

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL**

RAFAELA DA COSTA

**ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO USO DO
CANABIDIOL EM DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS E
NEUROLÓGICAS**

**FLORIANÓPOLIS
2017**

RAFAELA DA COSTA

**ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO USO DO
CANABIDIOL EM DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS E
NEUROLÓGICAS**

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

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Cristina A. J. Stern

Florianópolis
2017

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

Costa, Rafaela

Análise das Evidências Científicas do Uso do Canabidiol em Doenças Psiquiátricas e Neurológicas / Rafaela Costa; orientador, Leandro José Bertoglio, coorientadora, Cristina A. J. Stem. Florianópolis, 2017.

163 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. doenças neurológicas e psiquiátricas. I. Bertoglio, Leandro José. II. Stem, Cristina A. J. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia. IV. Título.

RAFAELA DA COSTA

**ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO USO DO
CANABIDIOL EM DOENÇAS NEUROLÓGICAS E
PSIQUIÁTRICAS**

Esta Dissertação foi julgada adequada para a obtenção do Título de Mestre em Farmacologia, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

Aprovada em: ___/___/___

Prof. Dr. José Eduardo da Silva Santos, UFSC
Coordenador do Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Vanessa de Paula Soares Rachetti, UFRN
Doutora pela Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Prof^ª. Dr^ª. Cilene Lino de Oliveira, UFSC
Doutora pela Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Prof. Dr. Rui Daniel Prediger, UFSC
Doutor pela Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC,
Brasil

Florianópolis
2017

Dedico este trabalho ao meu avô materno Plínio Cipriani (*in memoriam*), o qual certamente me deixou como herança o apreço pela leitura.

AGRADECIMENTOS

Dentre todas essas pessoas, agradeço em primeiro lugar a quem me ajudou a integrar o ambiente acadêmico; talvez ele nem se recorde, mas foi ele quem, em agosto de 2014, quando conversamos pela primeira vez em um evento da UNOESC de São Miguel do Oeste me abriu caminhos e possibilidades para que eu acreditasse que sim, seria possível realizar este sonho. Obrigada, de coração, professor Dr. Rui Daniel Schroder Prediger.

Agradeço em especial ao professor Dr. Leandro José Bertoglio, por ter aceitado, sem ao menos me conhecer, orientar-me nessa jornada. Seu incentivo, competência, paciência e dedicação, foram fatores fundamentais para a conclusão deste trabalho e determinantes na superação dos meus limites.

A professora Dra. Cristina A.J. Stern, pelas valiosas contribuições. Mesmo não nos conhecendo pessoalmente, é grande minha admiração e agradecimento a ti.

Sou imensamente grata ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, pela oportunidade e agradecendo ao coordenador do programa professor Dr. José Eduardo da Silva Santos, estendo meus sinceros agradecimentos a todos os professores do programa, pelos quais tenho imensa gratidão e admiração.

Aos colegas da segunda turma de mestrado Profissional em Farmacologia, pela calorosa recepção e companheirismo que nutrimos desde o início dessa jornada. Nossas conversas, trocas de experiências e horas de estudos foram de grande valia para a lapidação de nosso conhecimento. Levarei todos na memória e no coração, para sempre!

Meus agradecimentos ao professor Msc. Everton Bof, da UNOESC – São Miguel do Oeste, pelo incentivo, pela indicação quando do processo de seleção do mestrado e por ter me proporcionado a iniciação na docência.

As minhas eternas professoras Aidimara San Vito Nicola e Rosângela Maria Zamproga Assoni, incentivadoras da minha caminhada pela área das ciências farmacêuticas.

Agradeço, em especial, a colega Patrícia Prevedelo, pelas caronas semanais, amizade e companheirismo nas imensas horas de espera pelos voos atrasados. Passou, superamos, valeu a pena!

Estendo meus agradecimentos àqueles que foram meus chefes imediatos durante esta jornada, Claudir da Rosa, Luciana Dalmolin e Marisa Rosane Forgerini Moraes, por entenderem minha ausência e possibilitarem a conciliação do trabalho com o estudo.

Aos meus colegas de trabalho, por possibilitarem a continuidade do atendimento dos pacientes na minha ausência.

Aos meus amigos, que souberam entender minha ausência, mas que ficaram torcendo por mim todo o tempo. São e sempre serão especiais.

Ao amigo Dr. João Paulo Dalazen de Souza, pela amizade, incentivo e por estar sempre pronto a ouvir minhas ideias e novidades sobre este trabalho.

Aos ~~de~~ sempre e para sempre” amigos, Fabíola e Ricardo, por todo incentivo, pelas inúmeras acolhidas em sua casa, pelas trocas de experiências e conversas. Sou grata e imensamente feliz por tê-los sempre por ~~—~~“.

A Sra. Vera Dall Agnol e Amanda Dall Agnol, pela receptividade e pelas informações repassadas as quais foram luz para que eu pudesse entender o contexto do uso anedótico do canabidiol e o impacto na vida dos pacientes.

Aos meus pais, pela sólida formação dada até a minha juventude, que me proporcionou a continuidade nos estudos até a chegada a este mestrado, os meus eternos agradecimentos.

À minha família, Simone, Laerton, Renita, Derli e em especial a razão da minha vida, minha afilhada Laura, a qual é minha inspiração para tudo, sempre!

Um último agradecimento afetivo fica reservado ao amor da minha vida, Rodrigo, o qual sempre foi companheiro leal na busca pelos meus sonhos.

Agradeço a Deus, por me proteger em todas as idas e vindas durante a caminhada, por iluminar o meu caminho, minhas decisões e por permitir que eu realize meus sonhos de infância. Sem a proteção dele, nada seria possível. Além disso, agradeço a Ele por todas as pessoas que cruzaram o meu caminho e que estão aqui citadas, todas especiais.

A todos, muito obrigada!

Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada. Apenas dê o primeiro passo (Martin Luther King).

RESUMO

INTRODUÇÃO: O uso de *Cannabis sativa* é relatado nas sociedades egípcia, chinesa, assíria e hindu há cerca de 10 mil anos. Originária da Ásia Central, essa planta se espalhou pelo mundo, sendo ao longo do tempo empregada para fins textéis, ritualísticos, recreativos e medicinais. Nas últimas décadas tem se investigado cientificamente quais são seus constituintes com possíveis utilidades terapêuticas. O canabidiol (CBD) é o principal constituinte não psicomimético da *C. sativa* e induz uma gama de efeitos psicotrópicos, tais como efeito ansiolítico, antidepressivo, antipsicótico, anticonvulsivante e neuroprotetor. **OBJETIVO:** Esta dissertação de mestrado profissional visou compilar e analisar as evidências experimentais sobre os efeitos do CBD na ansiedade/medo/pânico, depressão, esquizofrenia/psicose, epilepsia/convulsão, doenças de Parkinson e Alzheimer e esclerose múltipla, a fim de elaborar uma referência científica atual para cientistas, profissionais da saúde e a sociedade. **METODOLOGIA:** Foi realizado um levantamento bibliográfico dos estudos *in vivo* e *in vitro* publicados desde a década de 1970 que investigaram os efeitos farmacológicos do CBD supracitados em animais de laboratório e humanos. Os dados referentes à espécie e gênero/sexo, dose e via de administração, duração do tratamento, dose efetiva, efeito produzido e possível mecanismo de ação envolvido, autores e ano da publicação foram compilados em tabelas para posterior análise e discussão. **RESULTADOS:** Dos trabalhos localizados na base de dados PubMed, 148 atenderam aos critérios de inclusão. Dentre eles, a grande maioria investigou o efeito do tratamento sistêmico agudo com CBD em animais macho (ratos ou camundongos). Há diferenças tanto na faixa de dose efetiva como no(s) mecanismo(s) de ação envolvido(s) nos efeitos ansiolítico, antidepressivo, anticonvulsivante, antipsicótico e neuroprotetor do CBD. Quando disponíveis, os resultados do CBD em humanos são escassos, mas consistentes com os relatados em animais de laboratório. **DISCUSSÃO E CONCLUSÕES:** A investigação científica do potencial terapêutico do CBD no tratamento de transtornos neurológicos e psiquiátricos é apropriada, mas deve se considerar aspectos ainda não avaliados suficientemente, tais como as possíveis diferenças relacionadas ao gênero/sexo e à duração do tratamento. Também é necessário esclarecer se o CBD interfere de forma significativa com a farmacodinâmica e/ou farmacocinética de outros fármacos que seriam usados ao mesmo tempo pelos pacientes, quais

seriam seus efeitos indesejáveis e se haveria vantagem terapêutica em associá-lo com o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC).

Palavras-chave: *Cannabis sativa*, canabidiol, doenças neurológicas e psiquiátricas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: the use of *Cannabis Sativa* in Egyptian, Chinese, Assyria and Hindu societies is reported since ten thousand years ago. Originally from Central Asia, this plant has spread throughout the world, being over time used for textile, ritualistic, recreational and medicinal purposes. In the last decades it has been scientifically investigated which are its constituents with possible therapeutic utilities. Cannabidiol (CBD) is the main non-psychotomimetic constituent of *C. sativa* and induces a range of psychotropic effects, such as anxiolytic, antidepressant, antipsychotic, anticonvulsant and neuro-protective effects. **OBJECTIVE:** This master's degree dissertation aimed at collecting and analyzing the experimental evidence on the effects of CBD on anxiety/fear, depression, schizophrenia/ psychosis, epilepsy/seizure, Parkinson's and Alzheimer's disease and multiple sclerosis, in order to elaborate a scientific reference for scientists, health professionals and the society. **METHODS:** A bibliographic review of the *in vivo* and *in vitro* studies published since the 1970s was made, which investigated the pharmacological effects of the above-mentioned CBD in laboratory animals and humans. Data on the species and gender/sex, dose and route of administration, treatment duration, effective dose, effect produced and possible mechanism of action involved, authors and year of publication were collected into tables for further analysis and discussion. **RESULTS:** Of the studies located in the PubMed database, 148 met the inclusion criteria. Among them, the great majority only investigated the effect of acute systemic treatment with CBD in male animals (rats or mice). There are differences in both the effective dose range and the mechanism (s) of action involved in the anxiolytic, antidepressant, anticonvulsant, antipsychotic and neuroprotective effects of CBD. When available, the CBD results in human studies are scarce, but consistent with those reported in laboratory animals. **DISCUSSION AND CONCLUSIONS:** The scientific research on the therapeutic potential of the CBD to treat neurological and psychiatric disorders is appropriate, but some aspects, such as possible differences related to gender/sex and treatment duration, have not yet been systematically evaluated. It is also necessary to clarify (i) whether CBD could interfere significantly with pharmacodynamic and/or pharmacokinetic properties of other drugs that would be used at the same time by the patients, (ii) what are its main undesirable effects and (iii) whether and when the association of CBD

with the Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) could be therapeutically advantageous.

Keywords: Cannabis sativa, Cannabidiol, Neurological and Psychiatric Diseases.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol sobre a ansiedade, medo/pânico e depressão. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e por fim seres humanos) e no ano de publicação. 55

Tabela 2. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram o possível efeito antipsicótico/antiesquizofrênico do canabidiol em animais de laboratório, humanos saudáveis e/ou com esquizofrenia. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.....69

Tabela 3. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram o possível efeito anticonvulsivante/antiepiléptico do canabidiol em animais de laboratório, humanos saudáveis e/ou com esquizofrenia. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.78

Tabela 4. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol no Parkinson em animais de laboratório e pacientes com esta doença neurológica. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (in vitro, ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação..... 86

Tabela 5. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol no Alzheimer em animais de laboratório. Os dados estão ordenados com base no ano de publicação.....91

Tabela 6. Detalhes e resultados da avaliação do efeito do canabidiol, *in vivo* e *in vitro*, em modelos para o estudo da esclerose múltipla. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.....96

Tabela 7. Detalhes e resultados da avaliação de outros efeitos psicotrópicos do canabidiol. Os dados estão ordenados com base na patologia e no ano de publicação.....101

Tabela 8. Resumo dos mecanismos de ação e das áreas cerebrais envolvidos nos efeitos psicotrópicos do canabidiol revisados nesta dissertação.....	105
Tabela 9. Resumo da faixa de dose efetiva após tratamento agudo e crônico para produzir os efeitos psicotrópicos do canabidiol revisados nesta dissertação.....	110
Tabela 10. Resumo do número (e porcentagem do total) de trabalhos que avaliaram os efeitos psicotrópicos do canabidiol após tratamento agudo e crônico revisados nesta dissertação.....	114

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Palavras-chave usadas na base de dados Pubmed.....	47
Quadro 2. Diagrama de fluxo da revisão sistemática.....	50

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Número de artigos publicações por ano contendo a palavra canabidiol no resumo. Entre 1963 e abril de 2017, já foram publicados cerca de 1800 trabalhos. Fonte: site Web of Science, acessado em abril de 2017.....120

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	(a) Estrutura química da AEA; (b) Estrutura química do 2-AG.....	36
Figura 2:	Representação esquemática das vias de síntese e degradação da AEA e 2-AG. Síntese e liberação dos endocanabinóides na membrana dos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio (1). Ativação dos receptores CB ₁ pré-sinápticos pelos endocanabinóides, com restrição da atividade neural – sinalização retrógrada (2). Remoção de AEA e 2-AG da fenda sináptica pela captação da pré e pós-sinapse (3). 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; EtNH ₂ = etanolamina; FAAH= enzima amida hidrolase de ácido graxo; MGL= enzima lipase monoacilglicerol; T= transportador de membrana; Figura adaptada de Saito et al., (2010).....	37
Figura 3:	(a) Estrutura química do canabidiol; (b) Estrutura química do Δ ⁹ -THC. Fonte: Google imagens.....	38
Figura 4:	Sequência cronológica dos principais marcos históricos e regulatórios do estudo da <i>Cannabis</i> e uso do canabidiol (CBD), em particular no Brasil. Referências: ¹ Devinski <i>et al</i> ,2016; ² Matos <i>et al</i> ,2017; ^{3,4} Bow e Rimoldi, 2016; ⁵ Izquierdo <i>et al</i> , 1973; ⁶ Silveira Filho e Tufik,1981 ; ⁷ Saito <i>et al</i> , 2010; ⁸ Baron, 2015; ⁹ Bassi <i>et al</i> , 2017; ¹⁰ Zuardi <i>et al</i> , 1991; ¹¹ Iuvone <i>et al</i> , 2004; ¹² Boggs <i>et al.</i> , 2016; ¹³ Lastres-Becker <i>et al</i> , 2005; ¹⁴ Kozela <i>et al</i> , 2011; ¹⁵ Disponível em: http://s.conjur.com.br/dl/anvisa-maconha.pdf ; ¹⁶ CFM, Resolução 2113/14; ¹⁷ ANVISA RDC 17/2015; ¹⁸ ANVISA, RDC 66/2016; ¹⁹ Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351923/NT++01+-+2017+-+Mevatyl.pdf/4e02e67a-34b6-48d6-9c34-d0aa4a5dd1fd	43
Figura 5:	Principais alvos moleculares do canabidiol Bloqueio da FAAH (enzima metabolizadora de AEA); Bloqueio da FABP's (proteína que medeia o transporte de AEA para FAAH); Ativação de receptores 5-HT _{1A} , PPARγ e os canais potenciais de receptor transitório TRPV ₁ ,	

TRPA₁ e TRPV₂. Inibição da recaptção de adenosina,
Antagonismo nos Canais de Ca²⁺, GPR55 e TRPM₈.
Figura adaptada de Lee et al., (2017)..... 104

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
CBD Canabidiol
CYP Família de enzimas do citocromo P450
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
NAT Enzima N-aciltransferase
PKA Proteína quinase A

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	29
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	31
2.1	Cannabis sativa.....	31
2.2	Sistema Endocanabinóide.....	32
2.2.1	Receptores Canabinóides.....	33
2.2.2	CANABINÓIDES.....	35
2.3	Enzimas relacionadas ao Sistema Canabinóide.....	36
2.4	Canabidiol: aspectos farmacológicos e legais.....	37
3	OBJETIVOS.....	45
3.1	Objetivo geral.....	45
3.2	Objetivo específico.....	45
4	METODOLOGIA.....	47
5	RESULTADOS.....	49
5.1	Revisão e análise crítica dos efeitos do canabidiol sobre a Ansiedade, medo/pânico e Depressão.....	51
5.2	Revisão e análise crítica dos efeitos do canabidiol sobre a Esquizofrenia.....	66
5.3	Revisão e análise crítica dos efeitos do canabidiol sobre a Epilepsia e Convulsões.....	75
5.4	Revisão e análise crítica dos efeitos do canabidiol na Doença de Parkinson.....	83
5.5	Revisão e análise crítica dos efeitos do canabidiol na Doença de Alzheimer.....	89
5.6	Revisão e análise crítica dos efeitos do canabidiol na Esclerose Múltipla.....	94
5.7	Revisão e análise crítica de outros efeitos psicotrópicos do canabidiol	99
6	DISCUSSÃO GERAL.....	103
7	CONCLUSÃO.....	121
8	LIMITAÇÕES DA PESQUISA.....	123
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	125
	REFERÊNCIAS.....	127

1 INTRODUÇÃO

Doenças neurológicas e psiquiátricas são condições médicas complexas e multifatoriais que afetam milhões de pessoas, prevalecendo dentre as causas incapacitantes mais comuns (Campos et al., 2016).

Evidências científicas têm mostrado que há disfunção no sistema endocanabinóide, alvo do fitocanabinóides canabidiol (CBD) encontrado na *Cannabis sativa*, em condições patológicas do sistema nervoso central (Saito et al., 2010; Volkow et al., 2017).

A investigação do potencial terapêutico do CBD em doenças neurológicas e psiquiátricas iniciou na década de 1970 e, desde então, ele tem sido avaliado como possível alternativa ou adjuvante no tratamento dessas condições neuropsiquiátricas, já que a maior parte dos fármacos introduzidos nas últimas décadas apenas reduziu os efeitos colaterais dos tratamentos farmacológicos já disponíveis, ou seja, não houve uma melhoria significativa da eficácia (Mechoulam, 2010; Campos et al., 2016).

