i.p.) reduziu significativamente a interação social. O tratamento com CBD (20 mg/kg i.p.) não teve efeito significativo sozinho, mas foi capaz de prevenir a redução na interação social induzida pelo THC. No entanto, a combinação de 20 mg/kg de CBD com 10 mg/kg de THC, reduziu significativamente a interação social entre os pares de ratos, bem como produziu uma diminuição significativa na atividade locomotora. Estes dados sugerem que o CBD pode prevenir a atenuação da interação social induzida por doses baixas de THC (razão CBD:THC de 20:1), já o uso de uma dose maior de THC e CBD (razão CBD:THC de 2:1) poderia prejudicar a interação social, possivelmente pela diminuição da atividade locomotora dos animais.

Klein et al. (2011) investigaram se os efeitos comportamentais do THC, bem como seus níveis no sangue e cérebro seriam afetados pelo pré-tratamento com doses equivalentes de CBD. Ratos adolescentes foram tratados com doses diárias crescentes (1 ou 3 e depois 10 mg/kg de THC) por 21 dias. Alguns grupos de animais receberam doses equivalentes de CBD 20 min antes de cada injeção de THC. Durante o tratamento os ratos foram avaliados em relação aos efeitos do THC, ou do CBD associado ao THC, sempre na proporção de 1:1. Este trabalho representa uma significativa exacerbação dos efeitos do THC pelo pré-tratamento com CBD foi evidenciada no teste de

interação social, onde um grande declínio da interação social foi obtido com THC quando CBD foi administrado 20 minutos antes. No labirinto em cruz elevado, o THC foi ansiogênico com ou sem o pré-tratamento de CBD, mas os efeitos sobre o tempo nos braços abertos e a avaliação de risco foram maiores quando CBD foi utilizado.

Todd e Arnold (2015) investigaram os efeitos da razão de 1:1 de CBD e THC sobre a atividade locomotora, comportamento relacionado à ansiedade (avaliado na tarefa de campo aberto), temperatura corporal e a expressão da proteína Fos (um marcador de ativação neuronal) no sistema nervoso central. Os camundongos machos foram tratados com veículo, CBD (10 mg/kg), THC (10 mg/kg) ou CBD mais THC (1:1). O CBD potencializou a supressão locomotora induzida pelo THC, mas reduziu os efeitos hipotérmicos e ansiogênicos do THC. Já o CBD sozinho não induziu efeito significativo sobre essas medidas. O THC aumentou a ativação cerebral medida pela expressão de proteína Fos em 11 das 35 regiões do cérebro estudadas. A coadministração de CBD suprimiu a expressão de c-Fos induzida por THC em seis dessas regiões cerebrais. Este efeito foi mais pronunciado no núcleo pré-óptico medial e na substância cinzenta periaquedutal lateral. O tratamento com CBD sozinho diminuiu a expressão de c-Fos apenas no núcleo central da amígdala em comparação com o veículo. Esses dados sugerem que o CBD pode inibir ou potencializar os efeitos agudos do THC dependente da medida que está sendo examinada, ao menos em uma razão de dose de 1:1. Os efeitos do THC e/ou CBD sobre a atividade de regiões do cérebro envolvidas na memória, ansiedade e regulação da temperatura corporal são complexos.

Todd et al. (2017) realizaram um estudo complementar ao supracitado (TODD; ARNOLD, 2015) e demonstraram que a proporção de 1:1 de CBD e THC mostrou-se tão eficaz quanto a de 5:1. Neste caso, foi investigado se o CBD (10 mg/kg) administrado por 15 dias modularia alguns efeitos comportamentais do tratamento repetido com THC (10 mg/kg) em camundongos machos. Após a supressão locomotora aguda, o THC causou uma hiperatividade locomotora de rebote que foi inibida parcialmente pelo CBD. O CBD não alterou a ansiedade persistente induzida pelo THC e nem a tolerância aos efeitos farmacológicos do THC. Não houve evidência de o CBD potencializar os efeitos comportamentais do THC.

Rock et al. (2017) avaliaram os efeitos do THC (1,0 mg/kg), CBD (5 mg/kg) ou CBD mais THC (proporção 5:1) em ratos Sprague-Dawley machos com ou sem estresse prévio (aplicação de um choque 24 h antes de serem testados na caixa claro-escuro, um teste de

ansiedade). A aplicação do estresse prévio potencializou o efeito ansiogênico (diminuiu o tempo gasto e aumentou a latência para entrar no compartimento claro) induzido pelo THC. A administração de CBD reverteu essa resposta ansiogênica induzida pelo choque prévio nas patas. A administração de CBD não induziu nenhum efeito por si só e também não alterou o efeito ansiogênico do THC observado em animais controle (sem choque prévio ao teste do claro-escuro). Estes resultados sugerem que os efeitos ansiolíticos do CBD podem requerer a presença de um estressor prévio (em animais não estressados o efeito dele foi inexistente).

Hempel et al. (2018) investigaram sinais de ansiedade por meio dos efeitos agudos do CBD sobre os do THC em um protocolo de aversão condicionada de lugar e de sabor em ratos Wistar machos e fêmeas. No Experimento 1, os animais foram tratados com CBD (0,075 ou 0,75 mg/kg), THC (0,75 mg/kg) ou duas combinações de CBD e THC (1:10 ou 1:1) e depois, foram colocados em um aparato de condicionamento de lugar. A administração de THC, mas não CBD, induziu aversão condicionada ao lugar e ao sabor de sacarina. Em nenhuma das proporções de dose testadas o CBD alterou isso. Não houve diferenças entre os sexos em nenhuma situação avaliada. No Experimento 2 foi avaliada uma dose maior de THC (7,5 mg/kg) e doses correspondentes de CBD (0,75 ou 7,5 mg/kg). Semelhante aos resultados do experimento 1, o CBD não teve efeito significativo sobre a aversão condicionada de lugar e de sabor induzida pelo THC em nenhuma das proporções de dose testadas (1:10 ou 1:1). Em ambas as razões de dose, o CBD não modulou nenhum efeito. Não houve diferença entre os sexos em nenhum ensaio ou em qualquer proporção. Estes resultados sugerem que alterar o conteúdo de CBD na maconha medicinal provavelmente teria efeitos mínimos em termos de tolerabilidade.

Szkudlarek et al. (2018) analisaram os efeitos do THC e do CBD em regiões neurais como o córtex pré-frontal (CPF) (importante na função cognitiva executiva quanto no processamento afetivo). Foi mostrado que a coadministração de CBD + THC foi suficiente para bloquear os efeitos ansiogênicos do THC e esta propriedade ansiolítica do CBD pode estar relacionada à sua ativação de receptores 5-HT_{1A}. Numa combinação integrativa de ensaios farmacológicos comportamentais cognitivos e afetivos em ratos, foi relatado que a infusão intra-CPF de THC produz efeitos ansiogênicos enquanto não produzem impedimentos na função executiva. Em contraste, a infusão aguda de CBD intra-CPF prejudicou a memória *set-shifting* e de

trabalho espacial, sem interferir na ansiedade ou comportamentos de sociabilidade. No entanto, o CBD intra-CPF reverteu os prejuízos cognitivos induzidos pelo antagonismo glutamatérgico no CPF e bloqueou as propriedades ansiogênicas do THC, sugerindo que as propriedades terapêuticas do CBD dentro do CPF podem estar presentes apenas durante estados patologicamente aberrantes. Dessa maneira, sugere-se que o CBD pode mitigar (dependendo da dose) as propriedades ansiogênicas do THC diretamente no CPF, e que tais efeitos do THC e CBD foram mediados por mecanismos de sinalização dos receptores diferentes (CB₁ vs. 5-HT_{1A}) no CPF.

5.1.3 Discussão dos efeitos canabínicos para a ansiedade

Em resumo, o CBD reduziu os efeitos ansiogênicos e aversivos do THC em roedores e humanos na maioria dos estudos analisados; revertendo respostas emocionais condicionadas induzidas por THC em ratos (KARNIOL et al., 1974; ZUARDI et al., 1982), a retirada social em ratos (MALONE; JONGEJAN; TAYLOR, 2009) e a aversão ao local condicionado em camundongos (VANN et al., 2008). Entretanto, há um estudo divergente (KLEIN et al., 2011) em que o pré-tratamento com CBD foi capaz de exacerbar os efeitos do THC, demonstrando grande declínio da interação social evidenciado no TIS, assim no LCE, o aumento da ansiedade (efeito ansiogênico).

Até o momento, no entanto, nenhum estudo avaliou de forma sistemática o efeito do CBD sobre a ansiedade em fêmeas e/ou mulheres saudáveis ou com transtornos de ansiedade.

5.2 DESCRIÇÃO E DISCUSSÃO DOS EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DE CBD COM THC NA DEPRESSÃO

5.2.1 Humanos

Lawn et al. (2016) investigaram os efeitos do uso agudo ou crônico da maconha com ou sem CBD sobre o grau de motivação. No experimento 1, eles avaliaram a tomada de decisões relacionada ao esforço em 17 participantes que receberam uma vez placebo, maconha sem CBD (8,0 mg de THC) ou maconha com CBD (8,0 mg de THC + 10 mg de CBD). A administração de maconha sem CBD levou a uma redução geral na motivação, evidenciado pela menor probabilidade de fazer uma escolha de alto esforço para ganhar uma recompensa monetária (tarefa esforço-despesa para recompensa). A maconha com

CBD não reduziu tal efeito, mas atenuou parcialmente os efeitos do THC sobre o valor esperado. No estudo 2, 20 participantes usuários crônicos de maconha foram comparados com 20 participantes não usuários de maconha e participaram da tarefa de recompensa probabilística em um estado não intoxicado. No entanto, o grupo “dependente” de maconha exibiu um viés de resposta mais fraco do que o grupo controle. Assim, o uso crônico de maconha foi associado com uma motivação preservada e a uma aprendizagem de recompensa prejudicada. Em resumo, esses resultados suportam uma síndrome amotivacional causada pela administração aguda, mas não crônica, de maconha sem CBD.

5.2.2 Discussão dos efeitos canabinoides para a depressão

De acordo com Lawn et al. (2016) há evidências experimentais de que o CBD pode atenuar ao menos em parte os efeitos amotivacionais do THC em humanos (homens e mulheres) saudáveis. A proporção de CBD e THC investigada foi a de 1,25:1. Seria apropriado investigar sintomas depressivos mais clássicos, tais como o humor deprimido e a anedonia, para subsidiar os resultados supracitados. Da mesma forma, seria necessário pesquisar os efeitos da associação de CBD com THC em modelos preditivos da atividade antidepressiva em animais de laboratório, tais como o teste de nado forçado (TNF) em ratos e do teste de suspensão pela cauda (TSC) em camundongos.

Na busca por estudos que avaliaram os efeitos da associação de CBD e THC para respostas de depressão, apenas o estudo de Lawn et al. (2016) foi selecionado conforme os critérios de inclusão estabelecidos. No entanto, muitos outros trabalhos já relataram os efeitos antidepressivos da administração de CBD (CRIPPA et al., 2005; SHBIRO et al., 2019) ou THC de forma isolada (LUCATCH et al., 2018).

Sales et al. (2018) avaliaram o efeito antidepressivo induzido pelo CBD isolado, e a relação de dependência com os níveis de serotonina no cérebro. O tratamento com CBD demonstrou efeitos semelhantes aos dos antidepressivos em diferentes testes pré-clínicos em roedores. No entanto, os mecanismos envolvidos nos efeitos antidepressivos induzidos pelo CBD ainda são pouco conhecidos. Este trabalho, então, investigou a participação da serotonina (5-HT) e/ou noradrenalina (NA) em efeitos semelhantes ao antidepressivo induzido pelo CBD no teste de natação forçada (TNF): 1) testando se a coadministração do CBD com antidepressivos serotoninérgicos

(fluoxetina) ou noradrenérgicos (desipramina) teria efeitos sinérgicos; e 2) investigando se a depleção de 5-HT ou NA prejudicaria os efeitos comportamentais induzidos por CBD. Os resultados sugerem que o CBD (10 mg/kg), a fluoxetina (10 mg/kg) e a desipramina (5 mg/kg) induziram efeitos do tipo antidepressivo em camundongos submetidos ao TNF. Além do mais, a coadministração doses ineficazes de CBD (7 mg/kg) e fluoxetina (5 mg/kg) ou desipramina (2,5 mg/kg) resultou em efeitos semelhantes ao antidepressivo, implicando assim mecanismos sinérgicos e/ou aditivos. Pré-tratamento com PCPA (um inibidor da síntese de serotonina: 150 mg/kg, ip, uma vez por dia durante 4 dias), mas não DSP- (uma neurotoxina noradrenérgica: 1 µg / µl, icv, 24 h antes do teste), reduziu níveis de monoamina no cérebro. No entanto, apenas o tratamento com PCPA aboliu os efeitos comportamentais induzidos por CBD no TNF, indicando a participação de mecanismos serotoninérgicos. De forma importante, nenhum dos tratamentos induziu efeitos locomotores, assim o efeito do tipo antidepressivo induzido pelo CBD no TNF é dependente dos níveis de serotonina no sistema nervoso central.

Shbiro et al. (2019) também estudaram os efeitos do CBD isolado sobre a depressão, neste caso, usando dois modelos “genéticos” de depressão, isto é, ratos *Wistar Kyoto* (WKY) e ratos *Flinders Sensitive Line* (FSL) machos e fêmeas. Esses animais receberam CBD (30 mg/kg) por via oral, e foi observado que o CBD também diminuiu a imobilidade no TNF em ambos os gêneros. Assim, esses achados sugerem um papel para a terapia cognitivo-comportamental (TCC) no tratamento de transtornos mentais com sintomas proeminentes de desamparo e anedonia.

Lucatch et al. (2018) relataram que pacientes com transtornos de humor, incluindo transtorno depressivo maior (TDM) e transtorno bipolar (TDB), apresentam taxas mais altas de uso de Cannabis e TCC em comparação com a população geral. As razões para esta associação não são claras, nem os supostos efeitos terapêuticos do uso de Cannabis, ou de seus fitocanabinoides, nestas doenças. Ademais, os tratamentos farmacológicos para o uso de Cannabis demonstraram resultados inconclusivos baseados em ensaio clínico randomizado (ECR), e, nenhum medicamento foi aprovado pela FDA para esse fim. Além disso, vale mencionar que os agonistas canabinoides, como dronabinol e nabilona, também foram investigados, mas os resultados foram inconsistentes. As evidências sobre os tratamentos incluindo THC para pacientes com comorbidades neuropsiquiátricas precisam de mais estudos e comparações com outros tratamentos farmacológicos.

Nesse sentido, foi relatado que o CBD isolado parece realmente induzir efeitos antidepressivos. Já a associação de CBD e THC ainda carece de mais evidências em resposta à depressão, visto que o THC parece induzir efeitos depressores; com base nisso, se faz necessário pesquisar e refinar as proporções entre eles. Vale destacar ainda, que já se confirmou que a combinação dos canabinoides é capaz de reduzir os sintomas afetivos negativos em curto prazo, mas o uso continuado pode exacerbar os sintomas basais de depressão ao longo do tempo (CUTTLER; SPRADLIN; MCLAUGHLIN, 2018).

5.3 DESCRIÇÃO E DISCUSSÃO DOS EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DE CBD COM THC NA ESQUIZOFRENIA/PSICOSE

Juckel et al. (2007) investigaram os efeitos agudos do THC e do extrato padronizado de Cannabis na negatividade do defeito evocado auditivo em 22 voluntários saudáveis (idade 28 ± 6 anos, 11 homens) os efeitos do THC (2,5 mg) ou do extrato de maconha (CBD 1,35 mg + THC 2,5 mg) sobre o processamento de informação auditiva, que está deficiente em pacientes esquizofrênicos. *Mismatch Negativity* (MMN) é um potencial relacionado ao evento auditivo que ocorre quando uma sequência de sons repetitivos é interrompida por um som ocasional “excêntrico” que difere em frequência ou duração; em pacientes esquizofrênicos, o MMN tem indicando processamento deficiente de informações auditivas e memória de trabalho. Os estados psicóticos induzidos por Cannabis podem assemelhar-se à esquizofrenia. Atualmente, há discussões enfocando a estreita relação entre a Cannabis, o sistema endocanabinoide e dopaminérgico, e o início da psicose esquizofrênica. Diante disso, este estudo investigou os efeitos da Cannabis na amplitude do MMN em 22 voluntários saudáveis (idade 28 ± 6 anos, 11 homens) comparando THC e extrato padronizado de Cannabis contendo THC e CBD em um projeto prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo. Os MMNs resultantes de 1000 estímulos auditivos foram registrados por eletroencefalografia (EEG) de 32 canais. O processamento da informação auditiva foi maior no grupo tratado com o extrato de Cannabis do que no grupo controle. O grupo THC não diferiu do grupo controle, o que sugere que o CBD tenha atenuado o prejuízo no desempenho cognitivo induzido pelo THC devido suas propriedades anti-psicóticas.

Roser et al. (2009) realizaram um estudo prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo cruzado em que investigou os efeitos agudos de canabinoides na amplitude P300 em 20 voluntários saudáveis

(idade 28,2 +/- 3,1 anos, 10 homens), comparando THC e extrato padronizado de *Cannabis* contendo THC e CBD. Investigaram os efeitos do THC (10 mg) ou do extrato de *Cannabis* (CBD 5,4 mg + THC 10 mg) sobre a atenção e a memória de trabalho, que estão deficientes em pacientes esquizofrênicos. As amplitudes reduzidas do P300 evocado auditivo são um achado robusto em pacientes esquizofrênicos, indicando uma alocação deficiente de recursos atencionais e uma memória de trabalho ativa. O THC, principal componente ativo da *Cannabis sativa*, tem sido conhecido por prejudicar de forma aguda as habilidades cognitivas em vários domínios, particularmente na memória e atenção. Dados os efeitos psicóticos do THC, uma hipótese canabinoide da esquizofrenia foi proposta. Ondas P300 foram registradas durante uma tarefa de reação de escolha. Como esperado, o THC revelou uma redução significativa da amplitude do P300 nos eletrodos frontal, central e parietal da linha média. A atenção e a memória de trabalho foram prejudicadas no grupo tratado com THC em relação ao grupo controle. O grupo extrato de *Cannabis* não diferiu do grupo controle, indicando que na dose testada o CBD não foi capaz de atenuar os prejuízos na atenção e na memória de trabalho induzidos pelo THC. Além disso, não houve correlações entre as concentrações plasmáticas de canabinoides e os parâmetros do P300. Esses dados sugerem que o THC pode levar ao comprometimento agudo do funcionamento atencional e da memória de trabalho.

Bhattacharyya et al. (2010) investigaram em dois experimentos os efeitos opostos do THC (10 mg) ou CBD (600 mg) na função cerebral, bem como na psicopatologia. Para isso, foram utilizadas imagens de ressonância magnética funcional (fMRI) em voluntários saudáveis para examinar se o THC e o CBD tiveram de fato efeitos opostos na função cerebral regional. Em seguida, foi feito um pré-tratamento com o CBD para avaliar a possibilidade de prevenir os sintomas psicóticos agudos induzidos pelo THC. No primeiro experimento então, foi utilizada a ressonância magnética funcional em 15 homens saudáveis. Foi observado que o THC e o CBD tiveram efeitos opostos na ativação em relação ao placebo no estriado durante a recordação verbal, no hipocampo durante a tarefa de inibição de resposta, na amígdala quando os sujeitos visualizaram rostos medrosos, no córtex temporal superior quando os sujeitos ouviam a fala e no córtex occipital durante o processamento visual. Em seguida, avaliou-se o pré-tratamento com o CBD em três homens e três mulheres. Foi observado então que o pré-tratamento com CBD preveniu a indução aguda de sintomas psicóticos pelo THC. Nesse sentido, o THC e o CBD

podem ter efeitos opostos na função cerebral regional, o que corrobora a observação de efeitos sintomáticos e comportamentais diferentes. Também foi confirmado que o CBD seria capaz de atenuar os efeitos psicóticos induzidos pelo THC.