Neste contexto, o presente trabalho visou revisar as evidências experimentais do uso de CBD em transtornos neurológicos e psiquiátricos, tema este palpitante na atualidade, em especial após veiculação na mídia e entraves judiciais relativos à sua comercialização. Para tanto, realizamos inicialmente uma revisão acerca dos aspectos históricos e farmacológicos do CBD, a fim de embasar a discussão de seus efeitos em doenças neurológicas e psiquiátricas tendo em vista os resultados experimentais relatados nos estudos *in vitro* e *in vivo* realizados em animais de laboratório e humanos, com ênfase na análise da faixa de dose utilizada nos diferentes sujeitos, mecanismo de ação e metodologias usadas, bem como os aspectos que ainda precisa avaliados sistematicamente.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 CANNABIS SATIVA

A *Cannabis sativa* é uma planta que possui substâncias ativas de várias classes, dentre os quais podemos destacar os terpenofenóis, flavonóides, esteróides e enzimas, produzidos pelo seu metabolismo secundário. Esta planta tem suas folhas e flores recobertas por pêlos secretores que contêm uma glândula que concentra uma grande quantidade de substâncias com uma estrutura de terpeno e fenol, não detectada em outras plantas, denominada fitocanabinóides, que compreende cerca de 100 componentes quimicamente relacionados (Zhornitsky e Potvin, 2012; Boggs et al., 2016).

Utilizada há milhares de anos para diversos fins por diferentes povos e culturas, a planta tem como principais substâncias psicoativas o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD), os quais são os dois fitocanabinóides mais frequentemente associados com a potencialidade terapêutica da planta (De Lima, 2009 apud Mechoulam, 1973).

A diversidade de substâncias ativas da *Cannabis* e a natureza lipídica dos fitocanabinóides dificultaram sua caracterização. O uso terapêutico da *Cannabis* resumia-se à utilização de partes da planta, resultando em uma grande variabilidade na dosagem de suas substâncias ativas e na intensidade dos efeitos farmacológicos produzidos. Neste contexto, o uso terapêutico da *Cannabis* sofreu relativo atraso no uso de preparações farmacêuticas com composição definida que permitiam um maior controle dos seus efeitos terapêuticos e secundários (Fonseca et al., 2013). Esta nuance poderia explicar porque a descoberta de fitocanabinóides ocorreu mais tardiamente se comparado a outros compostos naturais, tal como a morfina que foi isolada do ópio ainda no século XIX (Saito, Wotjak e Moreira, 2010).

Mesmo com seu histórico de uso medicinal milenar, a *Cannabis* se manteve por muito tempo como uma fonte de controvérsia, com inúmeras restrições legais ao seu uso medicinal. No início do século XX, vários laboratórios farmacêuticos produziam medicamentos à base de *Cannabis*, incluindo os gigantes como Merck na Alemanha, Bristol-Meyers Squibb e Eli-Lilly nos Estados Unidos (Pamplona, 2014).

Mais recentemente, o interesse no estudo desta planta se deve à identificação de seus principais constituintes ativos, os fitocanabinóides Δ^9 -THC e CBD como já mencionado, bem como à descoberta de

receptores canabinóides e de substâncias endógenas (endocanabinóides) atingindo sobre eles, em todo o encéfalo e a periferia (Patel et al., 2017).

2.2 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

O sistema endocanabinóide é constituído pelos receptores canabinóides do tipo 1 (CB₁) e tipo 2 (CB₂), pelos endocanabinóides anandamida (AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG) entre outros, pelas as enzimas metabolizadoras FAAH (“*fatty acid amide hydrolase*”) e MAGL (“*monoacylglycerol lipase*”) e pelo transportador membranar (Saito, Wotjak e Moreira, 2010).

A sinalização por meio do sistema endocanabinóide é retrógrada. Ou seja, após a síntese sob-demanda, os endocanabinóides atingem a fenda sináptica por meio da difusão livre para então ligarem-se aos receptores CB₁ pré-sinápticos (Saito, Wotjak e Moreira, 2010). A modulação da transmissão sináptica se dá através de um *feedback* negativo, a fim de evitar excesso de excitação (supressão da excitação induzida pela despolarização nas sinapses glutamatérgicas) ou inibição (supressão da inibição induzida pela despolarização nas sinapses GABAérgicas) Ainda, a localização pré-sináptica dos receptores CB₁ também permite aos endocanabinóides modularem diretamente outros neurotransmissores, incluindo peptídeos opióides, acetilcolina e 5-hidroxitriptamina (5-HT). Assim, ao modular uma gama de funções fisiológicas do organismo humano, não é surpresa que o sistema endocanabinóide também esteja envolvido em várias condições patológicas (Bassi et al., 2017). Distribuído em todo cérebro e medula espinhal, o sistema endocanabinóide 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 e aprendizagem, dor, memória, doença psiquiátrica, movimento, nocicepção/dor, comportamento psicomotor, ciclos de sono/vigília, regulação do estresse e emoção (Baron, 2015).

A expressão generalizada e papéis complexos de vários componentes do sistema endocanabinóide na transmissão excitatória e inibitória torna o desenvolvimento de terapias baseadas em seus aparatos bioquímico altamente desafiador, tendo em vista ser um sistema de modulação chave da plasticidade sináptica (Kendall e Yudowski, 2017).

Neste contexto, o sistema endocanabinóide seria um sistema neuromodulatório ubíquo, de relevância fisiológica, estando também

envolvido em condições fisiopatológicas em nível periférico e central, este último alvo deste estudo (Costa et al., 2011).

2.2.1 RECEPTORES CANABINÓIDES

Os receptores canabinóides pertencem à superfamília dos receptores de membrana ligados a proteína G (GPCR; *G-Protein-Coupled-Receptor*), sendo que a ativação desses receptores, tipicamente, inibe a adenilato-ciclase com conseqüente fechamento dos canais de cálcio, abertura dos canais de potássio e estimulação de proteínas quinases. Ligam-se principalmente a proteínas Gi/o, embora interajam também com proteínas Gs ou Gq, expressos em neurônio pós-sinápticos (Costa et al., 2011; Godoy-Matos et al., 2006; Cachope, 2012), quando o Gi/o estão inibidas (Turu e Hunyady, 2010).

A clonagem dos receptores CB₁ e CB₂ (a partir de células de leucemia promielocística 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 (Saito, Wotjak e Moreira, 2010; Ianotti, Di Marzo e Petrosino, 2016).

Os receptores CB₁ estão distribuídos preferencialmente no sistema nervoso central e medeiam os efeitos psicotrópicos dos canabinóides. Os receptores CB₁ estão densamente distribuídos na *pars reticulata* da substância negra, cerebelo, hipocampo, estriado e córtex frontal. Estes receptores estão localizados principalmente na pré-sinapse e influenciam diferentes neurotransmissores tais como GABA, glutamato, noradrenalina, serotonina e dopamina, podendo influenciar a cognição, percepção, funcionamento motor, apetite, sono, neuroproteção, neurodesenvolvimento e liberação hormonal (Fonseca et al., 2013; Crippa et al., 2005).

Nos órgãos e tecidos periféricos os CB₁ são expressos em baixa densidade no sistema nervoso periférico e 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, tendo papel crucial na manutenção da homeostase durante várias funções e muitos estudos têm relatado que a perda da função do receptor CB₁ pode estar associada com distúrbios que afetam os órgãos central e periféricamente (Ianotti, Di Marzo e Petrosino 2016).

O receptor CB₁ quando ativado inibe a adenilato ciclase, subsequente ocorre a diminuição da conversão de ATP em AMPc e portanto 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, inibe canais de Ca²⁺ sensíveis à voltagem (CCV) tipo N e P/Q e canais de K⁺ tipo D e M; ativa canais de K⁺ retificadores de entrada sensíveis à proteína G (GIRK) 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 (Proteína quinase ativada por mitógeno) e inibição da PKA (Costa et al., 2011; Rang et al., 2016). Ao ligar-se ao receptor CB₁, o Δ 9-THC medeia à maioria dos efeitos no SNC (Kendall e 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 dor crônica. Este receptor quando ativado, resulta na atividade da proteína Gi, que inibem 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 microgliais podem aumentar a expressão dos receptores CB₂. De fato, os receptores CB₂ exibem potentes efeitos anti-inflamatórios modulando a liberação de citocinas (Giacoppo, et al., 2014; Fasinu, et al., 2016).

Neste contexto, os receptores canabinóides interferem com várias vias de sinalização para exercerem os seus efeitos nos diferentes tecidos e órgãos. Nos neurônios, a estimulação pré-sináptica do CB₁ inibe a liberação de neurotransmissores. E no fígado, onde a expressão do CB₁ é normalmente baixa, a sua estimulação conduz a um aumento de acetilcoenzima A carboxilase e de ácidos gordos e conseqüentemente a um aumento da lipogênese. Por sua vez, a ativação do receptor CB₂ parece mediar efeitos imunossupressores (Fonseca, et al., 2013).

Há evidências crescentes, embasadas por vários estudos em humanos e animais, que apoiam a existência de receptores canabinóides adicionais (não-CB₁ e não-CB₂) no sistema central e periférico, tendo em vista que algumas ações de certos ligantes canabinóides parecem ser mediadas por outros receptores, tais como receptores vanilóides do tipo

1 (TRPV₁), receptor 55 acoplado a proteína G (GPR55), receptor 18 acoplado a proteína G (GPR18) e acoplado a proteína G Receptor 119 (GPR119) (Giacoppo, et al., 2014).

A elucidação dos receptores canabinóides fez surgir à hipótese da existência de ligantes endógenos (Bow e Rimoldi, 2016).

2.2.2 CANABINÓIDES

O termo canabinóides foi atribuído a estruturas terpenofenólicas altamente lipofílicas, com 21 átomos de carbono, que não foram isolados em qualquer outra espécie animal ou vegetal (Passos et al., 2009).

Dentre os mais de 100 fitocannabinóides isolados e caracterizados, o Δ^9 -THC e o CBD, receberam maior atenção tanto na ciência básica como na pesquisa clínica. O CBD, desprovido de efeitos psicomiméticos, foi isolado no início da década de 1940 e sua estrutura química foi elucidada na década de 1960 pelo grupo do cientista Raphael Mechoulam em Israel. O componente psicotomimético da *C. sativa* foi descoberto em 1964 (Gaoni e Mechoulam), com o relato da estrutura e síntese parcial de Δ^9 -THC (Bow e Rimoldi, 2016).

Apesar da identificação de cinco endocannabinóides (agonistas endógenos dos receptores canabinóides CB₁ e CB₂), dois deles são de maior relevância, a etanolamina araquidonoil ou anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Derivados de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, principalmente do ácido araquidônico, estas substâncias não são armazenadas em vesículas e são sintetizadas por demanda após alterações agudas ou crônicas da homeostase celular. A produção de endocannabinóides ocorre no corpo e dendritos dos neurônios em resposta ao influxo de cálcio induzido por glutamato ou GABA, que promove a ativação de fosfolipases (fosfolipase D no caso da anandamida e diacilglicerol lipase no caso da 2-AG) as quais convertem os fosfolipídios nestas substâncias. Endocannabinóides são liberados instantaneamente após a atividade sináptica excitatória e ativam os receptores canabinóides pré-sinápticos (Saito, Wotjak e Moreira, 2010; Matos et al., 2017).

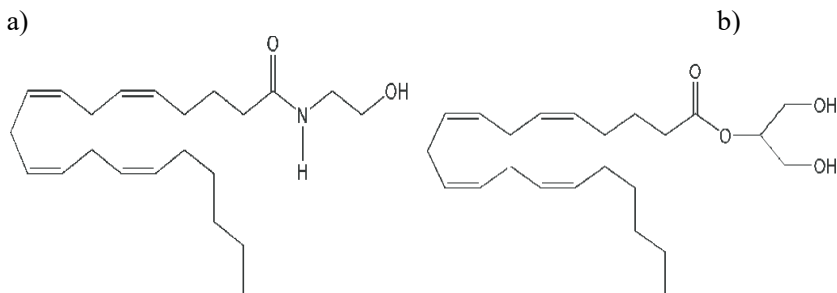


Figura 1. (a) Estrutura química da AEA; (b) Estrutura química do 2-AG

Devido a ampla distribuição dos endocanabinóides no sistema nervoso central (SNC), é sugerido que estes participem da modulação de várias funções cerebrais (Pedrazzi et al., 2014). Estes ligantes são agonistas para os receptores CB_1 e CB_2 mas ligam-se com maior afinidade a receptores CB_1 do SNC, atuando como mensageiros retrógrados que medeiam a inibição de *feedback* modulando a plasticidade sináptica (Kendall e Yudowski, 2017).

Baseados na estrutura química do fitocanabinóide Δ^9 -THC, vários agonistas sintéticos foram desenvolvidos com diversas atividades e finalidades intrínsecas em receptores canabinóides. Desde 1960, diversos análogos sintéticos ao Δ^9 -THC foram desenvolvidos e incluem: HU-210 (100 vezes mais potente que Δ^9 -THC), nabilona (Cesamet[®]), e dronabinol. O primeiro antagonista específico do receptor CB_1 foi descoberto em 1994, sendo denominado SR141716 (rimonabanto), e do receptor CB_2 foi o antagonista específico SR144528 (Saito, Wotjak e Moreira, 2010; Godoy-Matos et al., 2006; Alves et al., 2012).

2.3 ENZIMAS RELACIONADAS AO SISTEMA CANABINÓIDE

A inativação dos canabinóides endógenos se dá dentro dos neurônios e envolve a captação pré-sináptica ou recaptção pós-sináptica, e oxidação ou hidrólise rápida das ligações amida/éster. Uma vez sintetizados, os endocanabinóides são rapidamente degradados. O endocanabinóide AEA é catabolizado pela enzima FAAH, que encontra-se, sobretudo, nos compartimentos intracelulares (retículo endoplasmático e mitocôndria) de neurônios pós-sinápticos e na glia. O endocanabinóide 2-AG tem sua inativação nos neurônios pré-sinápticos,

por hidrólise através da enzima MAGL, 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 1:

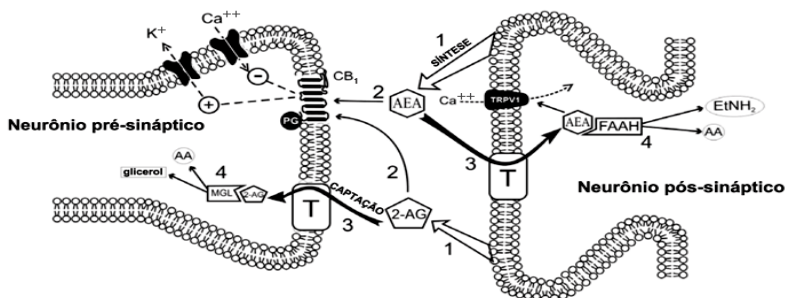


Figura 2. Representação esquemática das vias de síntese e degradação da AEA e 2-AG. Síntese e liberação dos endocanabinóides na membrana dos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio (1). Ativação dos receptores CB₁ pré-sinápticos pelos endocanabinóides, com restrição da atividade neural – sinalização retrógrada (2). Remoção de AEA e 2-AG da fenda sináptica pela captação da pré e pós-sinapse (3). 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; Figura adaptada de Saito et al., (2010).

Fato relevante, estas vias catabólicas primárias para AEA e 2-AG têm tornado-se alvos da indústria farmacêutica para a descoberta de novos tratamentos para patologias como dor, depressão e osteoartrite (Boggs, et al., 2016). Vários estudos tem mostrado de forma plausível que a 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 com medo e ansiedade em roedores, por exemplo (Patel et al., 2017).

2.4 CANABIDIOL: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E LEGAIS

O canabidiol, fitocanabinóide abundante na *Cannabis*, é o principal componente não psicotrópico da planta. Mesmo após o

isolamento e elucidação estereoquímica em 1963 pelos pesquisadores Mechoulam e Shvo, nesta época poucos estudos foram realizados com essa substância e nenhum estudo foi relatado pelos próximos 25 anos. Enquanto as pesquisas com *Cannabis* cresciam continuamente, se acreditava que o CBD não apresentasse efeito farmacológico (Izzo et al., 2009; Russo e Guy, 2006; Fasinu, et al., 2016).

Considerado isômero do Δ^9 -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 2, 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 tetrahidrocanabinólico) e CBDA (ácido canabidiólico) a partir de um precursor CBGA (ácido cannabigerólico) (Lee et al., 2017; Russo e Guy., 2006).

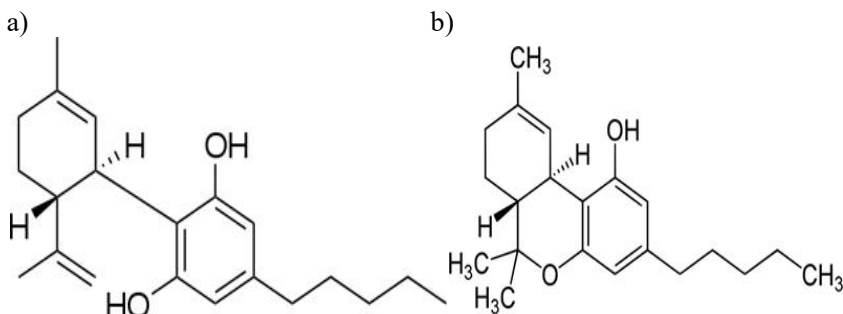


Figura 3. (a) Estrutura química do canabidiol; (b) Estrutura química do Δ^9 -THC. Fonte: Google imagens.

Diante das evidências da existência de um sistema endocanabinóide em humanos e do crescente interesse terapêutico, o CBD passou a ser investigado como droga potencial para várias patologias, persistindo ainda a pesquisa sobre o completo mecanismo de ação do CBD em cada patologia. Assim, atualmente ainda se conhece pouco sobre os mecanismos moleculares de ação do CBD.

O CBD parece não ter suas propriedades terapêuticas atribuídas à ativação dos receptores clássicos do sistema endocanabinóide, CB_1 e CB_2 , e tem alguns de seus efeitos farmacológicos *a priori*, 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 alta lipossolubilidade, permitindo que o CBD tenha uma ação anti-oxidante relevante (Fernandez-Ruiz et al., 2012).

Ainda, estudos *in vitro* 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 e Potvin, 2012).

No início dos anos 1970 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, antiinflamatórias e neuroprotetoras (Scuderi et al., 2009).