Englund et al. (2013) investigaram se o pré-tratamento com CBD (600 mg via oral) seria capaz de atenuar a psicose e o comprometimento cognitivo induzido pelo THC (1,5 mg endovenoso) em homens e mulheres saudáveis (idade: 26 ± 4 anos). Antes do experimento, os participantes preencheram os seguintes questionários online: escala de pensamentos paranoides - que fornece uma medida de traços paranoides (GREEN et al., 2008); o questionário de experiências com Cannabis - que quantifica experiências psicóticas / disfóricas após uso da Cannabis recreativa (BARKUS; LEWIS, 2008); o questionário de personalidade esquizotípica (RAINE, 1991). Isso permitiu avaliar se as medidas de "propensão à psicose" diferiam entre os dois grupos. Os participantes também completaram o teste Wechsler de leitura de adultos - que fornece uma estimativa do QI (WECHSLER, 2001). Os sintomas psicóticos positivos clinicamente significativos (ex: paranoia) foram menos prováveis no grupo pré-tratado com CBD quando comparado com o grupo controle. A memória episódica se tornou mais fragilizada no grupo controle em relação ao grupo pré-tratado com CBD. Estes resultados suportam a ideia de que variedades de maconha com alto teor de THC e/ou baixo teor de CBD estão associadas a riscos adicionais para a saúde mental.

Murphy et al. (2017) avaliaram em camundongos machos os efeitos do tratamento repetido por 21 dias com solução veículo, CBD (3,0 mg/kg), THC (3,0 mg/kg) ou CBD + THC (3,0 mg/kg de cada) durante a adolescência (dia pós-natal: 28-48) ou o início da idade adulta (dia pós-natal: 69-89) sobre respostas associadas à esquizofrenia. Os animais foram avaliados no teste de campo aberto (TCA), teste de reconhecimento de objetos, teste de esconder esferas (*marble burying*) e labirinto em cruz elevado (LCE) 1 e 42 dias após o tratamento. Nenhum dos tratamentos alterou a atividade exploratória e a tigmotaxia no TCA. A administração crônica de THC durante a adolescência levou a prejuízos imediatos (dia 1) e em longo prazo (dia 42) no reconhecimento de objetos (memória de trabalho). Em contraste, a administração adulta de THC causou apenas um comprometimento imediato da memória de objetos/trabalho. A exposição crônica dos camundongos adolescente ao THC aumentou os comportamentos repetitivos e compulsivos, medidos pelo teste de esconder esferas e outras tarefas relacionadas. A administração crônica de THC, durante a

adolescência ou durante a idade adulta, levou a um aumento tardio da expressão de comportamentos defensivos de ansiedade no labirinto em cruz elevado. Todas as anormalidades comportamentais induzidas pelo THC foram prevenidas pela coadministração de CBD, sendo que o CBD sozinho não influenciou os parâmetros comportamentais avaliados. Esses resultados sugerem que a exposição crônica ao THC durante a adolescência leva a algumas anormalidades comportamentais comuns na esquizofrenia, mas o CBD (proporção 1:1) foi capaz de prevenir esses déficits.

Todd et al. (2017) investigaram se o CBD (10 mg/kg) administrado por 15 dias atenuaria os efeitos comportamentais do tratamento repetido com THC (10 mg/kg) em camundongos machos. O CBD foi capaz de reduzir sutilmente os efeitos agudos do THC na ativação sensório-motora avaliada por meio do teste de inibição pré-pulso, o que poderia embasar ao menos em parte o efeito antipsicótico do CBD. Esses efeitos sutis encontrados em uma proporção de doses de 1:1 foram mantidos, mas não potencializados, por uma razão de dose de 5:1 (CBD 50 mg/kg + THC 10 mg/kg). Este estudo também demonstrou mudanças neuroadaptativas na via mesolímbica (*nucleus accumbens*), a partir da combinação de CBD e THC aumentou-se sinergicamente a expressão de H3K9 / 14ac e Δ FosB na via mesolímbica. Dado que o THC induziu um fenótipo de hiperatividade locomotora semelhante à sensibilização comportamental e o CBD modestamente atenuou esse efeito ao longo do tempo de dosagem repetida. Os estudos exploratórios que examinaram e constataram que o CBD poderia reduzir os efeitos do THC em marcadores de neuroadaptação epigenética e de longo prazo na via mesolímbica foram com base na expressão de H3K9 / 14ac após a administração de CBD, THC e CBD50 | THC10. Além disso, o estudo também analisou a expressão de Δ FosB no tecido cerebral de camundongos expostos aos canabinoides por 15 dias. Embora nenhum efeito na expressão de Δ Fos tenha sido observado na área tegmental ventral, um efeito principal significativo do THC foi observado na “concha” do *nucleus accumbens*, e tanto o THC quanto o CBD no núcleo do *nucleus accumbens*.

Morgan et al. (2018) avaliaram os efeitos individuais e combinados do THC e CBD nos sintomas psicotomiméticos e funções de memória através de um estudo de desenho cruzado duplo-cego randomizado onde se comparou os efeitos de (i) placebo, (ii) 8 mg de THC, (iii) 16 mg de CBD e (iv) 8 mg de THC + 16 mg de CBD administrados por inalação via vaporizador. Foram selecionados 48 usuários de *Cannabis* da comunidade com base em (1) escores de

questionário de personalidade esquizotípica (baixa ou alta) e (2) frequência de uso de *Cannabis* (leve ou pesado). A Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (EBAP), Inventário de Estados Psicotomiméticos (IEP) (usado para avaliar sintomas esquizotípicos agudos), recordação imediata e tardia da prosa (memória episódica), 1- e 2-costas (memória de trabalho) foram avaliadas em cada dia. Os resultados indicaram que o THC aumentou os escores totais no IEP, os sintomas negativos no EBAP e as memórias do tipo episódica e de trabalho foram prejudicadas significativamente. A co-administração de CBD não atenuou esses efeitos. O CBD sozinho reduziu as pontuações do IEP apenas em usuários leves. Em uma proporção de 2:1, o CBD não atenuou os efeitos agudos de perturbação psicótica e de memória induzidos pelo THC vaporizado. Os usuários frequentes de cannabis podem apresentar uma resposta antipsicótica atenuada ao CBD, o que é preocupante devido às altas taxas de transtornos do uso de cannabis em pacientes com esquizofrenia.

5.3.1 Discussão dos efeitos canabinoides para a esquizofrenia

O estudo de Juckel et al. (2007) demonstrou por meio de amplitudes auditivas aplicadas aos voluntários, que o CBD associado ao THC demonstrou propriedades neuroprotetoras e anti-psicóticas, já descritas em estudos pré-clínicos e clínicos (LEWEKE et al., 2012; ZUARDI; RODRIGUES; CUNHA, 1991; ZUARDI et al. 1995). Assim, os mecanismos desse efeito não são bem compreendidos, mas várias linhas de pesquisas sugerem que o sistema dopaminérgico está particularmente envolvido nos mecanismos de ação do CBD, bem como no sistema canabinoide endógeno (PERTWEE, 2008). Vários estudos ainda encontraram uma interação íntima entre o sistema dopaminérgico e o sistema endocanabinoide (FRIDE, 2002). Além do que a interação do CBD com THC demonstrou mudanças neuroadaptativas na via mesolímbica (*nucleus accumbens*) – característica relevante ao tratamento de longo prazo (TODD et al., 2017). Os endocanabinoides agonistas CB1, bem como o THC, aumentaram o efluxo e utilização pré-sinápticos de dopamina no córtex pré-frontal (CHEN et al., 1990; JENTSCH et al., 1997; VERRICO; JENTSCH; ROTH, 2003). O CBD é um antagonista parcial fraco no receptor CB1 central que é conhecido por reduzir os efeitos do THC no sistema dopaminérgico. Estudos anteriores em ratos e camundongos que empregaram modelos preditivos de antipsicóticos demonstrou-se que o CBD, bem como o antagonista do receptor de dopamina D2 haloperidol, pode

desempenhar um papel na redução do comportamento motor anormal, como hiperlocomoção e estereotípias induzidas pelo agonista D1 / D2 da dopamina D-anfetamina (MOREIRA; GUIMARÃES, 2005; ZUARDI; RODRIGUES; CUNHA, 1991).

Em resumo, as evidências experimentais de que o CBD pode atenuar ao menos em parte dos efeitos psicóticos do THC em animais de laboratório (essencialmente machos) e humanos (homens e mulheres) saudáveis são convergentes. A proporção de CBD e THC mais investigada foi a de 1:1, sendo que houve efeito significativo com o uso de uma proporção que variou de 0,54:1 a 60:1 (proporção mais frequentemente eficaz foi a de 1:1).

6 DISCUSSÃO GERAL

Nesse trabalho analisamos os estudos que investigaram os efeitos da combinação de CBD e THC sobre respostas de ansiedade, depressão e esquizofrenia. Agora faremos uma discussão mais ampla e integrada dos aspectos mais relevantes que foram identificados nessa análise, em especial a comparação da proporção desses fitocanabinoides nos usos terapêuticos e recreacionais.

Com base nos dados pré-clínicos (Quadro 3), o CBD e o THC podem ser considerados constituintes sinérgicos e igualmente importantes, dependendo dos seus teores, pois a ação combinada entre eles parece funcionar melhor do que a isolada, principalmente porque o CBD auxilia, equilibra, melhora e, às vezes, reforça os efeitos benéficos como também bloqueia alguns dos efeitos prejudiciais do THC, mas que precisa ser contrabalanceado (devido aos potenciais efeitos adversos). Ou seja, ainda que o THC seja considerado o principal constituinte no uso recreacional da maconha, esse rótulo não se aplicaria durante o uso terapêutico, sendo que há uma medicação chamada Sativex® (Mevatyl® no Brasil) em que a proporção entre eles é de praticamente 1:1. Desta forma, dadas as devidas particularidades de ação do CBD e THC ainda a serem elucidadas, quando associados parecem induzir efeitos aditivos e/ou sinérgicos (em inglês, a ação resultante da ação dos vários constituintes da Cannabis é, às vezes, referida como *entourage effect* (RUSSO, 2018)). Nesse contexto é apropriado ressaltar que a Cannabis com altos teores de CBD permanece sendo mais tolerável e a sua associação permite reduzir significativamente o risco de psicose aguda induzida por THC. Além disso, o CBD pode potencializar os efeitos benéficos associados ao THC, como analgesia, anti-inflamação e prevenção de náuseas. Existem ainda relatos de interações sinérgicas potenciais em áreas muito diversas além da dor e inflamação, como na dependência química, epilepsia, câncer e infecções por fungos e bactérias (PAMPLONA; SILVA; COAN, 2018).

Há evidências de efeitos “terapêuticos” da associação de CBD com THC nas três condições estudadas. As proporções eficazes nos estudos de ansiedade, depressão e esquizofrenia variaram de 0,54:1 a 60:1, sendo a de 1:1 a combinação eficaz mais frequentemente testada. Nos estudos de ansiedade, a maioria dos dados foi obtida em experimentos com animais de laboratório machos (ratos Wistar e camundongos C57BL6 ou ICR), sendo a proporção de CBD e THC de 1:1 a mais eficaz. No entanto, em um estudo no qual foram usados ratos

e ratas Sprague Dawley (MALONE; JONGEJAN; TAYLOR, 2009), a proporção 1:1 não apresentou eficácia; sendo assim, seria importante expandir a análise da associação de CBD e THC em animais machos e fêmeas para podermos comparar com os resultados obtidos em outras linhagens, com base nos principais testes de ansiedade (ex: labirinto em cruz elevado). É apropriado destacar que há diferenças dependentes do sexo/gênero no consumo de Cannabis e nos efeitos dos canabinoides sobre a ansiedade e a memória aversiva (CUTTLE; SPRADLIN; MCLAUGHLIN, 2018; NEY et al., 2018).

Já os estudos de depressão e esquizofrenia envolveram majoritariamente experimentos com homens e mulheres saudáveis. Sendo assim, seria importante investigar agora se a associação de CBD com THC em humanos com depressão ou esquizofrenia replicaria os resultados promissores relatados. Ressaltamos ainda a importância de termos mais estudos com humanos saudáveis para melhor avaliar as respostas em ansiedade, assim como as proporções aplicadas. Para depressão e esquizofrenia seria imprescindível termos mais estudos pré-clínicos, e de maneira controlada conseguiríamos ampliar ainda mais o que conhecemos sobre os mecanismos envolvidos nessa combinação e proporções adequadas.

Considerando que o THC seja o componente mais psicoativo e potente dentre todos os fitocannabinoides isolados da Cannabis, até o momento, mesmo em superdosagens, não se constatou ameaça à vida; pois não provoca depressão respiratória ou cardiovascular; sendo mais seguro que os opiodes e o etanol (RANG et al., 2016). As supostas ações benéficas do CBD em atenuar os efeitos indesejados psicotomiméticos, ansiogênicos ou cognitivos do THC têm sido demonstrados em vários estudos, tal como aproveitados nos nabiximols (aprovados em vários países para tratamento de sintomas de espasticidade em adultos com esclerose múltipla) (VERMERSCH, 2011; BOGGS et al., 2018). Porém, não se pode afirmar que o CBD neutraliza todos os efeitos adversos do THC, tal fato se aplica ainda menos com a Cannabis fumada (LORENZETTI et al., 2016).

Conforme descrito por Ben-Shabat e Raphael Mechoulam, em 1998, é provável que os efeitos da Cannabis decorram de um efeito *entourage* (integrado) de seus constituintes (RUSSO, 2018). Nesse aspecto, King et al. (2017) descreveram a ação do THC na modulação dos efeitos do CBD através do efeito sinérgico da combinação entre eles; assim como observado em um modelo de rato com dor neuropática, no qual o THC potencializou os efeitos do CBD em faixa de dose substancialmente menor do que quando o CBD foi

administrado isoladamente. Isso reforça ainda mais o potencial associativo entre eles; o que já foi descrito no estudo clássico de Karniol e Carlini (1973) no qual o CBD bloqueia certos efeitos do THC: catatonia em camundongos, arreflexia corneana em coelhos, aumento da defecação e diminuição da deambulação em ratos em campo aberto após administração crônica e agressividade em ratos após REM-privação de sono. Há vários exemplos semelhantes bem-sucedidos de interação farmacológica entre esses canabinoides (RUSSO; GUY, 2006).

A farmacologia moderna considera que vários efeitos do CBD decorrem de sua ação indireta nos receptores CB₁ (LAPRAIRIE et al., 2015; THAM et al., 2018). Em outras palavras, o CBD influenciaria os efeitos mediados por esse receptor, o que por sua vez pode impactar no “tônus” de outros sistemas de neurotransmissão, como o do glutamato e do GABA (PAMPLONA; SILVA; COAN, 2018; BOGGS et al., 2018).

Ainda que a maioria dos dados experimentais suporte que há interações positivas entre o CBD e o THC, também há relatos de resultados discrepantes, que podem estar associados com um viés de memória no consumo de maconha auto-descrito, com a variabilidade na quantidade, duração e tempo de exposição prévia à Cannabis e com diferenças metodológicas e na forma de mensuração dos efeitos observados (BOGGS et al., 2017; 2018). Com base nesse cenário, recomenda-se que os estudos devam ser planejados e executados apropriadamente para que não gerem apenas “ruído” na literatura científica. Por exemplo, a maioria dos estudos abordam especificamente usuários de variedades ricas em THC e pobres em CBD, que são mais propensos a apresentar sintomas psicóticos, a ter diminuição volumétrica de áreas cerebrais responsáveis pela memória, planejamento e execução de tarefas e de diversos tipos de prejuízos cognitivos.

Os fitocannabinoides têm ação importante no córtex pré-frontal (CPF), que controla a função cognitiva executiva e o processamento afetivo, pois lá o sistema endocanabinoide interage com múltiplos sistemas neurotransmissores importantes (SZKUDLAREK et al., 2018). Outras áreas cerebrais afetadas pelo THC são aquelas que também apresentam uma densidade de receptores CB₁ alta e nas quais ocorrem diminuições volumétricas e de densidade de matéria cinzenta no hipocampo (associado à memória), nas amígdalas, no estriado (região cerebral ligada ao sistema motor e comportamento), no córtex orbitofrontal, no córtex insular e no cerebelo. São regiões encefálicas relacionadas além da memória, à emoção, à tomada de decisão e ao

equilíbrio motor (LORENZETTI et al., 2016; PAMPLONA; SILVA; COAN, 2018). Nesse sentido, o uso de Cannabis para fins terapêuticos e recreativos está crescendo exponencialmente, e questões substanciais permanecem incertas sobre as potenciais ações dos seus fitocanabinoides, dos efeitos interativos, cognitivos e afetivos associados à sua exposição e às áreas cerebrais envolvidas. Nesse contexto, destacamos a importância de que estudos pré-clínicos futuros considerem incluir o CBD em dosagens mais amplas do que a do Sativex®, por exemplo, além de outras limitações mencionadas, assim como vias alternativas de administração para examinar as interações CBD-THC de maneira sistemática.

7 CONCLUSÃO

Há evidências científicas pré-clínicas de que o CBD é capaz de atenuar respostas relacionadas à ansiedade, depressão e esquizofrenia induzidas pelo THC em animais de laboratório e humanos. As bases farmacológicas e neurobiológicas dessa ação estão sendo investigadas, e as informações preliminares sugerem um panorama complexo. Com base nos resultados analisados, a proporção de CBD:THC com possível utilidade terapêutica parece diferir daquela usada com finalidade recreativa, ou seja, uma que contém CBD em concentração igual ou maior do que a do THC, sendo a de 1:1 a mais testada e eficaz nas situações analisadas.

7.1 DIREÇÕES FUTURAS

O Brasil recentemente teve o CBD retirado da categoria de substância proibida e enquadrado na lista C1 da Portaria 344/98. Outro grande avanço foi a criação do centro de pesquisas sobre o CBD na USP de Ribeirão Preto (SP). Em 2017, a Ipsen Farmacêutica passou a fabricar a medicação Mevatyl® - já disponível aos pacientes com esclerose múltipla refratários às terapias convencionais. A autorização para a utilização do medicamento composto de THC e CBD (combinados em proporções similares) é via judicialização. Em face disso, consideram-se promissoras as perspectivas futuras sobre a temática no Brasil, despertando ainda mais o interesse em pesquisas sobre o potencial terapêutico do THC e do CBD em variadas possibilidades clínicas.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, Roger; HUNT, Madison; CLARK, J. H. Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I. **Journal Of The American Chemical Society**, v. 62, n. 1, p. 196-200, jan. 1940. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/ja01858a058>. Acesso em: 10 dez. 2018.
- ALLSOP, David J. et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. **JAMA Psychiatry**, v. 71, p. 281–291, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3947>. Acesso em: 12 set. 2017.
- ALVES, Audrei de Oliveira; SPANIOL, Bárbara; LINDEN, Rafael. Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. **Archives Of Clinical Psychiatry**, v. 39, n. 4, p. 142-148, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-60832012000400005>. Acesso em: 15 nov. 2018.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 66**, de 18 de março de 2016. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria VS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e dá outras providências. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29508>. Acesso em: 05 nov. 2017.
- BANDELOW, B. et al. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety Obsessive-Compulsive Post-Traumatic Stress Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders—First revision. **World J. Biol. Psychiatry**, v. 9, p. 248–312. 2008.
- BARKUS, E.; LEWIS, S. Schizotypy and psychosis-like experiences from recreational cannabis in a non-clinical sample. **Psychol Med**, v. 38, n. 9, 76-1267, sep. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18205966>. Acesso em: 10 mar. 2018.