O número de publicações sobre o CBD nos últimos anos, ainda que com mecanismo de ação e faixa de dose terapêutica não totalmente elucidados, sustenta a ideia de que este fitocanabinóide possua uma gama de possíveis efeitos terapêuticos, com especial relevância em transtornos neurológicos e psiquiátricos. Um comparativo entre as publicações acerca do uso *Cannabis* em geral e do CBD foi realizado por Zuardi (2008), o qual demonstrou que havia poucos estudos sobre o CBD relatados antes da década de 1970, sendo que o pico de publicações acontece em 1975.

Sob o enfoque histórico, após um declínio no interesse pela pesquisa pré-clínica e clínica deste fitocanabinóide nos anos 1980, na década seguinte, o interesse foi renovado, colateralmente a descoberta dos receptores específicos (canabinóides) e o isolamento dos ligantes endógenos (endocanabinóides). Nos últimos anos, vários pesquisadores estudaram os efeitos da CBD sobre a saúde física e mental e o número de publicações sobre o CBD teve aumento relevante, sustentando a ideia da gama de efeitos terapêuticos potenciais do CBD (Schier et al., 2012).

No Brasil, apesar do país estar na vanguarda da pesquisa pré-clínica investigando o papel do CBD na epilepsia pelos pesquisadores Carlini, Mechoulam e Lander (1975), o debate sobre a legalização da maconha voltou à cena em março de 2014, quando o programa *Fantástico*, da Rede Globo, apresentou uma reportagem sobre pais de crianças com epilepsia que se arriscavam, importando ilegalmente dos Estados Unidos o CBD e que lutavam na justiça pelo direito de usá-lo no tratamento dos filhos (Rede globo, 2014).

Apesar do CBD ainda não ter registro no órgão, por determinação da justiça, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(ANVISA) recentemente reclassificou o CBD, o qual foi retirado da lista de substâncias proibidas, e enquadrado na lista C1 da Portaria 344/99 e autorizou o uso medicinal do CBD por importação para casos específicos, porém, exigindo-se prescrição, laudos médicos e termo de responsabilidade, o chamado uso compassivo, destinado a casos doenças graves e refratárias aos tratamentos disponíveis na clínica, revogando a resolução anterior Resolução nº 17/2015, a qual definia critérios e procedimentos para a importação (ANVISA, RDC nº 66/2016; ANVISA, RDC nº 17/2015).

A decisão da ANVISA pela reclassificação do CBD teve importante contribuição de pesquisadores na USP (Universidade de São Paulo) através do envio de um documento assinado pelos professores Antonio Waldo Zuardi, José Alexandre de Souza Crippa, Jaime Eduardo Cecílio Hallak e Francisco Silveira Guimarães, que há mais de 35 anos pesquisam os avanços do composto, e através desta, subsidiaram a decisão da agência (Zuardi et al., 2014).

Anteriormente a decisão da ANVISA, o Conselho Federal de Medicina já havia se posicionado e através da Resolução nº 2.113 de 30 de outubro de 2014, regulamentou o uso compassivo do CBD como terapêutica médica, com claras ressalvas ao tratamento de epilepsias na infância e adolescência refratárias às terapias convencionais, com assinatura dos responsáveis de um termo de consentimento sobre riscos e benefícios, bem como com prescrição restrita aos profissionais especializados em neurologia, neurocirurgia e psiquiatria, previamente cadastrados no CRM (Conselho Regional de Medicina) e CFM (Conselho Federal de Medicina) (CFM, 2014).

Em janeiro de 2017, a ANVISA aprovou o registro do medicamento específico Mevatyl®, registrado em outros países com o nome comercial Sativex®, composto de THC (27 mg/mL) e CBD (25 mg/mL), na forma farmacêutica solução oral (spray). É o primeiro medicamento registrado no país à base de *Cannabis sativa*. Indicado para o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla, é destinado a pacientes adultos não responsivos a outros medicamentos antiespásticos e que demonstram melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados à espasticidade durante um período inicial de tratamento com o Mevatyl®. O medicamento será classificado como tarja preta, vendido apenas com apresentação de receita. O medicamento será fabricado por GW Pharma Limited, no Reino Unido, e a detentora do registro do remédio no Brasil é a empresa Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda, da cidade de São Paulo. Apesar de ser um grande passo, a agência faz uma

ressalva aos derivados de canabidiol que vem sendo importados por pessoas físicas, que continuarão com suas regras já existentes.

Recentemente, a planta *Cannabis sativa* reconhecida e incluída na categoria de planta medicinal na lista das denominações comuns brasileiras (DCB), sendo parte da resolução 156 da agência publicada em 5 de maio de 2017.

Neste contexto, a figura 3 traz uma sequência cronológica dos principais acontecimentos relacionados ao uso terapêutico do CBD.

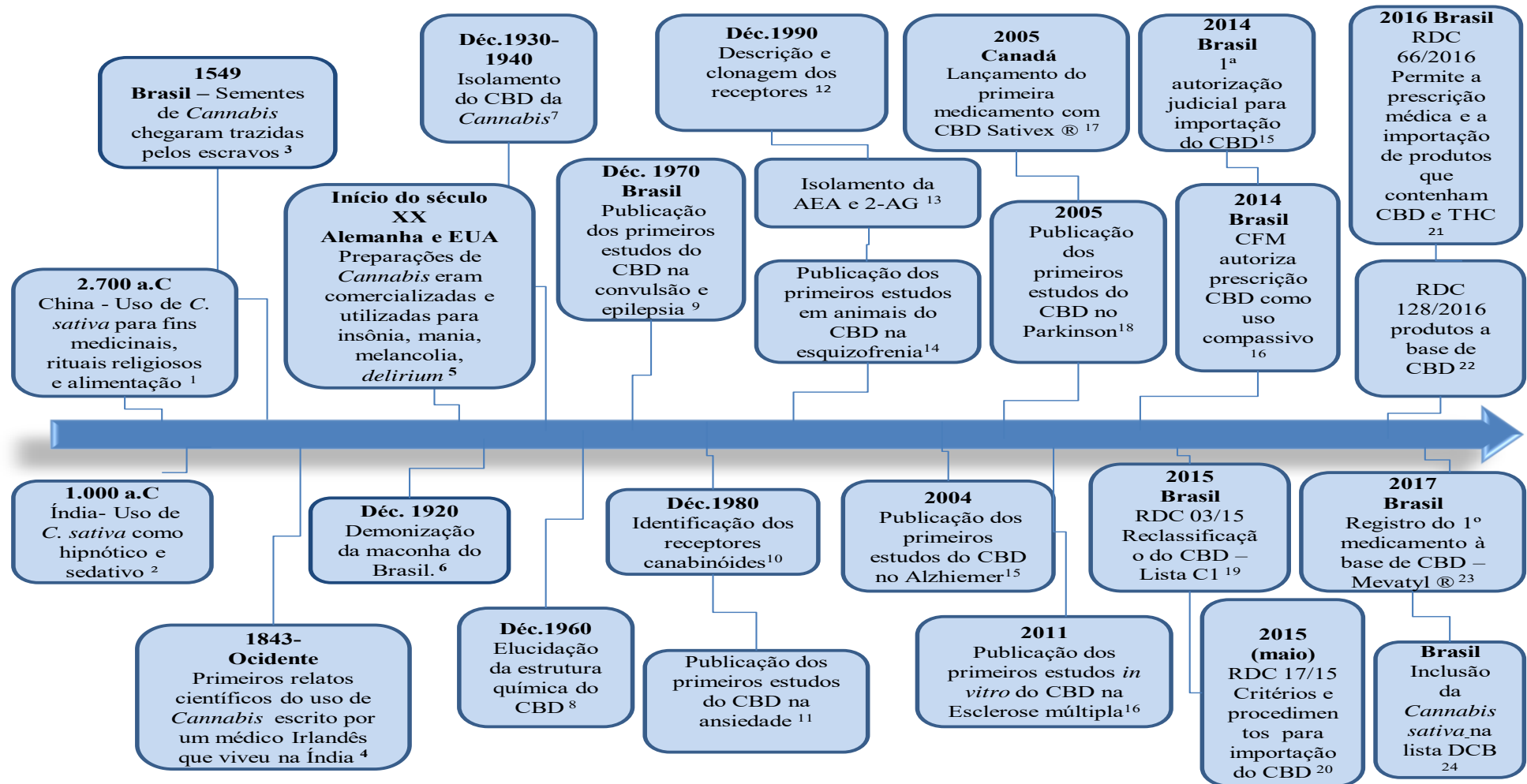


Figura 4. Sequência cronológica dos principais marcos históricos e regulatórios do estudo da *Cannabis* e uso do canabidiol (CBD), em particular no Brasil. Referências: ¹ Devinski *et al*, 2016; ² Matos *et al*, 2017; ^{3,4} Bow e Rimoldi, 2016; ⁵ Izquierdo *et al*, 1973; ⁶ Silveira Filho e Tufik, 1981; ⁷ Saito *et al*, 2010; ⁸ Baron, 2015; ⁹ Bassi *et al*, 2017; ¹⁰ Zuardi *et al*, 1991; ¹¹ Iuvone *et al*, 2004; ¹² Boggs *et al.*, 2016; ¹³ Lastres-Becker *et al*, 2005; ¹⁴ Kozela *et al*, 2011; ¹⁵ Disponível em: <http://s.conjur.com.br/dl/anvisa-maconha.pdf>; ¹⁶ CFM, Resolução 2113/14; ¹⁷ ANVISA RDC 17/2015; ¹⁸ ANVISA, RDC 66/2016; ¹⁹ Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351923/NT++01+-+2017+-+Mevatyl.pdf/4e02e67a-34b6-48d6-9c34-d0aa4a5dd1fd>. Fonte: o autor

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do presente trabalho foi compilar e analisar as evidências científicas sobre alguns dos principais efeitos psicotrópicos do CBD em animais de laboratório e humanos que foram publicadas desde a década de 1970 a fim de elaborar uma fonte de referência científica para pesquisadores e a sociedade brasileira.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Compilar e analisar os resultados dos efeitos do CBD na ansiedade, medo/pânico, depressão, esquizofrenia/psicose, epilepsia/convulsão, doenças de Parkinson e Alzheimer e esclerose múltipla em relação ao sujeito avaliado, via de administração, faixa de dose utilizada, duração do tratamento, faixa de dose efetiva, possível mecanismo de ação envolvido no efeito produzido, modelo experimental usado, para posterior discussão das diferenças e semelhanças e identificação dos aspectos que ainda carecem de investigação.

4 METODOLOGIA

Para o alcance dos objetivos, realizamos um levantamento bibliográfico no banco de dados PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), entre os meses de junho de 2015 e maio de 2017, dos estudos *in vitro* e *in vivo* (humanos e/ou animais de laboratório) que investigaram os efeitos do CBD em doenças neurológicas e psiquiátricas. O quadro abaixo lista as combinações de palavras-chave que foram utilizadas para essa finalidade:

Quadro 1. Palavras-chave usadas na base de dados Pubmed.

Doença	Palavras-chave
Ansiedade, medo/pânico e/ou depressão	<i>cannabidiol and anxiety, cannabidiol and fear, cannabidiol and anxiolytic, cannabidiol and depression, cannabidiol and antidepressant</i>
Esquizofrenia	<i>cannabidiol and schizophrenia, cannabidiol and antipsychotic, cannabidiol and psychosis</i>
Epilepsia e/ou convulsão	<i>cannabidiol and epilepsy, cannabidiol and seizure, cannabidiol and anticonvulsant, cannabidiol and antiepileptic</i>
Parkinson e/ou Alzheimer	<i>cannabidiol and Parkinson, cannabidiol and Alzheimer, cannabidiol and neurodegeneration</i>
Esclerose múltipla	<i>cannabidiol and multiple sclerosis, cannabidiol and neurodegeneration</i>

No primeiro nível de rastreio, definimos 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, pré-clínico e/ou clínico;
- Data de publicação: sem limite;
- Idioma: inglês;
- Espécie analisada: humanos (saudáveis ou que possuíam uma das doenças citadas no Quadro 1) e/ou animais de laboratório de ambos os sexos;

Além disso, as referências dos artigos selecionados foram analisadas a fim de se localizar possíveis referências adicionais.

Os critérios de exclusão listados abaixo foram utilizados para desconsiderar os estudos:

- Trabalhos de revisão;
- Trabalhos que avaliaram o canabidiol combinado com outro(s) fitocanabinóide(s) em extratos de *Cannabis* ou em preparações comerciais (ex: o spray oromucal Sativex®), pela dificuldade em estabelecer o efeito de cada uma destas substâncias isoladamente;
- Trabalhos que investigaram substâncias sintéticas que atuam de forma seletiva ou não nos receptores ou enzimas do sistema endocanabinóide;
- Artigos em duplicata;

Os seguintes detalhes dos artigos selecionados foram compilados em tabelas:

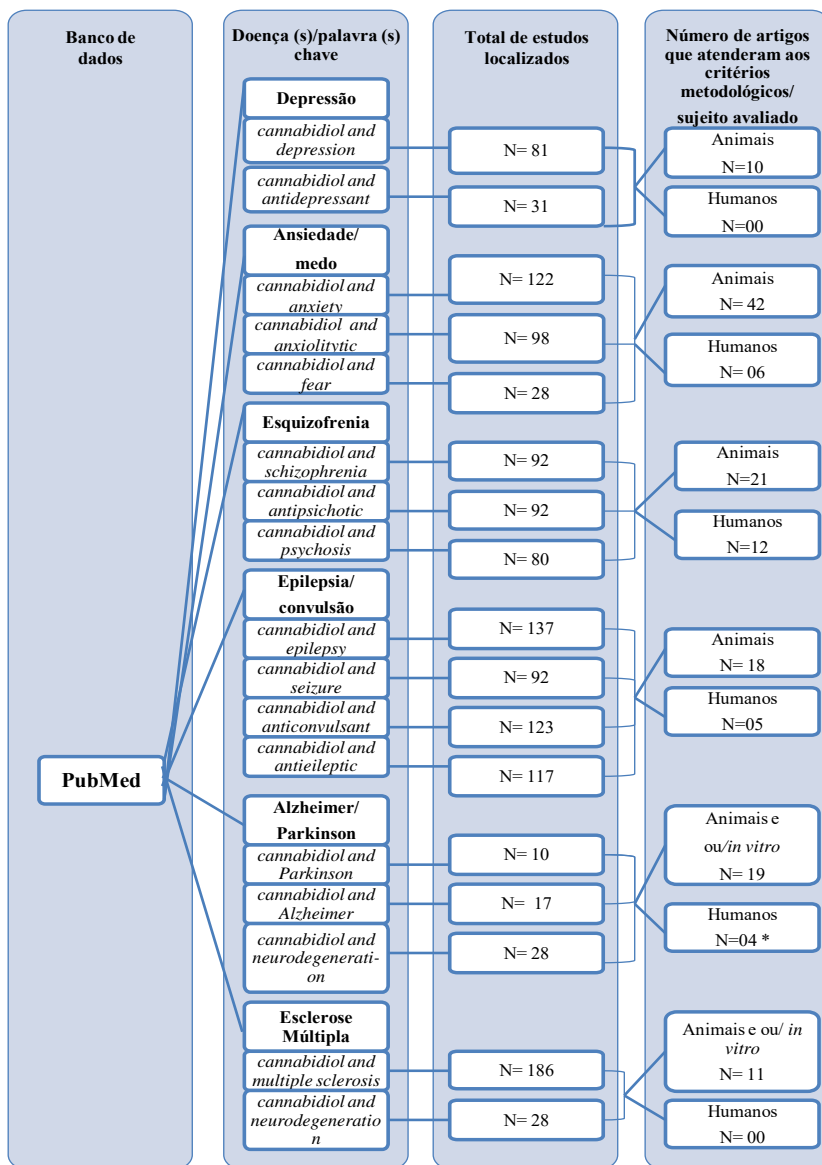
- Espécie e gênero;
- Dose (s) utilizada (s) e via de administração;
- Duração do tratamento;
- Dose(s) efetiva(s);
- Efeito relatado e possível mecanismo de ação envolvido;
- Modelo/teste experimental utilizado;
- Autor (es) e ano de publicação.

No segundo nível de rastreio, os estudos inicialmente selecionados com base no título e/ou resumo foram analisados na íntegra. Já os artigos excluídos (ex: artigos de revisão) foram armazenados eletronicamente em pastas, separados por doença, sendo às vezes utilizados na discussão e/ou na elaboração de uma linha do tempo referente ao estudo e utilização do CBD para fins medicinais. Embora não avaliados sistematicamente, alguns estudos em português foram utilizados na fundamentação teórica do trabalho.

5 RESULTADOS

Conforme ilustrado no quadro 2, dos artigos localizados pela pesquisa inicial, 148 artigos (121 em animais de laboratório ou *in vitro* e 27 em humanos) atenderam aos critérios estabelecidos nesta revisão. Eles tiveram suas informações compiladas nas tabelas 1 a 7, sendo posteriormente analisados e discutidos.

Quadro 2. Diagrama de fluxo da revisão sistemática.



* estudos relacionados à doença de Parkinson.

5.1 REVISÃO E ANÁLISE CRÍTICA DOS EFEITOS DO CANABIDIOL SOBRE A ANSIEDADE, MEDO/PÂNICO E DEPRESSÃO

A tabela 1 resume os detalhes e resultados dos estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol sobre a ansiedade, medo/pânico e depressão em animais de laboratório, humanos saudáveis e pacientes com transtornos de ansiedade ou depressão.

Os primeiros estudos dos efeitos do CBD sobre a ansiedade e medo/pânico em animais de laboratório foram publicados em 1981. Como detalhado na tabela 1, a administração aguda e pela via intraperitoneal de CBD, na faixa de dose de 1,0 a 30 mg/kg, foi capaz de atenuar significativamente a expressão de comportamentos defensivos associados com ansiedade (ex: esquia inibitória) ou medo (ex: congelamento) em diversos testes experimentais, tais como o do labirinto em cruz elevado e do condicionamento de medo, respectivamente. A infusão de CBD por via intracerebroventricular (6,4 nmol), ou em regiões encefálicas específicas (0,03-60 nmol), tais como a substância cinzenta periaquedutal dorsal, núcleo do leito da estria terminal, amígdala central, córtex pré-límbico e córtex infralímbico, induziu resultados semelhantes aos supracitados. Este efeito ansiolítico também já foi relatado após 7 a 21 dias de tratamento sistêmico com CBD, na faixa de dose de 1,0 a 100 mg/kg, tanto em ratos como em camundongos. Quando avaliado, o mecanismo de ação do efeito ansiolítico do CBD envolveu a ativação de receptores 5-HT_{1A} e/ou a ativação indireta de receptores CB₁ (Bitencourt et al., 2008; Granjeiro et al., 2011).