BARON, Eric P. Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's been Headache. **The Journal of Head and Face Pain**, v. 55, n. 6, p. 885-916, maio 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/head.12570>. Acesso em: 01 fev. 2018.

BARROS, J. Influências da história em quadrinhos na educação. **Brasil Escola**, 2017. Disponível em: <http://educador.brasilecola.uol.com.br/sugestoes-pais-professores/influencias-historia-quadrinhos-na-educacao.htm>. Acesso em: 17 jul. 2017.

BASSI, Mario Stampanoni et al. Cannabinoids in Parkinson's Disease. **Cannabis And Cannabinoid Research**, v. 2, n. 1, p. 21-29, jan. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1089/can.2017.0002>. Acesso em: 14 dez. 2017.

BHATTACHARYYA, S. et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 3, p. 764-74, 2010.

BHATTACHARYYA, S. et al. Increased hippocampal engagement during learning as a marker of sensitivity to psychotomimetic effects of δ -9-THC. **Psychological Medicine**, p. 1-9, jun. 2018.

BLANDER, Adina et al. Conditioned place preference: An evaluation of morphine's positive reinforcing properties. **Psychopharmacology**, v. 84, n. 1, p. 124-127, sep. 1984. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00432040#citeas>. Acesso em: 15 jul. 2017

BERGAMASCHI, M. M. et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, p. 1219–1226, dez. 2011.

BISOGNO, T. et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. **British journal of pharmacology**, v. 134, n. 4, p. 845-852, fev. 2001.

BLESSING, E. M. et al. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother*, v. 12, p. 825–836, nov. 2015.

BOGGS, Douglas Lee et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: Separating the chemicals from the “weed,” a pharmacodynamic discussion. *Mental Health Clinician*, v. 6, n. 6, p. 277-284, nov. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.9740/mhc.2016.11.277>. Acesso em: 10 jun. 2017.

BOGGS, Douglas L. et al. Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ 9-Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology*, v. 43, n. 1, p. 142-154, set. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2017.209>. Acesso em: 10 fev. 2018.

BOSSONG, Matthijs G. et al. Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum. *Psychopharmacology*, v. 232, n. 15, p. 2723-2729, mar. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-015-3915-0>. Acesso em: 10 abr. 2018.

BOW, Eric W.; RIMOLDI, John M. The Structure–Function Relationships of Classical Cannabinoids: CB1/CB2 Modulation. *Perspectives in Medicinal Chemistry*, v. 8, p. 17-39, jun. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4137/PMC.S32171>. Acesso em: 10 jun. 2018.

CACHOPE, R. Functional diversity on synaptic plasticity mediated by endocannabinoids. *Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences*, v. 367, n. 1607, p. 3242-3253, out. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2011.0386>. Acesso em: 15 abr. 2018.

CAMPOS, A. C. et al. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological Research*, v. 112, p. 119-127, out. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661816000396?via%3Dihub>. Acesso em: 29 maio 2017.

CARLINI, E. A.; CUNHA, J. M. Hypnotic and Antiepileptic Effects of Cannabidiol. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 21, n. 8. p. 417-427, aug. 1981. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/j.1552-4604.1981.tb02622.x>. Acesso em: 05 nov. 2017.

CARLINI, E. A.; MECHOULAM, R.; LANDER, N. Anticonvulsant activity of four oxygenated cannabidiol derivatives. **Res Commun Chem Pathol Pharmacol**, v. 12, n. 1, p. 115, sep. 1975. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1188178>. Acesso em: 22 dez. 2017.

CARVALHO, C. R. et al. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. **Vittale – Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 54-63, jan. 2017.

CASTRO, Luis. Henrique Almeida. **Sistema endocanabinóide: conceitos, história e possibilidades terapêuticas**. 2018. Disponível em: <http://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/?p=4365>. Acesso em: 10 fev. 2019.

CECCARINI, Jenny et al. Increased ventral striatal CB1 receptor binding is related to negative symptoms in drug-free patients with schizophrenia. **Neuroimage**, v. 79, p. 304-312, out. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.052>. Acesso em: abr. 2018.

CHANDRA, Suman et al. New trends in cannabis potency in USA and Europe during the last decade (2008–2017). **European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience**, v. 269, n. 1, p. 5-15, jan. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-019-00983-5>. Acesso em: 12 fev. 2019.

CHEN, J. et al. Delta-9- tetrahydrocannabinol enhances presynaptic dopamine efflux in medial prefrontal cortex. **Eur. J. Pharmacol**, v. 190, p. 259–262, 1990. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1963849>. Acesso em: 13 nov. 2018.

CRIPPA, José Alexandre et al. Efeitos cerebrais da maconha – resultados dos estudos de neuroimagem. **Rev Bras Psiquiatria**, v. 27, n. 1, p. 70-8, jan. 2005. Disponível em:

<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v27n1/23717.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2017.

COHEN, K.; WEINSTEIN, A. The Effects of Cannabinoids on Executive Functions: Evidence from Cannabis and Synthetic Cannabinoids—A Systematic Review. **Brain Sciences**, v. 8, n. 3, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci8030040>. Acesso em: 26 jan. 2019.

COSTA, José Luis G. Pinho et al. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 60, n. 2, p. 111-122, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0047-20852011000200006>. Acesso em: 12 set. 2017.

CUTTNER, Carrie; SPRADLIN, Alexander; MCLAUGHLIN, Ryan J. A naturalistic examination of the perceived effects of cannabis on negative affect. **Journal Of Affective Disorders**, v. 235, p. 198-205, ago. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.054>. Acesso em: 16 dez. 2018.

D'SOUZA, D. C. et al. Δ^9 -tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. **Biol Psychiatry**, v. 57, n. 6, p. 594–608, mar. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.006>. Acesso em: 11 nov. 2018.

DE MARCHI, N. et al. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. **Lipids in Health and Disease**, v. 2, n. 5, aug. 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12969514>. Acesso em: 23 jul. 2018.

DINCHEVA, I. et al. FAAH genetic variation enhances fronto-amygdala function in mouse and human. **Nat. Commun**, v. 6, p. 6395, 2015.

ENGLUND, Amir et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. **J Psychopharmacol**, v. 27, n. 1, p. 19-27, jan. 2013. Disponível em: http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881112460109?url_v

er=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed. Acesso em: 05 maio 2018.

ELSOHLY, Mahmoud A.; SLADE, Desmond. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. **Life Sciences**, v. 78, n. 5, p. 539-548, dez. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.011>. Acesso em: 12 set. 2018.

ELSOHLY, Mahmoud A. et al. Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995–2014): Analysis of Current Data in the United States. **Biological Psychiatry**, v. 79, n. 7, p. 613-619, abr. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.01.004>. Acesso em: 12 nov. 2018.

EVANS, Eric B.; BALSTER, Robert L. CNS depressant effects of volatile organic solvents. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 15, n. 2, p. 233-241, 1991. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014976340580003X>. Acesso em: 15 nov. 2018.

FARKAS, I. et al. Retrograde endocannabinoid signaling reduces GABAergic synaptic transmission to gonadotropin-releasing hormone neurons. **Endocrinology**, v. 151, n. 12, p. 5818-5829, 2010.

FASINU, Pius S. et al. Current Status and Prospects for Cannabidiol Preparations as New Therapeutic Agents. **Pharmacotherapy**, v. 36, n. 7, p. 781-96, jul. 2016. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.1780/epdf>. Acesso em: 10 out. 2017.

FERNANDES, Luís Miguel L. **Determinação de Tetraidrocannabinol e principais metabolismos em amostras de plasma com recurso à microextração em seringa empacotada e análise por cromatografia gasosa acoplada a um detector de espectrometria de massa em tandem**. 153 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, 2013.

FERNÁNDEZ-RUIZ, Javier. et al. Cannabinoid-dopamine interaction in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. **CNS Neurosci**, v. 16, p. 72-91, 2010.

FERNANDEZ-RUIZ, Javier et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 2, p. 323-33, feb. 2012.

FERRETJANS, Rodrigo et al. The Endocannabinoid System and its Role in Schizophrenia: A Systematic Review of the Literature. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, p. 163-193, out. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbp.2012.07.003>. Acesso em: 10 dez. 2018.

FONSECA, B. M. et al. O Sistema Endocanabinoide – uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 2, p. 97-104, apr. 2013.

FRIDE, Ester. Endocannabinoids in the central nervous system-an overview. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)**, v. 66, n. 3, p. 221-233, feb. 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0952327801903606#!>. Acesso em: 05 abr. 2018.

GARRIDO, R. G.; RIBEIRO, A. S. D.; MOURA NETO, R. S. Identificação e Vinculação Geográfica da Cannabis sativa: Ferramentas para Inteligência Policial. **Brazilian Journal Of Forensic Sciences, Medical Law And Bioethics**, v. 2, n. 2, p. 123-140, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.17063/bjfs2-2-y2013123>. Acesso em: 10 jan. 2019.

GARRIDO, Z. C. et al. Major neurotransmitter systems in dorsal hippocampus and basolateral amygdala control social recognition memory. **Proc Natl Acad Sci EUA A**, v. 113, n. 33, p. 4914-9, aug. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27482097>. Acesso em: 21 nov. 2018.

GAONI, Y; MECHOULAM, R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. **Journal Of The American Chemical Society**, v. 86, n. 8, p. 1646-1647, abr. 1964. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/ja01062a046>. Acesso em: 15 nov. 2018.

GIACOPPO, Sabrina et al. A new formulation of cannabidiol in cream shows therapeutic effects in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 23-48, oct. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s40199-015-0131-8>. Acesso em: fev. 2018.

GIUFFRIDA, Andrea et al. Cerebrospinal Anandamide Levels are Elevated in Acute Schizophrenia and are Inversely Correlated with Psychotic Symptoms. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, p. 2108–2114, sep. 2004. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/1300558>. Acesso em: 10 fev. 2018.

GOBBI, Gabriella et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v. 76, n. 4, p. 426-434, fev. 2019. Disponível em: <http://dx.doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.4500>. Acesso em: 10 fev. 2019.

GODOY-MATOS, Amélio F. de et al. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 390-399, abr. 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302006000200025. Acesso em: 26 abr. 2017.

GREEN, C. E. L. et al. Measuring ideas of persecution and social reference: the Green et al. Paranoid Thought Scales (GPTS). **Psychological Medicine**, v. 38, p. 101-111, feb. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903336>. Acesso em: abr. 2018.

GRINSPOON, L. **Marihuana Reconsidered**. 2. ed. Oakland, CA, USA: Quick American Archives, 1994.

GUARDABASSI, Andreia. **Até 2020, depressão será doença mais incapacitante do mundo**. 2018. Disponível em: <https://www.destakjornal.com.br/saude/detalhe/ate-2020-depressao-sera-doenca-mais-incapacitante-do-mundo>. Acesso em: 14 jan. 2019.

GURURAJAN, A.; Malone, D. T. Does cannabidiol have a role in the treatment of schizophrenia? **Schizophrenia Research**, v. 176, p. 281-290, oct. 2016.

HALLER, J. et al. Interactions between environmental aversiveness and the anxiolytic effects of enhanced cannabinoid signaling by FAAH inhibition in rats. **Psychopharmacology**, v. 204, n. 4, p. 607-616, mar. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-009-1494-7>. Acesso em: 22 jul. 2018.

HAMPSON, A. J. et al. Cannabidiol and (Δ^9)-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, n. 14, p. 8268-8273, fev. 1998.

HAN, Ming-hu; NESTLER, Eric J. Neural Substrates of Depression and Resilience. **Neurotherapeutics**, v. 14, n. 3, p. 677-686, abr. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-017-0527-x>. Acesso em: 15 jan. 2019.

HARDEVELD, F. et al. Recurrence of major depressive disorder across different treatment settings: Results from the NESDA study. **J. Affect. Disord**, v. 147, p. 225–231, sep. 2013.

HARVEY, P. D.; REICHENBERG, A.; BOWIE, C. R. Cognition and aging in sychopathology: focus on schizophrenia and depression. **Annu Rev Clin Psychol**, v. 2, n. 1, p. 389-409, abr. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716076>. Acesso em: 10 dez. 2018.

HEMPEL, B. J. et al. An assessment of concurrent cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol administration in place aversion and taste avoidance conditioning. **Exp Clin Psychopharmacol**, v. 2, p. 205-213, apr. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hempel+et+al.%2C+2018+Cannabis>. Acesso em: 10 fev. 2018.

HERKENHAM, M. et al. Cannabinoid receptor localization in brain. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, v. 87, n. 5, p. 1932-1936, mar. 1990. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.87.5.1932>. Acesso em: 10 jun. 2018.

HILL, M. et al. Serum Endocannabinoid Content is Altered in Females with Depressive Disorders: A Preliminary Report.

Pharmacopsychiatry, v. 41, n. 2, p. 48-53, mar. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-993211>. Acesso em: 14 jul. 2018.

HILL, Matthew N. et al. Circulating endocannabinoids and N-acyl ethanolamines are differentially regulated in major depression and following exposure to social stress. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 8, p. 1257-1262, set. 2009. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.03.013>. Acesso em: 15 jul. 2018.

HILL, Andrew J. et al. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 133, n. 1, p. 79-97, jan. 2012. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.09.002>. Acesso em: 17 dez. 2017.

HONEST MARIJUANA. **Trichomes: The Complete Guide**. 2018.

Disponível em: <https://honestmarijuana.com/trichomes/>. Acesso em: 15 nov. 2018.

HONÓRIO, Káthia Maria; ARROIO, Agnaldo; SILVA, Albérico Borges Ferreira da. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 318-325, abr. 2006.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422006000200024>. Acesso em: 18 jul. 2018.

HORTI, A. G. et al. 11C-JHU75528: a radiotracer for PET imaging of CB1 cannabinoid receptors. **J Nucl Med**, v. 47, n. 10, p. 96-1689, oct. 2006. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015906>. Acesso em: 10 fev. 2018.

IANNOTTI, Fabio Arturo; MARZO, Vincenzo Di; PETROSINO, Stefania. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. **Progress In Lipid Research**, v. 62, p. 107-128, abr. 2016. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2016.02.002>. Acesso em: 19 dez. 2018.

IVERSEN, L. L. The Science of Marijuana. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, n. 2, p. 268, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03355.x>. Acesso em: 10 jan. 2019.

JENTSCH, J. D. et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol increases prefrontal cortical catecholaminergic utilization and impairs spatial working memory in the rat: blockade of dopaminergic effects with HA966. **Neuropsychopharmacology**, v. 16, p. 426–432, 1997. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9165498>. Acesso em: 14 nov. 2018.

JONES, Nicholas A. et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 332, n. 2, p. 569-77, feb. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2819831/>. Acesso em: 16 set. 2018.

JUCKEL, G. et al. Acute effects of Δ^9 - tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract on the auditory evoked mismatch negativity. **Schizophr Res.**, v. 97, n. 1, p. 17-109, 2007.

KALANT, H. et al. Smoked Marijuana as Medicine: Not Much Future. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 83, n. 4, p. 517-519, abr. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.clpt.6100497>. Acesso em: 15 abr. 2018.

KARNIOL, I. G.; CARLINI, E. A. Pharmacological interaction between cannabidiol and Δ^9 - tetrahydrocannabinol. **Psychopharmacologia**, v. 33, n. 1, p. 53-70, sep. 1973.

KARNIOL, Isac. G. et al. Cannabidiol interferes with the effects of Δ^9 - tetrahydrocannabinol in man. Eur. **J. Pharmacol**, v. 28, n. 1, p. 172-77, sep. 1974.

KARSCHNER, Erin L et al. Plasma Cannabinoid Pharmacokinetics following Controlled Oral Δ^9 - Tetrahydrocannabinol and Oromucosal Cannabis Extract Administration. **Clinical Chemistry**, v. 57, n. 1, p. 66-75, nov. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2010.152439>. Acesso em: 13 abr. 2018.

KARSCHNER, Erin. L. et al. Subjective and Physiological Effects After Controlled Sativex and Oral THC Administration. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 89, n. 3, p. 400-407, fev. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2010.318>. Acesso em: 16 fev. 2018.

KATHURIA, Satish et al. Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. **Nature Medicine**, v. 9, n. 1, p. 76-81, dez. 2002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nm803>. Acesso em: 10 dez. 2018.

KENDALL, Debra A.; YUDOWSKI, Guillermo A. Cannabinoid Receptors in the Central Nervous System: Their Signaling and Roles in Disease. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 10, p. 1-10, jan. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2016.00294>. Acesso em: 16 dez. 2018.

KESSLER, R. C. et al. Epidemiology of anxiety disorders. **Curr. Top. Behav. Neurosci**, v. 2, p. 21–35, fev. 2010.

KING, K. M. et al. Single and combined effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 17, p. 2832–2841, 2017.

KLEIN, C. et al. Cannabidiol potentiates Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. **Psychopharmacology**, v. 218, n. 2, p. 443-457, 2011.

KOWAL, M. A. et al. Cannabis and creativity: highly potent cannabis impairs divergent thinking in regular cannabis users. **Psychopharmacology**, v. 232, n. 6, p. 1123-1134, 2015.

KOWAL, Mikael A. et al. Cannabis and creativity: highly potent cannabis impairs divergent thinking in regular cannabis users. **Psychopharmacology**, v. 232, n. 6, p. 1123-1134, out. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-014-3749-1>. Acesso em: 10 fev. 2018.

LAPRAIRIE, R. B. et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **Br J Pharmacol**, v. 172, p. 4790–805, 2015.

LAWN, W. et al. Acute and chronic effects of cannabinoids on effort-related decision-making and reward learning: an evaluation of the cannabis “amotivational” hypotheses. **Psychopharmacology**, v. 233, n. 19-20, p. 3537–3552, 2016.

LEE, Jonathan L. C. et al. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. **British Journal Of Pharmacology**, v. 174, n. 19, p. 3242-3256, mar. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.13724>. Acesso em: 10 jul. 2018.

LEBLHUBER, Friedrich; NEURAUTER, Gabriele; FUCHS, Dietmar. Oxidative damage and cytogenetic analysis in leukocytes of Parkinson’s disease patients. **Neurology**, v. 60, n. 4, p. 729-729, 2003.

LEV-RAN, S. et al. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Psychological Medicine**, v. 44, n. 4, p. 797-810, jun. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1017/s0033291713001438>. Acesso em: 10 dez. 2018.

LEWEKE, F. M. et al. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. **Neuroreport**, v. 10, n. 8, jun. 1999. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10501554?dopt=Abstract>. Acesso em: 10 abr. 2017.

LEWEKE, F. M. et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. **Transl Psychiatry**, v. 2, n. 94, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316151/>. Acesso em: 12 set. 2017.