Há alguns estudos que relatam ausência de efeitos ou mesmo um efeito ansiogênico após a administração aguda (Silveira Filho e Tufik, 1981; O'Brien et al., 2013) ou repetida de CBD (Campos et al., 2012; El Batsh et al., 2012; O'Brien et al., 2013; Cheng et al., 2014). Um fator que pode explicar essa inconsistência de resultados é que o CBD tende a produzir um efeito sobre a ansiedade e o medo em forma de "U" invertido, ou seja, doses baixas e moderadas são ansiolíticas enquanto que doses maiores produzem efeitos nulos ou até ansiogênicos (Campos e Guimarães, 2008). Campos e Guimarães (2009) mostraram que o bloqueio de canais TRPV₁ foi capaz de restabelecer o efeito ansiolítico de uma dose de CBD (60 nmol), que antes produzia efeito nulo. Este resultado sugere que a partir de certa dose o CBD começa a interagir de forma significativa com outros alvos moleculares, assim seu efeito passaria a ser "neutralizado" ou "invertido". Esta inconsistência

observada na literatura também pode estar relacionada com diferenças na sensibilidade do teste comportamental usado, na importância da região encefálica investigada para o comportamento defensivo que foi induzido e avaliado no teste comportamental e/ou na necessidade do comportamento defensivo avaliado ser aprendido ou não (Jurkus et al., 2016).

Em 1982 foi publicado o primeiro estudo dos efeitos do CBD sobre a ansiedade em humanos, sendo que outros 05 estudos foram publicados posteriormente. Em humanos saudáveis, uma administração oral de CBD, na faixa de dose de 70 a 400 mg, foi capaz de atenuar significativamente a expressão de comportamentos relacionados à ansiedade induzidos pelo Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Zuardi et al., 1982) ou pela simulação de falar em público (Zuardi et al., 1993; Crippa et al., 2004). O aumento da resposta de condutância da pele durante o processamento emocional de faces altamente ameaçadoras também foi atenuada pela administração de 600 mg de CBD (Fusar-Poli et al., 2009). É apropriado mencionar que Martin-Santos et al., (2012) confirmaram a segurança e a tolerabilidade da administração oral de uma dose de 600 mg de canabidiol em humanos saudáveis. Em pacientes com os transtornos de ansiedade social ou generalizada, o CBD também produziu um efeito ansiolítico na faixa de 400 a 600 mg (Crippa et al., 2011; Bergamaschi et al., 2011). Os efeitos do tratamento repetido com CBD e o mecanismo de ação de seu efeito ansiolítico ainda não foram investigados em humanos saudáveis e/ou com transtornos de ansiedade.

No contexto dos transtornos de ansiedade e de estresse, tal como o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), que parece envolver a formação e manutenção de uma memória aversiva inapropriada, estudos em animais de laboratório tem mostrado que a administração aguda de CBD também seria capaz de atenuar de forma prolongada a expressão de respostas defensivas de ansiedade/medo por interferir com as diversas etapas do processamento de uma memória emocional aversiva, pois ele foi capaz de atenuar a aquisição, consolidação e/ou reconsolidação de uma memória aversiva adquirida por meio de condicionamento ao contexto ou de condicionamento ao som (Levin et al., 2012; Stern et al., 2012; Gazarini et al., 2014; Stern et al., 2015; Jurkus et al., 2016; Norris et al., 2016; Rossignoli et al., 2017; Stern et al., 2017). Outro efeito importante do CBD seria o de potencializar (facilitar) a extinção de uma memória aversiva tanto em animais de laboratório (Bitencourt et al., 2008; Do Monte et al., 2013; Song et al., 2016) como em humanos saudáveis (Das et al., 2013). Ao

menos em animais de laboratório, o mecanismo de ação dos efeitos do CBD sobre a reconsolidação e a extinção de memórias aversivas envolveria a ativação de receptores 5-HT_{1A} e/ou a ativação indireta de receptores CB₁ em áreas específicas do sistema nervoso central, tal como o córtex pré-frontal medial (Do Monte et al., 2013; Stern et al., 2014; 2015) e o núcleo accumbens (Norris et al., 2016).

O número de estudos que avaliaram o efeito do CBD sobre comportamentos associados à depressão ainda é relativamente pequeno, mas os resultados são consistentes. Utilizando o teste do nado forçado, o CBD atenuou o tempo de imobilidade de ratos quando administrado na faixa de 30 a 200 mg/kg, sendo que o mecanismo de ação envolveu a ativação de receptores 5-HT_{1A}, mas não de CB₁ ou CB₂ (El-Alfy et al., 2010; Zanelatti et al., 2010; Schier et al., 2014). A infusão de CBD no córtex pré-límbico (10-60 nmol) ou infralímbico (45-60 nmol) produziu resultados semelhantes, mas nestes casos o efeito do CBD foi induzido por meio da ativação de receptores 5-HT_{1A} e CB₁ (Sartim et al., 2016). Schiavon et al., (2016) avaliaram camundongos no teste de suspensão pela cauda que receberam 3,0 ou 30 mg/kg de CBD em dose única ou repetida (uma vez ao dia, por 15 dias). Em todos os casos avaliados, o CBD atenuou a imobilidade dos animais. O efeito do CBD sobre a neurogênese no hipocampo após tratamento repetido também foi avaliado. No grupo tratado com 3,0 mg/kg houve um aumento, mas no grupo 30 mg/kg houve uma redução, sugerindo que os efeitos antidepressivos do CBD podem ser independentes da neurogênese. Utilizando o modelo de bullectomia olfatória em camundongos, Linge et al., (2016) investigaram o efeito do canabidiol sobre a anedonia, inferida pela redução da preferência pela sacarose. Houve uma atenuação significativa da anedonia após tratamento agudo (50 mg/kg) e repetido por uma semana (três primeiros dias 50 mg/kg, depois 10 mg/kg/dia). Tal efeito foi associado com a ativação de receptores 5-HT_{1A}, mas não de CB₁ (Linge et al., 2016). Shoval et al., (2016) usaram ratos Wistar-Kioto, um modelo genético de depressão, para avaliar o efeito do canabidiol sobre a preferência por sacarose. Houve uma atenuação significativa da anedonia após tratamento agudo com 30 mg/kg de CBD. Após a administração de 45 mg/kg de CBD, houve um aumento na exploração de objetos novos, sugerindo uma melhora na baixa motivação de explorar que estes animais apresentam.

Em resumo, as evidências experimentais de que o CBD produz um efeito ansiolítico em animais de laboratório (essencialmente machos) e humanos (essencialmente homens) são consistentes e convergentes. Ele também seria capaz de atenuar a expressão de ansiedade/medo de

forma duradoura ao facilitar a extinção e/ou bloquear a reconcolidação de uma memória aversiva. Até o momento, no entanto, nenhum estudo avaliou de forma sistemática o efeito do CBD sobre a ansiedade, medo e/ou memória aversiva em fêmeas e/ou mulheres saudáveis ou com transtornos de ansiedade. A análise do provável efeito antidepressivo do CBD ainda requer estudos adicionais. É apropriado ressaltar que alguns derivados fluorados do canabidiol também já foram avaliados em testes comportamentais ligados a ansiedade (ex: labirinto em cruz elevado) ou depressão (ex: nado forçado). Por exemplo, a fluoração do anel aromático do canabidiol gerou a substância nomeada de HUF-101, que após tratamento agudo se mostrou ser igual ou mais potente do que o CBD (Breuer et al., 2016).

Tabela 1. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol sobre a ansiedade, medo/pânico e depressão. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e por fim seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continua</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz (es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental (is)	Referência
<i>Estudos em animais de laboratório</i>						
<i>Ansiedade e medo/pânico</i>						
Rato Wistar, macho	100 mg/kg i.p.	Agudo	Nenhuma	↔, ND	TCGS	Silveira Filho e Tufik, 1981
Rato Wistar, macho	10 mg/kg i.p.	Agudo	10 mg/kg	↓, ND	CMS	Zuardi e Karniol, 1983
Rato Sprague Dawley, macho	5,0-10 mg/kg i.p.	Agudo	5,0 e 10 mg/kg	↓, ND	TCV	Musty et al., 1985
Rato Wistar, macho	2,5-20 mg/kg i.p.	Agudo	2,5-10 mg/kg	↓, ND	LCE	Guimarães et al., 1990
Rato, macho	5,0 mg/kg i.p.	Agudo	5,0 mg/kg	↓, ND	LCE	Guimarães et al., 1994
Rato Wistar, macho	10 mg/kg i.p.	Agudo	10 mg/kg	↓, ND	CMC	Ressiel et al., 2006
Rato Wistar, macho	2,5-10 mg/kg i.p.	Agudo	10 mg/kg	↓, ND	TCV	Moreira et al., 2006

Tabela 1. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol sobre a ansiedade, medo/pânico e depressão. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e por fim seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
Rato Wistar, macho	15-60 nmol intra-MCPdl	Agudo	30 nmol 30 nmol	↓, Ativ. rec. 5-HT _{1A} ↓, Ativ. rec. 5-HT _{1A}	LCE TCV	Campos e Guimarães, 2008
Rato Wistar, macho	0,64-6,4 nmol i.c.v.	Agudo	6,4 nmol	↓, Ativ. ind rec. CB ₁	CMC,LCE	Bitencourt et al., 2008
Rato Wistar, macho	1-20 mg/kg i.p.	Agudo	10 mg/kg	↓, Ativ. rec. 5-HT _{1A}	LCE	Resstel et al., 2009
Rato Sprague Dawley, macho	5 e 20 mg/kg i.p.	Agudo	20mg/kg	↓, ND	TIS	Malone et al., 2009
Rato Wistar, macho	30-60 nmol intra-MCPdl	Agudo	30 nmol	↓, ND	LCE	Campos e Guimarães, 2009
Rato Wistar, macho	15-60 nmol intra-córtex pré-límbico	Agudo	30 nmol	↓, ND	CMC	Lemos et al., 2010
Rato Wistar, macho	15-60 nmol intra-córtex infralímbico	Agudo	30 nmol	↑, ND	CMC	Lemos et al., 2010

Tabela 1. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol sobre a ansiedade, medo/pânico e depressão. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e por fim seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficazz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
Rato Wistar, macho	15-60 nmol intra-MCPdI	Agudo	30 nmol	↓, ND	LTE, eMCPd	Soares et al., 2010
Rato Wistar, macho	15-60 nmol intra-NLET	Agudo	30 nmol 30 e 60 nmol	↓, Ativ. rec. 5-HT _{1A} ↓, Ativ. rec. 5-HT _{1A}	LCE TCV	Gomes et al., 2011
Rato Wistar, macho	15-60 nmol intra NLET	Agudo	30-60 nmol	↓, Ativ. rec. 5-HT _{1A}	CMC	Gomes et al., 2012
Rato Wistar, macho	15-30 nmol intra-CM	Agudo	30 nmol	↓, ativação indireta rec. CB ₁	LCE, RS	Granjeiro et al., 2011
Rato Wistar, macho	5,0 mg/kg i.p.	Crôn. (7 d)	Nenhuma	↔, ND	TEP (gato)	Campos et al., 2012
Rato Lister-hooded, macho	10 mg/kg i.p.	Crôn. (14 d)	10 mg/kg	↑, ND	CMC	ElBatsb et al., 2012

Tabela 1. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol sobre a ansiedade, medo e depressão. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e por fim seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
Rato Wistar e SHR, macho	1.0-15 mg/kg, i.p.	Agudo	1,0-15 mg/kg	↓ (Wistar), ND	CMC	Levin et al., 2012
Rato Wistar, macho	3-30 mg/kg	Agudo	10 mg/kg ou 3-30	↓, ND	CMC	Stern et al, 2012
Rato Wistar e SHR, macho	1-60 mg/kg i.p.	Agudo	1,0 mg/kg	↓, ND	TIS	Almeida et al., 2013
Rato Wistar, macho	5,0 mg/kg i.p.	Agudo	5,0 mg/kg	↓, ND	LTE	Campos et al., 2013a
Rato Wistar, macho	5,0 mg/kg i.p.	Crón. (21 d)	5,0 mg/kg	↓, Ativ. rec. 5-HT _{1A} da MCPdl	LTE	Campos et al., 2013a
Rato Sprague Dawley, macho	2,5 mg/kg i.p.	Agudo	Nenhuma	↔, ND	TCE	O'Brien et al., 2013

Tabela 1. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol sobre a ansiedade, medo/pânico e depressão. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e por fim seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
Rato Long Evans, macho	0,1-0,4 µg intra-córtex infra límbico	Agudo	0,4	↓, Ativ. indireta rec. CB ₁	CMC	Do Monte et al., 2013
Rato Wistar, macho	15-60 nmol intra-córtex pré-límbico	Agudo	30 nmol 30 nmol	↓, Ativ. rec. 5-HT _{1A} ↑, Ativ. rec. 5-HT _{1A}	CMC LCE	Fogaça et al., 2014
Rato Wistar, macho	10mg/kg i.p	Crônico	10mg/kg	↓NA	CMC	Gazarini et al., 2014
Rato Wistar, macho	15-60 nmol intra-córtex infralímbico	Agudo	30 nmol 15 e 30 nmol	↑, Ativ. rec. 5-HT _{1A} ↓, Ativ. rec. 5-HT _{1A}	CMC LCE	Marinho et al., 2015
Rato Sprague Dawley, macho	0,03-0,32 nmol intra-núcleo accumbens	Agudo	0,03-0,32 nmol	↓, Ativ. rec. 5-HT _{1A}	CMO	Norris et al., 2016
Rato Lister Hooded, macho	10 mg/kg i.p	Agudo	10 mg/kg	↓, ND	CMC	Song et al., 2016

Tabela 1. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol sobre a ansiedade, medo/pânico e depressão. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e por fim seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
Rato Lister hooded, macho	5-20 mg/kg i.p	Agudo	5-20 mg/kg	↓, ND	CMS	Jurkus et al., 2016
Rato Wistar, macho	3-30 mg/kg i.p	Agudo	10-30 mg/kg	↓, Ativ. CB ₁ e CB ₂	CMC	Stern et al., 2017
Camundongo, ICR, macho	1,0 e 10 mg/kg i.p.	Agudo	1,0 e 10 mg/kg	↓, ND	LCE	Onaivi et al., 1990
Camundongo, C57BL/6, macho	1-50 mg/kg i.p. 1-50 mg/kg i.p.	Crôn. (21 d) Crôn. (21 d)	1,0 mg/kg 50 mg/kg	↓, ND ↓, ND	TCE TCA	Long et al., 2010
Camundongo Suíço, macho	0,3-30 mg/kg i.p.	Agudo	3 e 30 mg/kg	↓, ND	TEP (cobra)	Uribe-Murriño et al., 2012

Tabela 1. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol sobre a ansiedade, medo/pânico e depressão. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e por fim seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
Camundongo Suíço, macho	120 mg/kg, i.p. e v.o.	Agudo	NE	↓, ND	TEE	Deiana et al., 2012
Camundongo Nrg1 TM HET, macho	1-100 mg/kg i.p. 1-100 mg/kg i.p.	Crôn. (13 d) Crôn. (13 d)	1 e 100 mg/kg Nenhuma	↓, ND ↔, ND	TCA TCE	Long et al., 2012
Camundongo Suíço, macho	3,0 mg/kg i.p.	Agudo	3,0 mg/kg	↓, Ativ. rec. 5-HT _{1A}	TEP (cobra)	Twardowschy et al., 2013
Camundongo AßPPS, macho	20 mg/kg i.p.	Crôn. (21 d)	Nenhuma	↔, ND	LCE	Cheng et al., 2014
Camundongo Suíço, macho	5,0-30 mg/kg i.p.	Agudo	30 mg/kg	↓, Ativ.indireta rec. CB ₁	TEE	Nardo et al., 2014
Camundongo C57BL/6, macho	10 mg/kg i.p.	Agudo	10mg/kg	↓, ND	TCA	Todd e Arnold, 2016

Tabela 1. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol sobre a ansiedade, medo/pânico e depressão. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e por fim seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental (is)	Referência
<i>Estudos em seres humanos</i>						
Humana, saudável	~ 70 mg v.o.	Agudo	~ 70 mg	↓, ND	AI p/ THC	Zuardi et al., 1982
Humana, saudável	300 mg v.o.	Agudo	300 mg	↓, ND	TSFP	Zuardi et al., 1993
Humana, saudável	400 mg v.o.	Agudo	400 mg	↓, ND	TSFP	Crippa et al., 2004
Humana, saudável	600 mg v.o.	Agudo	600 mg	↓, ND	RCP	Fusar-Poli et al., 2009
Humana c/ TAG	400 mg v.o.	Agudo	400 mg	↓, ND	---	Crippa et al., 2011
Humana c/ TAS	600 mg v.o.	Agudo	600 mg	↓, ND	---	Bergamaschi et al., 2011
Humana, masculino e feminino, saudável	100 – 300- 900 mg v.o	Agudo	300mg	↓, ND	TSFP	Zuardi et al., 2017
<i>Estudos em animais de laboratório</i>						
<i>Depressão</i>						

Tabela 1. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol sobre a ansiedade, medo/pânico e depressão. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e por fim seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Doses(s) e via de administração	Regime de tratamento	Doses (s) eficaz (es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Testes (s) experimental (is)	Referência
Rato Wistar, macho	15-60 mg/kg	Crônico (14d)	30 mg/kg	↓, ND	TNF, TCA	Réus et al., 2011
Rato Wistar, macho	0,5 e 1,0 ug intra-ACe	Agudo	1,0 ug 1,0 ug	↓, ND ↓, ND	LCE TCA	Hsiao et al., 2012
Rato Wistar e Wistar Kyoto, macho	15-45 mg/kg v.o	Agudo	30mg/kg 15-45mg/kg	↓, Ativ. rec. 5-HT _{1A}	TPS TRO LCE	Shoval et al., 2016
Rato Wistar, macho	10-60 nmol intra-córtex (PL) ou (IL)	Agudo	10-60 nmol (PL) 45-60 nmol (IL)	↓, Ativ. rec. 5-HT _{1A}	TNF TCA	Sartim et al., 2016
Camundongo C57BL/6, macho	15-60 mg/kg, i.p.	Agudo	15-60 mg/kg	↓, Ativ. indireta rec. CB ₁	TEE	Casarotto et al., 2010
Camundongo suíço, macho	3-100 mg/kg i.p	Agudo	30mg/kg	↓, Ativ. rec. 5HT _{1A}	TNF TCA	Zanelatti et al., 2010

Tabela 1. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol sobre a ansiedade, medo/pânico e depressão. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e por fim seres humanos) e no ano de publicação.

Espécie, gênero	Doses(s) e via de administração	Regime de tratamento	Doses (s) eficaz (es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Testes (s) experimental (is)	Continuação
						Referência
Camundongo Webster suíço, macho	20-200 mg/kg i.p	Agudo	200mg/kg	↓, ND ↔	TNF TSC	El-Alfy et al., 2010
Cam. (GFAP-TK) transgenico, macho	30 mg/kg i.p. 30 mg/kg i.p.	Crôn. (14 d) Crôn. (14 d)	Nenhuma Nenhuma	↔, ND ↔, ND	LCE SAPN	Campos et al., 2013b
Camundongo suíço albino, macho	3-30 mg/kg i.p	Agudo	3mg/kg	↓, ND	LCE TSC	Schiavon et al., 2016
Camundongo C57BL6, macho	50mg/kg i.p 50mg/kg (3d)- 10mg/kg (10d)	Agudo Crônico	50mg/kg 50mg/kg (3d)- 10mg/kg (10d)	↓, Ativ. rec. 5-HT _{1A}	TPS	Linge et al., 2016

Legenda (por ordem alfabética): ↓ = atenuação dos sintomas; ↔ = sem alteração; ↑ = aumento dos sintomas; ACE = amígdala central; cam. = camundongo; AI p/ THC = ansiedade induzida pelo delta-9 tetrahidrocannabinol; CM = cisterna magna; CMC = condicionamento de medo ao contexto; CMO = condicionamento de medo ao odor; CMS = condicionamento de medo ao som; eMCPd = estimulação elétrica da matéria cinzenta periaquedutal dorsal; f = fêmea/feminino; i.c.v = intracerebroventricular; IL+ infra-límbico; i.p. = intraperitoneal; LCE = labirinto em cruz elevado; LTE = labirinto em T elevado; m = macho/masculino;

MCPdl = matéria cinzenta periaquedutal dorsolateral; ND = não demonstrado; NE = não especificado; NLET = núcleo do leito da estria terminal; PL= Pré-límbico;RCP = Resposta de condutância da pele durante o processamento emocional de faces altamente ameaçadoras; SAPN = supressão da alimentação pela novidade; TAG = pacientes com transtorno de ansiedade generalizada; TAS = pacientes com transtorno de ansiedade social; TCA = teste campo aberto; TCE = teste claro escuro; TCGS = Teste de Conflito de Geller-Seifter; TCV = Teste de conflito de Vogel; TEE = teste de esconder esferas; TEP = teste de exposição a um predador; TIS = teste de interação social; TSFP = teste de simulação de falar em público; TNF= Teste do Nado forçado; TPS= Teste da preferência por sacarose; TRO= Teste de reconhecimento de objeto; TSC= Teste de suspensão pela cauda; vo = via oral.

5.2 REVISÃO E ANÁLISE CRÍTICA DOS EFEITOS DO CANABIDIOL SOBRE A ESQUIZOFRENIA

A tabela 2 resume os detalhes e resultados dos 33 estudos científicos que investigaram os efeitos do CBD sobre as psicoses e comportamentos associados à esquizofrenia em animais de laboratório, humanos saudáveis e pacientes com esquizofrenia.

O estudo deste tema em animais de laboratório iniciou em 1991. A administração aguda de CBD, na faixa de dose de 1,0 a 60 mg/kg (i.p.), foi capaz de atenuar significativamente tanto a expressão de estereotipia e hiperlocomoção como os prejuízos na interação social e na inibição pré-pulso. A infusão de CBD (60 nmol) no núcleo accumbens, em uma região encefálica importante para o processamento afetivo, cognitivo e emocional, produziu resultados semelhantes aos supracitados (Pedrazzi et al., 2015; Renard et al., 2016). Este efeito antipsicótico/antiesquizofrênico também já foi relatado após 18 a 30 dias de tratamento sistêmico com CBD, na faixa de dose de 1,0 a 60 mg/kg, tanto em ratos como em camundongos. Quando avaliado, o mecanismo de ação deste efeito do CBD envolveu a ativação de canais TRPV₁ (Long et al., 2006), ativação de receptores 5-HT_{1A} (Gomes et al., 2013; Sonego et al., 2016; Da Silva et al., 2017) e/ou a modulação do alvo da ripamicina em mamíferos – mTOR (Renard et al., 2016). No entanto, diferente dos antipsicóticos típicos e atípicos que ativam a via da β -catenina (Sutton et al., 2007), o CBD não a influenciou (Renard et al., 2017). Além disso, os antipsicóticos aumentam a ativação da proteína quinase B (Akt) e da quinase glicogênio sintase do tipo 3 (GSK-3) no núcleo accumbens (Sutton et al., 2007; Freyberg et al., 2010), já o CBD induz um efeito oposto em ambos os casos. Estas evidências sugerem que o CBD não produz o efeito antipsicótico por meio da ativação da via GSK-3-Akt- β -catenina (Renard et al., 2017).

Há relato de ausência de efeito antipsicótico/antiesquizofrênico após a administração aguda de CBD em ratos (Gururajan et al., 2011; Almeida et al., 2013; Deiana et al., 2015). Esta inconsistência estaria relacionada com diferenças na sensibilidade desta espécie (ratos seriam menos sensíveis do que os camundongos) e/ou no tipo de linhagem (a Wistar seria mais sensível do que a Sprague-Dawley e a SHR) usada no estudo, embora outros fatores também possam contribuir.

Também é apropriado ressaltar que o teste experimental mais usado nos estudos foi o da inibição pré-pulso, que oferece uma medida operacional do filtro sensorio-motor que é inferida pela capacidade de inibição de um reflexo de sobressalto quando um estímulo sensorial é

precedido por outro de menor intensidade, proporcionando ao indivíduo a capacidade de discriminar estímulos externos de relevância fisiológica ou cognitiva, habilidade essa que não está comprometida exclusivamente nos pacientes esquizofrênicos (Salum, Pereira e Guimarães, 2008). Assim, a inibição pré-pulso induzida pelo CBD poderia, em alguns casos, refletir um efeito não específico.

O primeiro estudo dos efeitos do CBD sobre comportamentos associados à esquizofrenia em humanos foi publicado em 1974, sendo que outros 11 estudos foram publicados posteriormente. Em humanos saudáveis, uma administração de CBD por via oral (entre 70 e 600 mg) ou endovenosa (5,0 mg) foi capaz de atenuar significativamente a expressão de hiperlocomoção e de sintomas psicóticos induzidos por drogas psicomiméticas, tais como o Δ^9 -tetrahydrocannabinol e a quetamina (Karniol et al., 1974; Zuardi et al., 1982; Bhattacharyya et al., 2010; Winton-Brown et al., 2011; Englund et al., 2013). Este efeito antipsicótico/antiesquizofrênico também já foi relatado após tratamento com CBD, na faixa de 150 a 1500 mg e por 14 a 30 dias, em pacientes esquizofrênicos que eram refratários aos tratamentos convencionais (Zuardi et al., 1995, 2006; Leweke et al., 2011, 2012) e em pacientes com Parkinson que apresentavam sintomas psicóticos (Zuardi et al., 2009). Ainda que o mecanismo de ação de seu efeito antipsicótico ainda não tenha sido investigado em humanos, a melhora clínica ocasionada pelo CBD foi associada com níveis elevados de anandamida (Leweke et al., 2012), assim é possível que sua ação antipsicótica se baseie, ao menos em parte, neste mecanismo (Rohleder et al., 2016).

Um aspecto interessante é que o CBD não induz catalepsia (Zuardi et al., 1991; Moreira e Guimaraes, 2005), sendo também capaz de atenuar respostas comportamentais associadas tanto a sintomas positivos como a sintomas negativos (Malone et al., 2009) em animais de laboratório, o que sugere que ele possua um perfil de ação compatível com o dos antipsicóticos atípicos, tais como a clozapina e o aripiprazol, inclusive em animais adolescentes (Peres et al., 2016). Também já foi relatado que o CBD seria capaz de atenuar a catalepsia induzida pelo haloperidol, sugerindo um potencial terapêutico adicional para o CBD em atenuar efeitos colaterais extrapiramidais causados por antipsicóticos típicos (Gomes et al., 2015; Sonogo et al., 2016). O efeito do CBD sobre os prejuízos cognitivos associados à esquizofrenia em humanos ainda está em análise (Englund et al., 2013; Osborne et al., 2017).

Em resumo, as evidências experimentais de que o CBD produz um efeito antipsicótico/antiesquizofrênico em animais de laboratório (essencialmente machos) e seres humanos (essencialmente homens)

saudáveis e esquizofrênicos são consistentes e convergentes. Cabe salientar que o CBD apresentou um perfil seguro em doses de até 1500 mg/dia, podendo entretanto apresentar alguns efeitos secundários menores como inibição do metabolismo hepático (Cunha 1981; Consroe 1991; Bergamaschi et al., 2011). Até o momento, no entanto, nenhum estudo avaliou de forma sistemática o efeito do CBD em fêmeas e/ou mulheres saudáveis ou com esquizofrenia

Tabela 2. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram o possível efeito antipsicótico/antiesquizofrênico do canabidiol em animais de laboratório, humanos saudáveis e/ou com esquizofrenia. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

Continua

Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
<i>Estudos em animais de laboratório</i>						
Rato Wistar, macho	15-60 mg/kg, i.p.	Agudo	60 mg/kg	↓, ND	EIA	Zuardi et al., 1991
Rato Sprague-Dawley, macho	5-20 mg/kg, i.p.	Agudo	20 mg/kg	↓, ND	PISID	Malone et al., 2009
Rato Sprague-Dawley, macho	3-30 mg/kg, i.p.	Agudo	Nenhuma	↔, ND	IPP, HID	Gururajan et al., 2011
Rato Sprague-Dawley, macho	3-30 mg/kg, i.p.	Agudo	3-10 mg/kg	↓, ND	PISID	Gururajan et al., 2011
Rato Sprague-Dawley, macho	3,0 mg/kg, i.p.	Agudo	3,0 mg/kg	↓, ND	HID, ISID	Gururajan et al., 2012

Tabela 2. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram o possível efeito antipsicótico/antiesquizofrênico do canabidiol em animais de laboratório, humanos saudáveis e/ou com esquizofrenia. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
Rato Wistar e SHR, macho	1,0-60 mg/kg, i.p.	Agudo	Nenhuma	↔, ND	TIS	Almeida et al., 2013
Ratos SHR, macho	15-60 mg/kg, i.p.	Agudo	30 mg/kg	↓, ND	IPP de ratos SHR	Levin et al., 2014
Rato Wistar, macho	5-30 mg/kg, i.p.	Agudo	Nenhuma	↔, ND	PISID	Deiana et al., 2015
Rato Sprague-Dawley, macho	100 ng, intra NAC	Agudo	100 ng	↓, ↑mTOR	HID, IPP	Renard et al., 2016
Camundongo, suíço, macho	15-60 mg/kg, i.p.	Agudo	30-60 mg/kg	↓, ND	HID	Moreira e Guimarães, 2005

Tabela 2. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram o possível efeito antipsicótico/antiesquizofrênico do canabidiol em animais de laboratório, humanos saudáveis e/ou com esquizofrenia. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
Camundongo. suíço, macho	5 mg/kg, i.p.	Agudo	5 mg/kg	↓, ↑TRPV ₁	IPP	Long et al., 2006
Camundongo. C57BL/6J, macho	1-50 mg/kg, i.p.	Crônico (21d)	50 mg/kg	↓, ND	HID	Long et al., 2010
Camundongo. C57BL/6J, macho	1-50 mg/kg, i.p.	Agudo	1-50 mg/kg	↓, ND	IPP	Long et al., 2010
Camundongo. C57BL/6J, macho	1-50 mg/kg, i.p.	Crônico (18d)	1 mg/kg	↓, ND	IPP	Long et al., 2010
Camundongo suíço, macho	5-60 mg/kg i.p	Agudo	5-60 mg/kg	↓, ativ. receptores 5HT _{1A}	CIH	Gomes et al., 2013
Camundongo C57BL/6J, macho	15-60 mg/kg i.p.	Crônico (21d)	30-60 mg/kg	↓, ND	IPP	Gomes et al., 2014

Tabela 2. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram o possível efeito antipsicótico/antiesquizofrênico do canabidiol em animais de laboratório, humanos saudáveis e/ou com esquizofrenia. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
Camundongo C57BL/6J, macho	15-60 mg/kg i.p.	Crônico (21d)	30-60 mg/kg	↓, ND	PISID	Gomes et al., 2015
Camundongo suíço, macho	15-60 mg/kg i.p.	Crônico (21d)	15-60 mg/kg	↓, ND	IPP	Pedrazzi et al., 2015
Camundongo Suíço, macho	60 nmol, intra NAC	agudo	60 nmol	↓, ND	IPP	Pedrazzi et al., 2015
Camundongo C57Bl/6J, fêmea prenha	1,0 mg/kg, i.p.	Crônico (30 d)	1,0 mg/kg	↓, ND	HID	Peres et al., 2016
Camundongo suíço, macho	15-60 mg/kg intra estriado dorsal	Agudo	60mg/kg	↓, ativ. rec. 5HT _{1A}	CIH	Sonego et al., 2016

Tabela 2. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram o possível efeito antipsicótico/antiesquizofrênico do canabidiol em animais de laboratório, humanos saudáveis e/ou com esquizofrenia. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
<i>Estudos em seres humanos</i>						
Humana saudável	15-60 mg/kg v.o	Agudo	15-60mg/kg	↓, ND	SPID	Kamiol et al., 1974
Humana saudável,	1,0 mg/kg v.o.	Agudo	1,0 mg/kg	↓, ND	SPID	Zuardi et al., 1982
Humana c/ esquizofrenia, f	≤ 1500 mg v.o.	Crônico (28 d)	≤ 1500 mg	↓, ND	---	Zuardi et al., 1995
Humana saudável, m	200 mg v.o.	Agudo	200 mg	↓, ND	PIA ⁹ -THC	Leweke et al., 2000
Humana c/ esquizofrenia, m	≤ 1280 mg v.o.	Crônico (30 d)	≤ 1280 mg	↓ ou ↔, ND	---	Zuardi et al., 2006
Humana c/ Parkinson/esquizofrenia, m e f	150-400 mg v.o.	Crônico (28 d)	150-400 mg	↓, ND	---	Zuardi et al., 2009

Tabela 2. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram o possível efeito antipsicótico/antiesquizofrênico do canabidiol em animais de laboratório, humanos saudáveis e/ou com esquizofrenia. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Conclusão</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experiment al(is)	Referência
Humana saudável	5,0 mg i.v.	Agudo	5,0 mg	↓, ND	SPID	Bhattacharyya et al., 2010
Humana saudável	600 mg v.o.	Agudo	600 mg	↑, ND	HID	Hallak et al., 2011
Humana c/ esquizofrenia	600 mg v.o.	Crônico (14 d)	600 mg	↓, ND	---	Leweke et al., 2011
Humana, saudável	600mg v.o	Agudo	600mg	↓, ND	MPAV	Winton-Brown et al., 2011
Humana c/ esquizofrenia, m e f	800 mg v.o.	Crônico (28 d)	800 mg	↓, ↓ FAAH	---	Leweke et al., 2012
Humana, saudável	600 mg v.o.	Agudo	600 mg	↓, ND	SPID	Englund et al., 2013

Legenda (por ordem alfabética): ↓ = atenuação dos sintomas; ↔ = sem alteração; ↑ = aumento dos sintomas; ⊥ = bloqueio; AEA = Anandamida; EIA = estereotopia induzida pela apomorfina; HID = hiperlocomoção induzida por drogas (anfetamina, quetamina ou MK-801); IPP = inibição pré-pulso induzida por drogas (MK-801 ou anfetamina); i.v. = intravascular ou endovenoso; mTOR = modulação do alvo da rapamicina em mamíferos, que regula a atividade da quinase p70S6; ND = não demonstrado; PE = paciente com esquizofrenia; PISID = prejuízo na interação social induzido por drogas (Δ^9 -THC ou MK-801); PIA⁹-THC = outros prejuízos induzidos pelo Δ^9 -THC ou nabilona; SPID = sintomas psicóticos induzidos por drogas (Δ^9 -THC ou quetamina); v.o. = via oral; CHI = Catalepsia induzida por haloperidol. MPAV = Modelo de processamento auditivo e visual induzido pelo Δ^9 -THC.

5.3 REVISÃO E ANÁLISE CRÍTICA DOS EFEITOS DO CANABIDIOL SOBRE A EPILEPSIA E CONVULSÕES

A tabela 3 resume os detalhes e resultados dos estudos científicos que investigaram os efeitos do CBD sobre as convulsões em animais de laboratório, humanos saudáveis e pacientes com epilepsia.

Izquierdo et al., (1973) mostraram que uma administração de CBD (3,5 mg/kg i.p.) aumentou o número de estímulos necessários para causar uma crise convulsivante no hipocampo de ratos. A combinação de CBD (50 mg/kg) e fenobarbital produziu um efeito anticonvulsivante mais pronunciado em um modelo de convulsão induzida por eletrochoque (Chesher, Jackson e Malor, 1975). Um resultado similar foi observado por Consroe e Wolkin (1977), que relataram que a administração oral de 100 mg/kg de CBD bloqueou totalmente a crise convulsiva induzida por estímulo sonoro ou eletrochoque. De maneira importante, o efeito do CBD foi semelhante ao de anticonvulsivantes usados na clínica na época. Utilizando um modelo de convulsão induzida eletricamente, Turkanis et al., (1979) relataram que a administração sistêmica de canabidiol (0,3-3,0 mg/kg) 30 min após a indução da convulsão diminuiu sua duração, amplitude e propagação. Nesta mesma época foi realizado o primeiro estudo em pacientes com epilepsia. Nesse estudo duplo-cego, quatro pacientes com epilepsia generalizada incontrolável ou com foco temporal receberam placebo ou CBD (200 mg) durante 90 dias, além da medicação habitual. Dois dos quatro pacientes que receberam CBD não apresentaram convulsões durante o período de análise, o terceiro paciente apresentou uma melhora parcial e o quarto paciente não apresentou melhora (Mechoulam e Carlini, 1978).