LI, Qiang et al. Modulation of NMDA and AMPA-mediated synaptic transmission by CB1 receptors in frontal cortical pyramidal cells. **Brain Research**, v. 1342, p. 127-137, jun. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.04.029>. Acesso em: 10 ago. 2018.

LIMA, Emmanuela F. **Estudo da modelagem molecular do receptor canabinoide CB1 e suas interações com o Δ^9 -THC**. 2009. 107f. Tese (Doutorado em Físico-Química) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de Campinas, São Carlos, 2009.

LORENZETTI, Valentina et al. "A Neurobiologia dos Distúrbios do Uso de Cannabis: Um Chamado para Evidências" **Fronteiras na neurociência comportamental**, v. 10, n. 86, maio 2016.

LUCATCH, Aliya M. et al. Cannabis and Mood Disorders. **Current Addiction Reports**, v. 5, n. 3, p. 336-345, maio 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40429-018-0214-y>. Acesso em: 15 dez. 2018.

MAHMOUD, A. et al. Phytochemistry of Cannabis sativa L. **Prog Chem Org Nat Prod**, v. 103, n. 1, oct. 2017. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1. Acesso em: 14 set. 2018.

MALONE, Daniel T.; JONGEJAN, Dennis; TAYLOR, David Alan. Cannabidiol reverses the reduction in social interaction produced by low dose Delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 93, n. 2, p. 91-96, aug. 2009. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305709001166>. Acesso em: 16 set. 2017.

MARKOVÁ, J. Newest evidence for tetrahydrocannabinol:cannabidiol oromucosal spray from randomized clinical trials. **Neurodegener Dis Manag**, v. 9, n. 2, p. 9-13, jan. 2019.

MCGRATH, J. et al. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. **Epidemiologic Reviews**, v. 30, n. 1, p. 67-76, maio 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/epirev/mxn001>. Acesso em: 14 nov. 2017.

MCGUIRE, P. et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. **Am. J. Psychiatry**, v. 175, p. 225-231, 2018.

- MCPARTLAND, John M et al. Are cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. **British Journal Of Pharmacology**, v. 172, n. 3, p. 737-753, jan. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12944>. Acesso em: 10 dez. 2018.
- MECHOULAM, R.; PARKER, L. A.; GALLILY, R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. **Journal of clinical pharmacology**, v. 42, n. 11, p. 11-19, 2002.
- MECHOULAM, R. et al. Cannabidiol-recent advances. **Chemistry & biodiversity**, v. 4, n. 8, p. 1678-1692, 2007.
- MEIER, M. H. et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. **Proc Natl Acad Sci.**, v. 109, n. 40, p. 2657-64, jan. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1206820109>. Acesso em: 10 jan. 2018.
- MONTELEONE, Palmiero et al. Investigation of CNR1 and FAAH endocannabinoid gene polymorphisms in bipolar disorder and major depression. **Pharmacological Research**, v. 61, n. 5, p. 400-404, maio 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2010.01.002>. Acesso em: 10 abr. 2018.
- MOREAU, Jacques Joseph. Du hachisch et de l'aliénation mentale: études psychologiques. **Fortin Masson**, Paris, 1845.
- MOREIRA, F. A.; GUIMARÃES, F. S. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetics drugs in mice. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 512, p. 199–205, apr. 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840405>. Acesso em: 10 nov. 2017.
- MORGAN, C. J. A. et al. Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function. **Translational Psychiatry**, v. 8, n. 181, sep. 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-018-0191-x>. Acesso: 15 jan. 2019.

MORGAN, C. J.; CURRAN, H. V. Effects of cannabidiol on schizophrenia like symptoms in people who use cannabis. **Br. J. Psychiatry**, v. 192, p. 306-307, 2008.

MÜLLER-VAHL, K.; EMRICH, H. M. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. **Expert Rev Neurother**, v. 8, n. 7, p. 48-1037, jul. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18590475>. Acesso em: 24 jul. 2017

MURPHY, M. et al. Adolescente crônico Δ 9-Tetrahydrocannabinol Tratamento de ratos machos leva a longo prazo disfunção cognitiva e comportamental, que são evitados pelo tratamento concomitante com canabidiol. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 2, n. 1, p. 235-246, 2017.

NEFF, G. W. et al. Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. **Am J Gastroenterol**, v. 97, p. 2117–2119, 2002.

NEY, L. J. et al. Modulation of the endocannabinoid system by sex hormones: Implications for posttraumatic stress disorder. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 94, p. 302-320, nov. 2018, Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30017748>. Acesso em: 01 jan. 2019.

ONU - Nações Unidas Brasil. **Transtornos mentais são responsáveis por mais de um terço do número total de incapacidades nas Américas**. 2019. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/transtornos-mentais-sao-responsaveis-por-mais-de-um-terco-do-numero-total-de-incapacidades-nas-americas/>. Acesso em: 15 fev. 2019.

O'SHAUGHNESSY, W. B. New Remedy for Tetanus and Other Convulsive Disorders. **Boston Med. Surg. J.**, v. 23, p. 153–155, 1840. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/medicines5040107>. Acesso em: 10 set. 2018.

PACHER, P.; BATKAI, S.; KUNOS, G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. **Pharmacol Rev.**, v. 58, n. 3, p. 389-462, 2006.

PAMPLONA, F. A. Cannabis-based medicine: what is it good for? **Rev. Biol.**, v. 13, n. 1, p. 28-45, 2014. Disponível em: <http://www.ib.usp.br/revista/node/184>. Acesso em: 23 abr. 2017.

PAMPLONA, F. A.; SILVA, L. R.; COAN, A. C. Potential clinical benefits of CBD-rich Cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: observational data meta-analysis. **Front. Neurol.**, v. 9, n. 759, 2018.

PARKER, L. A.; MECHOULAM, R.; SCHLIEVERT, C. Cannabidiol, a non-psychoactive drug of cannabis and its dimethylphatic synthesized homolog suppress naumar in an experimental model with rats. **Neuroreport**, v. 13, n. 567, 2002.

PASSOS, C. S. et al. Terpenoides com atividade sobre o sistema nervoso central (SNC). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19, n. 1, p. 140-149, jan. 2009. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/20898>. Acesso em: 10 fev. 2018.

PATEL, Sachin et al. The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 76, p. 56-66, maio 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.033>. Acesso em: 10 fev. 2018.

PETITET, F. et al. Complex pharmacology of natural cannabinoids: evidence for partial agonist activity of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and antagonist activity of cannabidiol on rat brain cannabinoid receptors. **Life Sci.**, v. 63, n. 1, PL1-PL6, 1998.

PERTWEE, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. **British Journal of Pharmacology**, v. 153, n. 2, p. 199-215, jan. 2008.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RADWAN, Mohamed et al. Non-cannabinoid constituents from a high potency Cannabis sativa variety. **Phytochemistry**, v. 69, n. 14, p. 2627-2633, out. 2008. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.07.010>. Acesso em: 10 jan. 2019.

RAINE, Adrian. The SPQ: A Scale for the Assessment of Schizotypal Personality Based on DSM-III-R Criteria. **Schizophrenia Bulletin**, v. 17, n. 4, p. 555-564, jan. 1991. Disponível em: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/17/4/555/1894872>. Acesso em: 10 dez. 2017.

RANGANATHAN, Mohini et al. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. **Psychopharmacology**, v. 188, n. 4, p. 425-444, set. 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-006-0508-y>. Acesso em: 10 jul. 2018.

RIBEIRO, A. et al. O gene rbcL como barcode para identificação forense de *Cannabis sativa*. **Saúde, Ética & Justiça**, v. 18, p. 67-71, dez. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2317-2770.v18ispep67-71>. Acesso em: 10 set. 2018.

ROBSON, P. J.; GUY, Gw; DI MARZO, V. Cannabinoids and schizophrenia: therapeutic prospects. **Curr Pharm Des.**, v. 20, n. 204, 2014.

ROCK, E. M. et al. Effect of prior foot shock stress and Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiolic acid, and cannabidiol on anxiety-like responding in the light-dark emergence test in rats. **Psychopharmacology**, v. 234, n. 14. p. 2207–2217, 2017.

RODRIGUES, Eliana; CARLINI, E. A. A Comparison of Plants Utilized in Ritual Healing by Two Brazilian Cultures: Quilombolas and Krahô Indians. **Journal Of Psychoactive Drugs**, v. 38, n. 3, p. 285-295, set. 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/02791072.2006.10399854>. Acesso em: 10 set. 2018.

ROSER, P. et al. Psychomotor performance in relation to acute oral administration of Delta9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract in healthy human subjects. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 259, n. 5, p. 284-92, 2009.

RUBINO, Tiziana; ZAMBERLETTI, Erica; PAROLARO, Daniela. Endocannabinoids and Mental Disorders. **Handbook Of Experimental Pharmacology**, v. 1, p. 261-283, 2015. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_9. Acesso em: 14 nov. 2018.

RUSSO, Etahn; GUY, Geoffrey W. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **Med Hypotheses**, v. 66, n. 2, p. 234–46, jun. 2006.

RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **Br J Pharmacol**, v.163, n. 64, 2011.

RUSSO, E. B. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain. *Front. Plant Sci.*, v. 9, n. 1969, 2018.

SAITO, Viviane M.; WOTJAK, Carsten T.; MOREIRA, Fabrício A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. 1, p. 57-514, maio 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462010000500004>. Acesso em: 10 abr. 2018.

SCHERMA, Maria et al. New Perspectives on the Use of Cannabis in the Treatment of Psychiatric Disorders. **Medicines**, v. 5, n. 4, p. 107-233, out. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/medicines5040107>. Acesso em: 14 jan. 2019.

SCUDERI, Caterina et al. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 5, p. 597-602, may 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2625>. Acesso em: 14 nov. 2017.

SHBIRO, L. et al. Effects of cannabidiol in males and females in two different rat models of depression. **Physiol Behav**, v. 201, p. 59-63, mar. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=SHBIRO+et+al.%2C+2019>. Acesso em: 15 mar. 2019.