O efeito anticonvulsivante/antiepilético do CBD foi confirmado posteriormente em diferentes espécies e modelos animais, sendo que a faixa de dose para obtenção de tal efeito após administração aguda foi de 1,0 a 300 mg/kg (Izquierdo et al., 1973; Consroe et al., 1982; Malone et al., 2009; Jones et al., 2010). O tratamento repetido com CBD, na faixa de dose de 2,5 a 120 mg/kg, também produz um efeito anticonvulsivante em animais de laboratório. Além disso, o efeito do CBD administrado por via intracerebroventricular, nas doses de 100 e 200 ng, em camundongos ou ratos Wistar, foi observado nos modelos de epilepsia/convulsão induzida pela pilocarpina, pentilenotetrazol ou pelo eletrochoque (Shirazi-zand et al., 2013; Hosseinzadeh et al., 2016).

Há alguns relatos de ausência de efeito do tratamento agudo ou crônico com o CBD em ratos *Sprague-Dawley* submetidos a diferentes

modelos como o do eletrochoque, da captação de colina e da epilepsia induzida por cobalto (Lindamood e Colasanti, 1980; Colasanti et al., 1982). É possível que as discrepâncias com os estudos descritos acima estejam associadas com o uso de uma linhagem de ratos menos sensível ao CBD.

Embora o efeito do CBD seja observado em diferentes modelos para o estudo da epilepsia, pouco se sabe sobre o mecanismo de ação que explicaria esse efeito. Dentro os trabalhos realizados em animais de laboratório, a grande maioria deles não o avaliou. Ao comparar a capacidade do CBD em bloquear o efeito pró-convulsivante induzido por um antagonista GABA_A (ácido 3-mercaptopropiônico) e por um antagonista do receptor de glicina tipo A (estricnina), Izquierdo et al. (1973) sugeriram que o efeito do CBD seria mediado preferencialmente pelo receptor GABA_A, uma vez que o CBD bloqueou apenas o efeito do ácido 3-mercaptopropiônico (Consore et al., 1982). Além desse mecanismo, também já foi mostrada a importância dos receptores NMDA, da ativação da via da mTOR e/ou da redução do influxo de cálcio no efeito anticonvulsivante/antiepiléptico do CBD (Shirazi-zand et al., 2013; Goriba et al., 2015; Mao et al., 2015). Jones et al. (2012) relatam que a administração de CBD reduziu a incidência de convulsões induzidas pela pilocarpina ou penicilina, mas tal efeito não foi prevenido pelo bloqueio de receptores CB₁ e CB₂.

O efeito anticonvulsivante do CBD observado em modelos animais também foi replicado em seres humanos. Além do trabalho previamente descrito (Mechoulan and Carlini, 1978), foi mostrado que o CBD, em regimes de tratamento que variaram de 56 a 365 dias e na faixa de dose de 5,0 a 50 mg/kg, foi capaz de melhorar os sintomas de pacientes com epilepsia resistente, epilepsia febril e por esclerose tuberosa (Devinsky et al., 2016; Gofshteyn et al., 2016; Hess et al., 2016).

Em resumo, tanto as evidências pré-clínicas como as clínicas indicam que o CBD induz um efeito anticonvulsivante/antiepiléptico. Os estudos também relatam o que o CBD tem um perfil seguro de uso em doses de até 1500 mg/dia (Consroe et al., 1991), embora ele tenha um efeito inibitório sobre o CYP3A4 e CYP2C19 (Devinski et al., 2016; Gaston e Friedman, 2017). Ao discutirem o efeito do CBD em modelos pré-clínicos de convulsão, epilepsia e epileptogênese, Rosenberg et al., (2017) atentam para interação de fatores farmacológicos e fisiopatológicos, e concluem que a modulação do sistema endocanabinóide, mesmo quando se trata do CBD que às vezes age de

forma indendente de receptores CB_1 ou CB_2 , podendo ser mais complexa do que parece.

Tabela 3. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram o possível efeito anticonvulsivante/antiepiléptico do canabidiol em animais de laboratório, humanos saudáveis e/ou com esquizofrenia. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
<i>Estudos em animais de laboratório</i>						
Rato Wistar, macho	5-10 mg/kg i.p.	Agudo	3,5 mg/kg	↓, ND	CH	Izquierdo et al., 1973
Rato, macho	100 mg/kg v.o.	Agudo	100 mg/kg	↓, ND	MES	Consroe e Wolkin, 1977
Rato Sprague-Dawley, macho	0,3-3 mk/kg i.p	Agudo	0,3-3 mg/kg	↓, ND	MCE	Turkkanis et al., 1979
Rato Sprague-Dawley, macho	45-75 mg/kg i.p.	Agudo	Nenhuma	↔	MES, MCC	Lindamood e Colasanti, 1980
Rato Sprague-Dawley, macho	120 mg/kg i.p.	Crônico (12 d)	Nenhuma	↔	MCo	Colasanti et al., 1982
Rato Sprague-Dawley, macho	50-100 mg/kg i.p.	Crônico (14 d)	100 mg/kg	↓, ND	MFe+	Turkkanis e Karler, 1982
Rato Sprague-Dawley, macho	5-20 mg/kg i.p.	Agudo	20 mg/kg	↓, ND	TCA (THC)	Malone et al., 2009

Continua

Tabela 3. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram o possível efeito anticonvulsivante/antiepiléptico do canabidiol em animais de laboratório, humanos saudáveis e/ou com esquizofrenia. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
Rato Wistar Kyoto, macho	1-100 mg/kg i.p.	Agudo	100 mg/kg	↓, ND	PTZ	Jones et al., 2010
Rato, macho	2,5-10 mg/kg i.p.	Agudo Crônico (9 d)	10 mg/kg (crônico)	↓, ND	MMP, MEI	Barichello et al., 2012
Rato Wistar Kyoto, macho	1-100 mg/kg i.p.	Agudo	1-100mg/kg ≥10 mg/kg	↓, ND	PLC PNC	Jones et al., 2012
Rato Sprague-Dawley, macho	10-50 mg/kg i.p.	Crônico (28 d)	50 mg/kg	↓, (-) NMDAR	PTZ	Mao et al., 2015
Rato Wistar, macho e fêmea	100 ng i.c.v	Agudo Subcrônico	100 ng	↓, ND	PLC	Hosseinzadeh et al., 2016
Rato Wistar, macho	10mg/kg i.p	Agudo	10mg/kg	↓, ND	CIPLC	Do Val Silva et al., 2017

Tabela 3. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram o possível efeito anticonvulsivante/antiepiléptico do canabidiol em animais de laboratório, humanos saudáveis e/ou com esquizofrenia. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
Camundongo, macho	120mg/kg	Sub-agudo (4 d)	120 mg/kg	↓, ND	MES	Karler e Turkkanis, 1980
Camundongo albino, macho	100-400mg/kg i.p.	Agudo	100-300 mg/kg	↓, ↑GABA	MES	Consroe, et al., 1982
Camundongo NMRI, macho	0,2-200 ng i.c.v	Agudo	200 ng	↓, ↓[Ca ⁺]	PTZ, MES	Shirazi-zand et al., 2013
Camundongo suíço, macho	15-90 mg/kg i.p.	Agudo	30 mg/kg	↓, ↑mTOR	EIC (75mg/kg)	Goriba et al., 2015
Camundongo suíço, macho	30-90 mg/kg i.p.	Agudo	30 mg/kg	↓, ND	EIC (75mg/kg)	Vilela et al., 2015

Estudos em seres humanos

Tabela 3. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram o possível efeito anticonvulsivante/antiepiléptico do canabidiol em animais de laboratório, humanos saudáveis e/ou com esquizofrenia. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental (is)	Referência
Humana c/ epilepsia gen. sec. m e f	200-300mg v.o	Crônico (126 d)	200-300mg	↓, ND	---	Cunha et al., 1980
Humana, c/ epilepsia refreatória	5-25mg/kg/dia v.o	Crônico (56 d)	20-25 mg/kg	↓, ND	---	Geffrey et al., 2015
Humana c/ epilepsia resistente	2-25 mg/kg/dia v.o.	Crônico (84 d)		↓, ND	---	Devinsky et al., 2016
Humana, sind.epilepsia febril	25 mg/kg/dia v.o	Crônico (91 d)	25mg/kg	↓, ND	---	Gofshteyn et al., 2016

Tabela 3. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram o possível efeito anticonvulsivante/antiepiléptico do canabidiol em animais de laboratório, humanos saudáveis e/ou com esquizofrenia. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Conclusão</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
Humana, esclerose tuberosa	5-50 mg/kg v.o.	Crônico (365 d)	5-50mg/kg	↓, ND	---	Hess et al., 2016

Legenda (por ordem alfabética): ↓ = atenuação dos sintomas; ↔ = sem alteração; ↑ = aumento dos sintomas; (-) = diminuição; CIS = convulsão/epilepsia induzida por som (audiogênica); CIC = convulsão/epilepsia induzida por cocaína; CIP= convulsão/epilepsia induzida por pilocarpina; CIPTZ = convulsão/epilepsia induzida por pentilenotetrazol; PNC= Modelo de apreensão por penicilina; CBD+CLB= Avaliação da interação entre as drogas canabidiol e clobazam; MCC= Modelo de Captação de colina; MES= Teste de Apreensão Eletrochoque máximo; Miog= Miografia das artérias; ND= Não demonstrado; TCA= Teste do Campo Aberto; MCo= Modelo de Epilepsia induzida por cobalto; MFe+= Modelo de epilepsia induzida por ferro; MMP=; HIC= Modelo de Hipoxi Isquemia Cerebral; CH= Convulsão hipocampal; t.h= Aplicação tópica no hipocampo; MEI= Modelo de Esquiva Inibitória; MCE= Modelo de convulsões elétricas.

5.4 REVISÃO E ANÁLISE CRÍTICA DOS EFEITOS DO CANABIDIOL NA DOENÇA DE PARKINSON

A tabela 4 resume os detalhes e resultados dos 12 estudos científicos que investigaram os efeitos do CBD em modelos animais *in vivo* e *in vitro* de Parkinson e em pacientes com esta doença neurológica.

Os primeiros estudos deste tema em animais de laboratório foram publicados em 2005. A administração de CBD por 4 a 14 dias, na faixa de dose de 0,5 a 5,0 mg/kg (i.p.), foi capaz de atenuar significativamente a degeneração de neurônios dopaminérgicos induzida pela 6-hidroxidopamina (6-OHDA), (Lastres-Becker et al., 2005; García-Arencibia et al., 2007; García et al., 2011) e os prejuízos motores induzidos pela reserpina (Peres et al., 2016). O mecanismo de ação não foi investigado pelos autores, porém é provável que os efeitos do canabidiol estejam ligados a atividade antioxidante, anti-inflamatória e/ou a sua capacidade de modular respostas gliais, relevante para a sobrevivência neuronal (Lastres-Becker et al., 2005; Peres et al., 2016).

Na faixa de concentração de 1,0 a 10 μ M, a administração aguda de CBD também induziu um efeito neuroprotetor sobre a toxicidade induzida pelo 1-metil-4-fenilpiridínio (MPP⁺) em ensaios *in vitro* (Moldzio et al., 2012; Santos et al., 2015). O mecanismo de ação deste efeito do CBD envolveria os receptores de tirosina quinase A (trkA; Santos et al., 2015). Há relato de ausência de efeito neuroprotetor após a administração aguda de CBD sobre a toxicidade induzida pela 6-OHDA ou MPP⁺ em ensaios *in vitro* (Carroll et al., 2012; Schonhofen et al., 2015). Esta inconsistência seria aparente, pois estaria associada ao uso de concentrações subefetivas de CBD, embora outros fatores possam contribuir para a explicação destes resultados contraditórios.

O primeiro estudo dos efeitos do CBD em humanos com Parkinson foi publicado em 1986, sendo que outros três estudos foram publicados posteriormente. Inicialmente, foi relatado que a administração oral de CBD (100-600 mg) por 42 dias foi capaz de atenuar significativamente a expressão de distúrbios motores tanto em homens como em mulheres (Consroe et al., 1986). Tal efeito não foi replicado nos trabalhos subsequentes, embora a administração oral de CBD (75-300 mg) entre 28 e 42 dias foi capaz de atenuar alguns sintomas não-motores, tais como as psicoses e o transtorno de sono, e melhorar o bem estar e a qualidade de vida dos pacientes avaliados (Zuardi et al., 2009; Chagas et al., 2014 a,b).

Dos Santos Pereira et al., (2016) investigaram se o CBD seria capaz de reduzir a discinesia induzida pelo tratamento crônico com levodopa em animais de laboratório. Para tanto, foi empregado o modelo da neurotoxicidade induzida pela 6-OHDA em camundongos a fim de reproduzir o padrão de morte neuronal observada em pacientes com Parkinson. A seguir, os animais receberam uma associação de levodopa e benserazida por 21 dias e, assim, começaram a apresentar discinesia significativa. Os animais foram então tratados com CBD (15-60 mg/kg) por 3 dias, antes da administração de levodopa, e foram reavaliados posteriormente. Nas doses testadas, o CBD não foi capaz de reduzir a discinesia por si só, mas quando administrado juntamente com um antagonista de canais TRPV₁ (capsazepina) observou-se uma redução da discinesia induzida pela levodopa. Os autores sugerem que o efeito da associação seja através da atuação sobre receptores CB₁ e PPAR γ e a consequente redução da expressão de mediadores inflamatórios. Segundo os autores, este resultado seria promissor, pois a discinesia afeta entre 50 e 80% dos pacientes tratados cronicamente com levodopa, sendo a amantadina o único fármaco útil disponível na clínica, porém com problemas relacionados à tolerabilidade pelos pacientes.

Sandyk et al., (1986) administraram 200 mg de CBD em dois pacientes com a doença de Huntington e relataram uma pequena melhora sintomática nestes pacientes. Em 1991, Consroe e colaboradores avaliaram 15 pacientes que receberam CBD por 42 dias (700 mg/dia), mas não foi relatada melhora significativa nos sintomas da doença e nem toxicidade desse tratamento. Sagredo et al., (2007) relataram uma atividade neuroprotetora do canabidiol (5,0 mg/kg) em um modelo animal de degeneração estriatal induzida pelo ácido 3-nitropropiónico. Tal resultado seria de relevância para a doença de Huntington porque ela se caracterizaria pela degeneração preferencial de neurônios estriatais de projeção.

Em uma revisão acerca do potencial do CBD em doenças neurodegenerativas, Fernández-Ruiz et al. (2013) relatam a possível vantagem de associar as propriedades neuroprotetoras e antioxidantes deste fitocanabinóide com o de outros. Por exemplo, alguns estudos tem relatado um efeito sinérgico do uso de CBD com Δ^9 -THC no tratamento sintomático da Doença de Huntington, o que fornece apoio substancial para a utilização do medicamento Sativex[®]. Já os estudos analisados na revisão que investigaram o efeito do CBD na doença de Parkinson apontam para o direcionamento da pesquisa para a busca de combinações de canabinóides em que haja, além da neuroproteção e

ação antioxidante, ativação de receptores CB₂, mas não CB₁, fato que levaria a benefícios adicionais da terapia, tal como a redução da bradicinesia. Assim, alguns estudos apontam como promissora a co-administração de CBD com o fitocanabinóide Δ^9 -tetrahydrocannabivarina (Δ^9 -THCV), devido a sua ação de bloqueio em receptores CB₁.

Em resumo, as evidências experimentais de que o CBD produz um efeito benéfico em modelos animais de Parkinson e seres humanos com esta doença neurológica são crescentes, sugerindo que o CBD atenua o estresse oxidativo e a perda neuronal, indicando um efeito neuroprotetor (Litle et al., 2011).

Tabela 4. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol no Parkinson em animais de laboratório e pacientes com esta doença neurológica. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (in vitro, ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continua</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz (es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
Estudos em animais de laboratório						
Rato Sprague-Dawley, macho	3,0 mg/kg i.p.	Crônico (14d)	3,0 mg/kg	↓, ND	6-OHDA [8µg]	Lastres-Becker et al., 2005
Rato Sprague-Dawley, macho	3,0 mg/kg i.p.	Crônico (14d)	3,0 mg/kg	↓, ND	6-OHDA [8µg]	García-Arencibia et al., 2007
Rato Sprague-Dawley, macho	3,0 mg/kg i.p.	Crônico (14d)	3,0 mg/kg	↓, ND	6-OHDA [200µg]	García et al., 2011
Rato Wistar, macho	0,5-5 mg/kg i.p.	Crônico (4 d)	0,5-5 mg/kg	↓, ND	Reserpina [1mg/kg]	Peres et al., 2016
Estudos in vitro						
<i>In vitro</i> , células de neuroblastoma humano SH-SY5Y	0,01-1,0 µM	Agudo	Nenhuma	↔, ND	MPTP [5-7mM]	Carroll et al., 2012

Tabela 4. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol no Parkinson em animais de laboratório e pacientes com esta doença neurológica. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (in vitro, ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz (es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
<i>In vitro</i> , cultura de células mesencefálicas	0,01-10 µM	Agudo	10 µM	↓, ND	MPTP [10µM]	Moldzio et al., 2012
<i>In vitro</i> , células PC12 (animal) e SH-SY5Y (humana)	1,0-10 µM	Agudo	1,0-10 µM	↓, ↑ trkA	MPTP [100 µM]	Santos et al., 2015
<i>In vitro</i> , células de neuroblastoma humano SH-SY5Y	2,5 µM	Agudo	Nenhuma	↔, ND	6-OHDA [6,25-15µM]	Schönhofen et al., 2015
Estudos em seres humanos						
Humana c/ Parkinson, m e f	100-600 mg v.o.	Crônico (42d)	100-600 mg	↓, ND	---	Consrøe et al., 1986
Humana c/ Parkinson, m e f	≥ 150 mg v.o.	Crônico (28d)	≥ 150 mg	↔, ND	---	Zuardi et al., 2009*

Tabela 4. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol no Parkinson em animais de laboratório e pacientes com esta doença neurológica. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (in vitro, ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

						<i>Conclusão</i>
Espécie, gênero	Dose(s) e via de administração	Regime de tratamento	Dose(s) eficaz (es)	Efeito, mecanismo de ação proposto	Teste(s) experimental(is)	Referência
Humana c/Parkinson, m	75-300 mg v.o.	Crônico (42d)	75-300 mg	↔, ND	---	Chagas et al., 2014a**
Humana c/ Parkinson, m	75-300 mg v.o.	Crônico (42d)	300 mg	↔ ND	---	Chagas et al., 2014b***

Legenda (por ordem alfabética): ↓ = atenuação dos sintomas; ↔ = sem alteração; ↑ = aumento dos sintomas; 6-OHDA = neurodegeneração induzida pela administração de 6-hidroxi dopamina; f = feminino ou fêmea; m = masculino ou macho; MPTP = neurodegeneração induzida pela administração de MPP⁺; trkA = receptor tirosina quinase A; * = o CBD também atenuou a psicose destes pacientes; ND= Não demonstrado; ** = o CBD atenuou o transtorno de sono destes pacientes; *** = o CBD melhorou o bem estar e a qualidade de vida dos pacientes.

5.5 REVISÃO E ANÁLISE CRÍTICA DOS EFEITOS DO CANABIDIOL NA DOENÇA DE ALZHEIMER

A tabela 5 resume os detalhes e resultados dos 11 estudos científicos que investigaram os efeitos do CBD em modelos animais *in vivo* e *in vitro* da doença de Alzheimer. Ainda não há estudos em seres humanos.

Os primeiros estudos deste tema em animais de laboratório foram publicados em 2004. Na faixa de concentração de 0,001 a 10 mM, a administração aguda de CBD induziu um efeito neuroprotetor sobre a toxicidade induzida pela proteína β -amilóide em ensaios *in vitro* (Iuvone et al., 2004; Esposito et al., 2006; Scuderi et al., 2014; Janefjord et al., 2014). A administração sistêmica (i.p.) por 7 a 15 dias de CBD (10 mg/kg) também foi capaz de atenuar significativamente a toxicidade induzida pela proteína β -amilóide tanto em camundongos como em ratos (Esposito et al., 2007, 2011; no entanto, ver Harvey et al., 2012 para seu efeito oposto). O mecanismo de ação deste efeito do canabidiol envolveria a ativação de receptores PPAR γ (Esposito et al., 2011; Scuderi et al., 2014).

Os efeitos do CBD sobre os prejuízos mnemônicos em um modelo farmacológico da doença de Alzheimer foram investigados por Martin-Moreno et al., (2011). Neste estudo, a administração de 20 mg/kg de CBD foi capaz de reverter o déficit na memória espacial induzido pela proteína β -amilóide. Na concentração de 0,1 mM, o CBD impediu a expressão da interleucina-6, sugerindo que ele teria um papel modulatório sobre a ativação glial, com consequente retardo na progressão da doença de Alzheimer. A capacidade do CBD de atenuar a gliose reativa pode resultar da sua capacidade de atuar como um agonista inverso do receptor CB₂, que se pensa estar envolvido na gliose reativa (Thomas et al., 2007).

Os efeitos do tratamento sistêmico repetido com CBD (20 mg/kg) por 21 ou 180 dias foram analisados em um modelo transgênico da doença de Alzheimer. Estes estudos foram os primeiros a relatar a capacidade de CBD de prevenir o prejuízo de reconhecimento social (ambos os casos) e de objetos novos (21 dias de tratamento com canabidiol) em camundongos transgênicos A β PP \times PS1 (Cheng et al., 2014 a,b).

Em resumo, as evidências experimentais de que o CBD produz um efeito benéfico em modelos animais de Alzheimer são crescentes,

mas ainda são necessários estudos adicionais para compreender melhor vários aspectos.

Tabela 5. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol no Alzheimer em animais de laboratório. Os dados estão ordenados com base no ano de publicação.

Espécie e gênero	Dose(s) e via de administração	Tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito e mecanismo de ação	Modelo experimental	Referência
<i>Estudos in vitro</i>						
<i>In vitro</i> - células PC12	0,01-10 mM	Agudo (24 h de incubação)	0,01-10 mM	↓; ↓ caspase 3	NTX β-amilóide	Iuvone et al., 2004.
<i>In vitro</i> - células PC12	0,01-1,0 mM	Agudo (24 h de incubação)	0,01-1,0 mM	↓; ND	NTX β-amilóide	Esposito et al., 2006a,b.
<i>In vitro</i> - células CHO	1,0 mM	Agudo (1 h de incubação)	1,0 mM	↓, ↓ CB ₂	[35S]GTPS	Thomas et al., 2007
<i>In vitro</i> - astrócitos rato Sprague-Dawley	0,001-0,1 mM	Agudo (24 h de incubação)	0,001-0,1 mM	↓; ativação receptores PPARγ	NTX β-amilóide	Esposito et al., 2011
<i>In vitro</i> - microglia N13 e BV-12	0,1 mM	Crônico (21d)	0,1 mM	↓; ativação receptores A _{2A} e CB ₂	MAAM	Martin-Moreno, et al., 2011

Continua

Tabela 5. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol no Alzheimer em animais de laboratório. Os dados estão ordenados com base no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie e gênero	Dose(s) e via de administração	Tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito e mecanismo de ação	Modelo experimental	Referência
<i>In vitro</i> – células PC12 e SH-SY5Y	1-10 µM	Agudo (48h de incubação)	10 µM	↓, ND ↔	NTX-tBHP NTX-H ₂ O ₂	Harvey et al., 2012
<i>In vitro</i> - neurônios SHSY5Y transfectada com APP695	0,1-1,0 mM	Agudo (24 h de incubação)	0,1 mM	↓, ativação receptores PPAR γ	NTX- β amiloide	Scuderi et al., 2014
Estudos <i>in vivo</i>						
Rato Sprague-Dawley, m	10 mg/kg	Crônico (15 d)	10 mg/kg	↓, ativação receptores PPAR γ	NTX β -amiloide	Esposito et al., 2011
Cam. C57BL/6J	20 mg/kg i.p.	Crônico (21d)	20 mg/kg	↓, ND	NTX- β amiloide	Martin-Moreno et al., 2011

Tabela 5. Detalhes e resultados de estudos científicos que investigaram os efeitos do canabidiol no Alzheimer em animais de laboratório. Os dados estão ordenados com base no ano de publicação.

						<i>Conclusão</i>
Espécie e gênero	Dose(s) e via de administração	Tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito e mecanismo de ação	Modelo experimental	Referência
Cam. transgênico A β PP, m	20 mg/kg v.o.	Crônico (180 d)	20 mg/kg	↓, ND	TPS	Cheng et al., 2014 ^a
Cam. transgênico A β PP, m	20 mg/kg i.p.	Crônico (21 d)	20 mg/kg	↓, ND	TPS, TRO	Cheng et al., 2014b

Legenda: ↓ = atenuação dos sintomas; ↑↓ = agonismo inverso; MAAM = Modelo para avaliação da atividade microglial; ND = Não demonstrado; NTX β -amilóide = neurotoxicidade induzida por β -amilóide; TPS = teste de preferência social; TRO = Teste de reconhecimento de objetos; [35S]GTPS = ensaio de ligação da ativação da proteína G. NTX-tBHP = neurotoxicidade induzida por tere-butil-hidroperóxido; NTX-H2O2 = Modelo de neurotoxicidade induzida por peróxido de hidrogênio.

5.6 REVISÃO E ANÁLISE CRÍTICA DOS EFEITOS DO CANABIDIOL NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A tabela 6 resume os detalhes e resultados dos 11 estudos científicos que investigaram os efeitos do CBD em modelos animais *in vivo* e *in vitro* de esclerose múltipla.

Utilizando o modelo experimental de encefalomielite autoimune, Kozela et al., (2011) relataram que o tratamento sistêmico agudo com canabidiol (5,0 mg/kg) foi capaz de atenuar a proliferação de células T, efeito importante na melhora dos sinais clínicos da esclerose múltipla. Giacoppo et al., (2015) relataram que a administração de CBD (10 mg/kg) por 14 dias também induziu um efeito anti-apoptótico contra os processos neurodegenerativos subjacentes ao desenvolvimento da esclerose múltipla. Segundo os autores, isso representa um novo perfil de ação do CBD que poderia levar à sua introdução na terapêutica clínica da doença, além da ação antiinflamatória já conhecida. Neste estudo, através de um modelo de sensibilidade, o CBD também foi administrado topicamente na dose de 1,0%, sendo relatado que ele preservou a sensibilidade nas patas dos animais submetidos ao modelo da encefalomielite autoimune. Rahimi et al., (2015) utilizaram o mesmo modelo experimental e mostram que a administração de CBD (5 mg/kg) por três dias atenuou o déficit neurocomportamental, danos histológicos e a expressão de citocinas inflamatórias.

Mecha et al., (2012) investigaram os mecanismos antiinflamatórios do CBD, tendo em vista que a neuroinflamação seria um dos principais mecanismos subjacentes a patogênese da esclerose múltipla e que mediadores pró-inflamatórios são considerados efetores-chave dos danos em doenças desmielinizantes. Neste contexto, foi demonstrado que o CBD (0,1 μ M) possui uma ação neuroprotetora, sugerindo que a atenuação da via de estresse do retículo endoplasmático está envolvida nos efeitos "oligoprotetores" do CBD durante a inflamação. Mecha et al., (2013) utilizaram um modelo viral de esclerose múltipla e mostram que a administração de CBD (5,0 mg/kg i.p.) por 7 a 10 dias diminuiu a transmigração dos leucócitos do sangue por regulação negativa na expressão da molécula de adesão celular vascular do tipo 1 (VCAM-1), de quimiocinas (CCL2 e CCL5) e da citocina pró-inflamatória IL1- β , bem como através da redução da ativação da microglia. Além disso, a administração de CBD no momento da infecção viral exerceu efeitos de longa duração, melhorando os déficits motores na fase crônica da doença, em conjunto com redução da ativação da microglia e redução da produção de citocina

pró-inflamatória. Neste estudo, os autores demonstraram que os receptores de adenosina A_{2A} participam em alguns dos efeitos anti-inflamatórios do CBD. Kozela et al., (2013) mostraram que o CBD ($5 \mu\text{M}$) é capaz de reduzir significativamente a expressão *in vitro* de IL-17, uma citocina ligada à patologia da esclerose múltipla, e de aumentar a IL-10, uma citocina anti-inflamatória que restringe o processo de encefalite autoimune. Neste estudo, também foi mostrado que os receptores CB_1 , CB_2 , $TRPV_1$ e $PPAR\gamma$ não participariam do efeito produzido pelo CBD. Em 2015, Kozela et al., realizaram um estudo *in vitro* para avaliar o mecanismo pelo qual o CBD exerce seus efeitos imunorreguladores. Foi relatado que o efeito anti-inflamatório do CBD ($5 \mu\text{M}$) em condições auto-imunes envolveria a indução *de novo* de fenótipos reguladores, a reprogramação transcricional e funcional de células T de memória em direção à células não patogênicas ou mesmo inibitórias (aumento de IL-10). Em um estudo recente, Kozela et al., (2016) propuseram-se a elucidar os resultados encontrados anteriormente no que tange ao mecanismo de transcrição envolvidos na melhora dos sintomas clínicos induzidos pelo CBD em ratos submetidos ao modelo de encefalomielite autoimune. Os resultados deste estudo indicam que o CBD ($5 \mu\text{M}$) regula negativamente a transcrição de vários genes pró-inflamatórios e aumenta a transcrição de moduladores de estresse oxidativo, resultados importantes para a compreensão do papel benéfico do CBD em doenças auto-imunes.

Em resumo, as evidências experimentais de que o CBD produz um efeito potencialmente terapêutico sobre a esclerose múltipla são crescentes, mas complexas.

Tabela 6. Detalhes e resultados da avaliação do efeito do canabidiol, *in vivo* e *in vitro*, em modelos para o estudo da esclerose múltipla. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continua</i>						
Espécie e gênero	Dose(s) e via de administração	Tratamento	Dose(s) eficazz(es)	Efeito e mecanismo de ação	Modelo experimental	Referência
Estudos <i>in vitro</i>						
<i>In vitro</i> – célula T encefalitogênica derivada de cam. C57BL/6	1,0-10 μM	Agudo (72 h de incubação)	1,0-10 μM	↓; não depende de receptores CB ₁ , CB ₂	TCP	Kozela et al., 2011
<i>In vitro</i> - cultura oligodendrócitos derivados de rato Wistar	0,1-5,0 μM	Agudo (2 h de incubação)	1,0 μM	↓; ND	EO por H ₂ O ₂	Mecha et al., 2012
<i>In vitro</i> – célula T encefalitogênica derivada de cam. C57BL/6	0,1-5,0 μM	Agudo (24 h de incubação)	5,0 μM	↓; não depende de receptores CB ₁ , CB ₂ , TRPV ₁ ou PPARγ	EAI	Kozela et al., 2013

Tabela 6. Detalhes e resultados da avaliação do efeito do canabidiol, *in vivo* e *in vitro*, em modelos para o estudo da esclerose múltipla. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Continuação</i>						
Espécie e gênero	Dose(s) e via de administração	Tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito e mecanismo de ação	Modelo experimental	Referência
<i>In vitro</i> – célula T encefalitogênica derivada de cam. C57BL/6	5,0 µM	Agudo (18 h de incubação)	5,0 µM	↓; ND	ECT	Kozela et al., 2015
<i>In vitro</i> – célula T encefalitogênica derivada de cam. C57BL/6	5,0 µM	Agudo (24 h de incubação)	5,0 µM	↓; ND	ECT	Kozela et al., 2016
Estudos <i>in vivo</i> (animais de laboratório)						
Cam. C57BL/6, fêmea	5 mg/kg i.p	Agudo	5 mg/kg	↓; ND	EAI	Kozela et al., 2011
Cam. SJL/J, fêmea	5 mg/kg i.p	Sub-crônico (7 ou 10 d)	5 mg/kg	↓; Ativação receptores A _{2A}	MVEM	Mecha, et al., 2013
Cam. C57BL/6, macho	10 mg/kg i.p	Crônico (14 d)	10 mg/kg	↓; ND	EAI	Giaccoppo et al., 2015a

Tabela 6. Detalhes e resultados da avaliação do efeito do canabidiol, *in vivo* e *in vitro*, em modelos para o estudo da esclerose múltipla. Os dados estão ordenados com base no sujeito experimental usado (ratos/camundongos e, por fim, seres humanos) e no ano de publicação.

<i>Conclusão</i>						
Espécie e gênero	Dose(s) e via de administração	Tratamento	Dose(s) eficaz(es)	Efeito e mecanismo de ação	Modelo experimental	Referência
Cam. C57BL/6, macho	1 % tópico (1 cm ² nas patas traseiras)	Crônico (28 d)	1 %	↓; ND	EAI	Giacoppo et al., 2015b
Cam. C57BL/6, fêmea	5 mg/kg i.p	Sub-crônico (3 d)	5 mg/kg	↓; ND	EAI	Rahimi et al., 2015
Cam. C57BL/6, macho	10 mg/kg i.p	Crônico (14 d)	10mg/kg	↓, Ativação da via PI3K/Akt/mTOR	EAI	Giacoppo et al., 2017

Legenda (por ordem alfabética): ↓= atenuação dos sintomas; EAI= Encefalomielite auto-imune experimental; ECT = Célula T encefalítica; EO = Indução de estresse oxidativo por H₂O₂; HG = Modelo de alta glicose induzida; NFP (CSP)= Nefropatia induzida por Cisplatina; MEM = Modelo experimental de miocardite auto-imune; MVEM= Modelo viral de esclerose múltipla; ND= Não demonstrado; TPC= Proliferação de células T; (r)= receptor; (c)= canal.

5.7 REVISÃO E ANÁLISE CRÍTICA DE OUTROS EFEITOS PSICOTRÓPICOS DO CANABIDIOL

Também há alguns estudos que investigaram os efeitos do CBD sobre as memórias relacionadas aos efeitos reforçadores de drogas (de abuso) em humanos e animais de laboratório (Tabela 7). Em animais de laboratório, a administração sistêmica de CBD, na faixa de dose de 5 a 20 mg/kg, inibiu o comportamento de busca por heroína em um modelo de autoadministração pela ativação indireta de receptores CB₁ (Ren et al., 2009). Em humanos, a administração repetida por 3 dias de canabidiol a usuários de heroína, na faixa de 400 a 800 mg, atenuou o desejo pelo consumo dessa droga (Hurd et al., 2015). Manini et al., (2015) investigaram a segurança e os possíveis efeitos adversos associados com a administração concomitantemente de CBD (400-800mg) por via oral e de um opióide de alta potência (fentanil) por via intravenosa em humanos saudáveis. Neste estudo, o CBD mostrou-se seguro e bem tolerado, sugerindo um potencial para uso no tratamento de abuso de opióides. É apropriado ressaltar que até o momento os estudos publicados focaram nos opióides, sendo que a eficácia do CBD em diferentes fases do ciclo de abuso e para outras classes de substâncias com efeitos reforçadores permanece por ser investigada (Lee et al., 2017).

Apesar das investigações acerca dos efeitos do CBD no sono ainda serem escassas, o papel do sistema endocanabinóide no ritmo circadiano mostra a conexão existente entre canabinóides e o sono. A administração de CBD em baixas doses tem se mostrado estimulante, ao passo que em médias e altas doses ele estaria associado à sedação, o que fomenta sua investigação em transtornos do sono (Babson, Sottile e Morabito, 2017). Por exemplo, Chagas et al., (2014) relatam, a partir de uma pequena série de casos, que a administração de CBD (75-300 mg) em humanos foi capaz de reduzir a frequência de transtornos do sono em pacientes com a doença de Parkinson sem apresentar efeitos colaterais significativos. Os autores atentam que são necessários estudos adicionais para a confirmação desse efeito do CBD. A fim de investigar os efeitos do CBD em transtornos do sono induzidos pela ansiedade em animais de laboratório, Hsião et al., (2012) relataram que a infusão de CBD na amígdala central (1,0 µg) pode bloquear a alteração do sono REM induzida pela ansiedade através de seu efeito ansiolítico. Ainda, quando administrado intraperitonealmente, o CBD (10-40 mg/kg) aumentou o tempo total de sono. Os autores reforçam a necessidade de estudos adicionais, em função do CBD possuir um

amplo espectro de atividades farmacológicas e seus efeitos paradoxais sobre o ciclo sono-vigília (Chagas et al.,2013).