SILVA, Luiz Cesar C. Pereira da. et al. O uso de animais de laboratório como modelos experimentais para o estudo de transtornos psiquiátricos. **Resbcal**, v. 1, n. 3, p. 270-278, set. 2012. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/15923>. Acesso em: 10 jun. 2018.

SMAGA, Irena et al. The Endocannabinoid/Endovanilloid System and Depression. **Current Neuropharmacology**, v. 12, n. 5, p. 462-474, nov. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2174/1570159x12666140923205412>. Acesso em: 14 dez. 2018.

STERN, Cristina A. J. et al. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol alone and combined with cannabidiol mitigate fear memory through reconsolidation disruption. **European Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 6, p. 958-965, jun. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.02.001>. Acesso em: 10 fev. 2018.

THAM, Mylyne. et al. Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. **British Journal Of Pharmacology**, v. 176, n. 10, p. 1455-1469, ago. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.14440>. Acesso em: 10 jan. 2019.

THOMAS, A. et al. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. **British journal of pharmacology**, v. 150, n. 5, p. 613-623, 2007.

TODD, S. M. et al. Interactions between cannabidiol and Δ^9 -THC following acute and repeated dosing: Rebound hyperactivity, sensorimotor gating and epigenetic and neuroadaptive changes in the mesolimbic pathway. **European Neuropsychopharmacology**, v. 27, n. 2, p. 132-145, 2017.

TODD, S. M.; ARNOLD, J. C. Neural correlates of interactions between cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol in mice: implications for medical cannabis. **British Journal of Pharmacology**, v. 173, n. 1, p. 53-65, nov. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.13333>. Acesso em: 10 dez. 2017.

TRIGO, J. M. et al. Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: A pilot randomized clinical trial. **Public Library of Science**, v. 13, n. 1, 2018.

TURNA, Jasmine; PATTERSON, Beth; VAN AMERINGEN, Michael. Is cannabis treatment for anxiety, mood, and related disorders ready for prime time? **Depression And Anxiety**, v. 34, n. 11, p. 1006-1017, jun. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/da.22664>. Acesso em: 14 dez. 2018.

SOLOWIJ, Nadia et al. A protocol for the delivery of cannabidiol (CBD) and combined CBD and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) by vaporization. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 15, n. 58, oct. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-58>. Acesso em: 10 fev. 2018.

STOTT, C. G. et al. The effects of cannabis extracts Tetranabinex and Nabidiolex on human cytochrome P450-mediated metabolism. *In*: SYMPOSIUM ON THE CANNABINOIDS. International Cannabinoid Research Association, Clearwater, **Anais [...]**, p. 163, jun. 2005.

SZKUDLAREK, H. J. et al. Δ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol produce dissociable effects on prefrontal cortical executive function and regulation of affective behaviors. **Neuropsychopharmacology**, v. 44, n. 4. p. 817-825, mar. 2018.

TURKANIS, S. A.; KARLER, R. Cannabidiol-caused depression of spinal motoneuron responses in cats. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 25, n. 1, p. 89-94, 1986.

TURU, Gábor; HUNYADY, László. Signal transduction of the CB1 cannabinoid receptor. **Journal Of Molecular Endocrinology**, v. 44, n. 2, p. 75-85, jul. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1677/jme-08-0190>. Acesso em: 10 fev. 2018.

VANN, R. E. et al. Divergent effects of cannabidiol on the discriminative stimulus and place conditioning effects of Delta(9)tetrahydrocannabinol. **Drug and alcohol dependence**, v. 94, n. 1, p. 191-198, 2008.

VERRICO, C. D.; JENTSCH, J. D.; ROTH, R. H. Persistent and anatomically selective reduction in prefrontal cortical dopamine metabolism after repeated, intermittent cannabinoid administration to rats. **Synapse**, v. 49, n. 1, p. 6-62, jul. 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12710016>. Acesso em: 15 jun. 2018.

VERMERSCH, P. Sativex® (tetrahydrocannabinol + cannabidiol), an endocannabinoid system modulator: basic features and main clinical data. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 11, n. 4, p. 15-19, 2011.

VIVEROS, M.; MARCO, E.; FILE, S. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, v. 81, n. 2, p. 331-342, jun. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2005.01.029>. Acesso em: 10 jan. 2018.

VOTH, E. A.; SCHWARTZ, R. H. Medicinal applications of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana. **Ann Intern Med.**, v. 15, n. 126, may 1997.

WARD, A.; HOLMES, B. N. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use. **Drugs**, v. 30, n. 2. p. 127-144, ago. 1985. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-198530020-00002>. Acesso em: 15 jun. 2018.

WECHSLER, David. **Wechsler Test of Adult Reading (WTAR)**. The Psychological Corporation, 2001.

WILLIAMS, S. J.; HARTLEY, J. P.; GRAHAM, J. D. Efeito broncodilatador do Δ^9 -tetrahydrocannabinol administrado por aerossol de pacientes asmáticos. **Tórax**, v. 31, p. 720 – 723, jul. 1976.

ZANDA, M. T.; FATTORE, L. Old and new synthetic cannabinoids: lessons from animal models. **Drug Metab. Rev.**, v. 50, p. 54–64, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6212868/>. Acesso em: 10 dez. 2018.

ZHORNITSKY, Simon; POTVIN, Stéphane. Cannabidiol in Humans—The Quest for Therapeutic Targets. **Pharmaceuticals**, v. 5, n. 5, p. 529-

552, maio 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ph5050529>. Acesso em: 10 abr. 2018.

ZUARDI, A. W. et al. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 76, p. 245–250, 1982.

ZUARDI, A. W.; RODRIGUES, J. A.; CUNHA, J. M. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 104, n. 2, 1991. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1678894>. Acesso em: 10 maio 2017.

ZUARDI, A. W. et al. Antipsychotic effect of cannabidiol. **J Clin Psychiatry**, v. 56, n. 10, p. 6-485, oct. 1995. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/1996-20839-001>. Acesso em: 10 fev. 2017.

ZUARDI, A. W. et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, v. 39, n. 4, p. 421-429, abr. 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x2006000400001>. Acesso em: 10 abr. 2018.

APÊNDICE A – Referência complementar dos principais testes e modelos levantados

Na coluna da esquerda do quadro abaixo estão listados os testes e modelos experimentais mais usados pelos artigos selecionados em nossa análise dos efeitos da combinação de THC com o CBD sobre a ansiedade, depressão e esquizofrenia. Na coluna da direita é mencionada ao menos uma referência onde o leitor encontrará informações mais específicas sobre cada um deles.

Referência complementar dos principais testes e modelos levantados	
Labirinto em Cruz Elevado	<p>(KRAEUTER; GUEST; SARNYAI, 2019): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30535682</p> <p>(CAROBREZ; BERTOGLIO, 2005): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1016%2Fj.neubiorev.2005.04.017</p> <p>(JARDIM; GUIMARÃES, 2001): Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305701005603?via%3Dihub</p>
Teste de Campo Aberto	<p>(PRUT; BELZUNG, 2013): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+open+field+as+a+paradigm+to+measure+the+effects+of+drugs+on+anxiety-like+behaviors%3A+a+review</p> <p>(STANFORD, 2007): Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881107073199</p> <p>(WALSH; CUMMINS, 1976): Disponível em: http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.83.3.482</p>
Teste Claro Escuro	<p>(BOURIN; HASCOET, 2013): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12600702</p> <p>(CRAWLEY; GOODWIN, 1980): Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0091305780900672</p>
Teste de Interação Social	<p>(HITTI; SIEGELBAUM, 2014): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24572357</p> <p>(FILE; SETH, 2003): Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01273-1</p>
Inibição Pré-Pulso	<p>(SWERDLOW; BRAFF; GEYER, 2016): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6036900/</p>

	(VARGAS; DIÁZ; LOPÉZ, 2016): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4759263/
Teste de Esconder Esferas (TEE)	(TAYLOR; LERCH; CHOURBAJI, 2017): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29182616 (WOLMARANS; STEIN; HARVEY, 2016): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26920212
Teste de Reconhecimento de Objeto	(LUEPTOW, 2017): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28892027 (LEGER et al., 2013): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24263092 (ANTUNES; BIALA, 2012): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160349
Effort Expenditure for Rewards Task	(LOPEZ; WARDLE, 2018): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29620381
Probabilistic Reward Task	(PIZZAGALLI et al., 2007): Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395608000551 (ROLLS et al., 2007): Disponível em: https://academic.oup.com/cercor/article/18/3/652/287612
Tarefa de processamento do estímulo auditivo	(DAIKHIN; RAVIV; AHISSAR, 2017): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28114605 (LOBERG et al., 2012): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23115554 (SOLOWIJ; MICHIE; FOX, 1991): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1806953
Tarefa de atenção e de memória de trabalho	(BAE & SORTE, 2018): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29167407 (OURO et al., 2018): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29140504 (KRIMSKY et al., 2017): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28865286
Tarefa de reação de escolha	(PROCTOR; SCHNEIDER, 2018): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434379 (BOUTROS et al., 2017): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28197651

	(HIGGINS; SILENIEKS, 2017): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28892143
Teste Wechsler de Leitura de Adultos	(STEWART et al., 2017): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27799224 (VERDE et al., 2008): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18213530 (SCHLOSSER; IVISON, 1989): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2592523
Inventário de Estados Psicotomiméticos	(PEDRA et al., 2015): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26152321 (MASON et al., 2008): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387788
Tarefa de visualização de rostos medrosos	(ACUNZO; MACKENZIE; ROSSUM, 2019): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30341623 (BURHAN et al., 2016): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26949290 (ZHU; LUO, 2012): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910608
Tarefa de processamento sensorial	(JA et al., 2015): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25913109 (D'SOUZA et al., 2012): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22334121 (BÖCKER et al., 2010): Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20417659