Tabela 7. Detalhes e resultados da avaliação de outros efeitos psicotrópicos do canabidiol. Os dados estão ordenados com base na patologia e no ano de publicação.

Espécie e gênero	Dose(s) e via de administração	Tratamento	Dose(s) eficazz(es)	Efeito e mecanismo de ação	Modelo experimental	Referência
Memória de reforço						
Rato Long-Evans, macho	5-20 mg/kg, i.p	Agudo	5-20 mg/kg	↓, Ativação (ind) CB ₁	AAH	Ren et al., 2009
Humano saudável	400-800mg v.o	Agudo	400-800 mg	↔, ND	Co-adm Fentanil (i.v)	Manini et al., 2015
Distúrbios do sono						
Humana c/Parkinson, masculino	75-300mg v.o	Crônico (42d)	75-300mg	↔, ND		Chagas et al., 2014
Rato Wistar, macho	0,5 e 1,0 µg intra-ACe	Agudo	1,0 ug 1,0 ug	↓, ND ↓,ND	LCE TCA	Hsião et al., 2012
Rato Wistar, macho	2,5-40mg/kg	Agudo	10-40mg/kg	↑, ND		Chagas et al., 2013

Legenda (por ordem alfabética): ↓ = atenuação dos sintomas; ↔ = sem alteração; ↑ = aumento dos sintomas; AAH= Auto Administração de Heroína; ACe = amígdala central; Co-adm fentanil= modelo de co-administração de CBD com fentanil; i.p. = intraperitoneal; LCE = labirinto em cruz elevado; ND= não demonstrado; TCA = teste campo aberto; µg= micrograma; vo = via oral.

6 DISCUSSÃO GERAL

Nesta seção discutiremos as semelhanças e diferenças observadas entre os efeitos do CBD nas doenças neurológicas e psiquiátricas revisadas nesta dissertação, bem como destacaremos os aspectos que necessitam ser elucidados.

Conforme resumido na tabela 8, são vários os mecanismos de ação e são várias as áreas cerebrais envolvidas nos efeitos psicotrópicos que o CBD produz, sendo que às vezes estes aspectos divergem muito de um caso para outro. No entanto, essas evidências experimentais estão de acordo com as características farmacodinâmicas do CBD. De fato, conforme revisado por Gururajan e Malone (2016), o CBD difere da grande maioria das drogas canabinóides 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 canabidiol também seria um agonista de receptores 5-HT_{1A}, de canais TRPV₁ e teria vários outros alvos moleculares (figura 3), que na maioria dos casos ainda não foram avaliados sistematicamente.

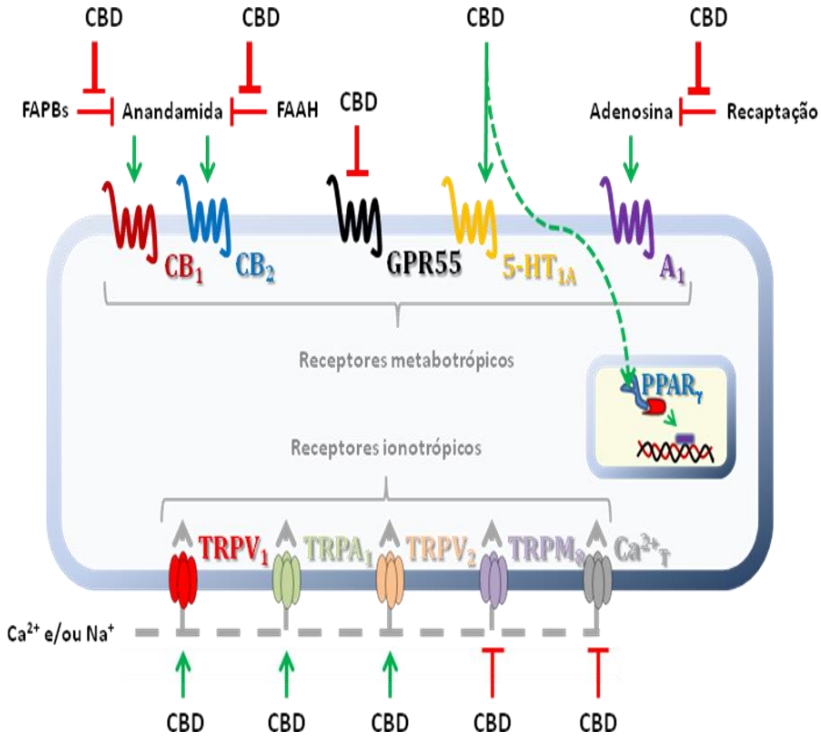


Figura 5. Principais alvos moleculares do canabidiol. Bloqueio da FAAH (enzima metabolizadora de AEA); Bloqueio da FAPB's (proteína que medeia o transporte de AEA para FAAH); Ativação de receptores 5-HT_{1A}, PPAR_γ e os canais potenciais de receptor transitório TRPV₁, TRPA₁ e TRPV₂. Inibição da recaptação de adenosina, Antagonismo nos Canais de Ca²⁺, GPR55 e TRPM₈. Figura adaptada de Lee et al., (2017).

Tabela 8. Resumo dos mecanismos de ação e das áreas cerebrais envolvidas nos efeitos psicotrópicos do canabidiol revisados nesta dissertação.

Doença	Mecanismo(s) de ação envolvido(s)	Área(s) do cérebro envolvida(s)
Ansiedade/medo/pânico	↑ 5-HT _{1A} , ↑ (indireta) CB ₁	Córtex pré-frontal medial (região pré-límbica), amígdala basolateral, núcleo do leito da estria terminal e núcleo accumbens
Depressão	↑ 5-HT _{1A} , ↑ (indireta) CB ₁	Córtex pré-frontal Hipocampo
Esquizofrenia/psicoses	↑ TRPV ₁ , ↑ 5-HT _{1A} , ↑ mTOR, ↓FAAH	Núcleo accumbens e Hipocampo
Epilepsia e/ou convulsão	↑ GABA; (-) [Ca ²⁺]; ↑ mTOR; (-) NMDAR, ↓FAAH	Hipocampo
Parkinson	↑ trkA	Hipocampo
Alzheimer	↑ PPAR γ , ↑ (inv) CB ₂ , ↑ A _{2A}	Hipocampo
Esclerose múltipla	↑ A _{2A} , ↑ PI3K/Akt/mTOR	Córtex Cerebral Corpo estriado

Legenda: ↑ = ativação; (-) = diminuição; ↓ = bloqueio; [] = concentração. As evidências foram obtidas essencialmente de estudos realizados em animais de laboratório.

Em relação ao(s) mecanismo(s) de ação do CBD, há evidências que mostram que o receptor 5-HT_{1A} está envolvido na sua ação ansiolítica (Resstel et al., 2006). O mecanismo molecular por meio do qual o CBD facilitaria a ativação de receptores 5HT_{1A} ainda não está totalmente esclarecido, mas sugere-se que envolveria a modulação alostérica, um aumento na liberação e/ou inibição na recaptação de 5-HT, e/ou a formação de heterodímeros, tais como os constituídos por 5-HT_{1A} e CB₁ (Campos et al., 2017). A participação do sistema endocanabinoide ocorreria por meio da ativação indireta de receptores CB₁, que levaria à diminuição da liberação de glutamato (Casarotto et al., 2010). Como já abordado anteriormente, a ativação dos canais TRPV₁ por doses maiores de CBD explicaria o efeito em “U” invertido dele sobre a resposta de ansiedade/medo em animais de laboratório (Schier et al., 2012). A propósito, Zuardi et al. (2017) também mostraram o efeito em “U” invertido do CBD sobre a resposta de ansiedade em humanos saudáveis.

A relação entre o sistema endocanabinoide e a esquizofrenia provém de estudos que relacionaram o uso abusivo de *Cannabis* ao aumento do risco de desenvolvimento da doença, bem como de constatações de níveis aumentados de AEA e de receptores canabinóides em várias regiões cerebrais de pacientes esquizofrênicos, sugerindo que o sistema endocanabinoide poderia ser um alvo de farmacoterapias para o tratamento da esquizofrenia (Gururajan e Malone, 2016; Rohleder et al., 2016).

Em relação ao mecanismo de ação do efeito antipsicótico do CBD, o primeiro relato foi sobre a ativação de canais TRPV₁ (Long et al., 2006). Em humanos, até o momento esta constatação não foi replicada, mas canais TRPV₁ podem estar indiretamente envolvidos na esquizofrenia por sua influência sobre a neurotransmissão dopaminérgica e glutamatérgica (Rohleder et al., 2016). Outros mecanismos que explicariam o efeito do CBD na atenuação de sintomas esquizofrênicos estariam relacionados à sua capacidade de interação direta com a sinalização mTOR/p70S6 quinase na via mesolímbica, aumentando a sua fosforilação (Renard et al., 2016), bem como a a ativação de receptores 5-HT_{1A}, mecanismo este que seria responsável por aliviar os sintomas extrapiramidais induzidos por fármacos antipsicóticos (Sonogo et al., 2016). Os dados publicados até o momento em humanos, em relação ao efeito do CBD na esquizofrenia, mostram uma associação significativa entre o efeito antipsicótico e o aumento dos níveis de AEA, pressupondo que o CBD exerceria suas propriedades

antipsicóticas bloqueando moderadamente a FAAH (ou seja, a hidrólise de AEA), com consequente aumento da disponibilização de AEA (Leweke et al., 2012).

O(s) mecanismo(s) subjacente(s) às propriedades anticonvulsivantes do CBD ainda não são bem compreendidos. Sabe-se que o sistema endocanabinóide regula a transmissão sináptica em condições fisiológicas e patológicas, com funcionamento similar a um sistema de "freio automático" ou "freio de emergência" no cérebro (Blair et al., 2015). Um dos primeiros mecanismos propostos para a ação anticonvulsivante do canabidiol foi relatada por Consroe et al., (1982), segundo os quais o CBD inibe a propagação da crise epiléptica através do aumento da atividade inibitória do GABA. Mais tarde, outros mecanismos foram propostos: ativação da via mTOR e consequente diminuição na liberação de glutamato, no hipocampo (Goriba et al., 2015); diminuição da expressão de receptores NMDA em astrócitos (na epilepsia há um aumento no número de astrócitos e mudanças em sua morfologia e função, assim este efeito do CBD diminuiria a incidência de convulsões; Mao et al., 2015), e regulação da homeostase de cálcio intracelular, através da modulação de canais de potássio (Zhirazi-zand et al., 2013).

Em revisão recente, Nabbout et al., (2017) discutiram aspectos relacionados à transição do tratamento da epilepsia da infância para a fase adulta, onde atentam para o fato de que o conhecimento acerca do uso de CBD nesta transição precisa ser investigado, tendo em vista as mudanças fisiológicas e o curso da doença. No Brasil, de acordo com a resolução do CFM 2113/14, o CBD é utilizado de forma compassiva em crianças com epilepsia refratária a tratamentos convencionais e a investigação do curso do tratamento de fato ainda é um ponto a ser esclarecido.

Tendo em vista que a neuroinflamação em conjunto com estresse oxidativo e disfunção mitocondrial podem induzir morte neuronal dopaminérgica observada na doença de Parkinson, alguns estudos tem buscado elucidar a relação entre a fisiopatologia desta doença e o sistema endocanabinóide, bem como a possível utilidade terapêutica do CBD. Os mecanismos de ação dos efeitos benéficos do CBD sobre sintomas motores do Parkinson ainda não foram investigados em humanos, mas eles estariam associados com sua atividade antioxidante, anti-inflamatória e/ou sua capacidade de modular respostas gliais, como já destacado (Santos et al., 2015). Também há evidências de que o CBD atue minimizando sintomas não motores,

como a psicose, transtornos do sono e dor, contribuindo à qualidade de vida desses pacientes (Brucki, et al., 2015).

As evidências da relação entre a doença de Alzheimer e o sistema endocanabinóide provêm de análises *post mortem* nas quais se observou que vários componentes desse sistema estão alterados no tecido cerebral desses pacientes (Aso et al., 2016). Ao atuar como um agonista inverso nos receptores CB₂, o CBD exerceria propriedades anti-inflamatórias, sendo dessa forma capaz de inibir a migração de células imunes (Lunn et al., 2006). Uma vez que a expressão de receptores PPAR γ está aumentada em pacientes com Alzheimer, mostrou-se que as propriedades antiinflamatórias do CBD podem, ao menos em parte, ser mediadas pela ativação desses receptores (Esposito et al., 2011; Scuderi et al., 2014, para revisão, ler Sun e Bennett, 2007). Ainda, a ativação indireta de receptores A_{2A} pela inibição da captação de adenosina mostrada no estudo de Martin-Moreno et al., (2011) parece relacionar-se aos efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios do CBD neste contexto.

A complexidade dos mecanismos de ação do efeito do CBD na esclerose múltipla ficou evidente durante a análise dos trabalhos. O CBD seria capaz de melhorar a neuroinflamação e desmielinização do SNC, estando relacionada à ativação de receptores A_{2A} (já discutida anteriormente) para os quais são creditados efeitos neuroprotetores e, mais recentemente, a regulação da via PI3K/Akt/mTOR pelo CBD foi demonstrada; esta via se relaciona com várias outras vias de sinalização, desempenhando um papel central na regulação da inflamação, proliferação, sobrevivência e diferenciação celular, sendo que disfunções nessa via poderiam estar ligadas ao desenvolvimento da autoimunidade, condição observada na esclerose múltipla (Giacoppo et al., 2017).

Apesar dos efeitos do CBD em diferentes áreas cerebrais não estarem totalmente claros, o papel do CBD na plasticidade sináptica, em especial da neurogênese, foi recentemente revisado por Campos et al. (2017), sendo que estes efeitos parecem ser mediados por várias vias intracelulares que controlam a plasticidade, proliferação e sobrevivência neuronal, incluindo proteína quinase B (Akt), quinases reguladas por sinal extracelular (Erk1/2), glicogênio sintase quinase 3b (GSK3b) e o alvo da rapamicina (mTOR).

De acordo com a tabela 8, o hipocampo, uma área cerebral com expressão maior de receptores CB₁ em neurônios GABAérgicos do que em glutamatérgicos, foi associada com sendo o sítio de ação em diferentes doenças. Recentemente, Lupica et al., 2017

analisaram a função dos circuitos do hipocampo e seu papel no suporte à plasticidade sináptica facilitando a compreensão dos papéis que os canabinóides desempenham nos diversos comportamentos em que o hipocampo participa, tanto em estados normais como patológicos, em especial na cognição, comportamento (psicose e esquizofrenia) e na epilepsia.

Conforme resumido na tabela 9, a faixa de dose efetiva para produzir os efeitos psicotrópicos do CBD em animais de laboratório e humanos também pode variar. No entanto, as faixas de doses em regime de tratamento agudo e crônico se mostraram próximas.

Tabela 9. Resumo da faixa de dose efetiva após tratamento agudo e crônico para produzir os efeitos psicotrópicos do canabidiol revisados nesta dissertação.

Doença	Faixa de dose efetiva					
	Animais de laboratório (mg/kg)		Humanos (mg)		In vitro (µM)	
	Agudo	Crônico	Agudo	Crônico	Agudo	Crônico
Ansiedade/medo/pânico	1,0-60	1,0-100	70-600	-	-	-
Depressão	15-200	30-50	-	-	-	-
Esquizofrenia/psicose	3,0-60	1,0-60	1,0-600	150-≤1500	-	-
Epilepsia/convulsão	0,3-300	-	-	5-50	-	-
				mg/kg/dia		
Parkinson	-	0,5-5,0	-	75-600	1-10	-
Alzheimer	-	10-20	-	-	0,001-10	0,1 (mM)
Esclerose múltipla	5,0	5,0-10	-	-	1-10	-

Embora não seja o foco desta dissertação, pode se antecipar que os possíveis efeitos colaterais do CBD aumentam conforme a dose usada e podem se tornar um problema em certas condições. É apropriado mencionar que este tema é raramente investigado em animais de laboratório, e os estudos em humanos também são escassos. Destacamos como dados importantes e promissores encontrados durante este trabalho o perfil de segurança do canabidiol. Por exemplo, doses de CBD de até 1500 mg/dia são bem toleradas em humanos e apesar do mecanismo de ação complexo, ele apresenta como efeito colateral mais comum, mas nem sempre presente, a sedação (Bergamaschi et al., 2011; Boggs et al., 2016). Para Zhornitsky e Potvin (2012), embora o mecanismo responsável pelo efeito sedativo não seja claro, sua existência não é surpreendente, uma vez que alguns dos efeitos terapêuticos que o CBD apresenta estão ligados à diminuição da ativação do SNC e do estado de alerta.

Sultan et al., (2017) analisaram as publicações com dados referentes aos possíveis efeitos hemodinâmicos do CBD em animais de laboratório. A administração aguda ou crônica de CBD não teve efeito sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca em condições basais, mas ele reduziu a pressão arterial e a frequência cardíaca em condições estressantes, e também aumentou o fluxo sanguíneo cerebral em modelos experimentais de acidente vascular cerebral. Ou seja, o CBD seria seguro e potencialmente benéfico nessas condições. No entanto, os autores destacam a necessidade de investigações adicionais em diferentes condições patológicas e em humanos (Sultan et al., 2017).

Um condição que poderá requerer atenção no cenário clínico é quando o CBD for combinado com outros fármacos, pois foi relatado que ele seria um potente inibidor de CYP2C19, CYP2D6 e CYP2C9 (com doses repetidas ele pode inibir também membros da família CYP3 e CYP2B) em modelos animais (Gaston e Friedman, 2017). Esta constatação pode indicar uma chance maior de interações medicamentosas farmacocinéticas, mas ainda há poucos estudos que investigaram este tema (Zhornitsky e Potvin, 2012).

Viudez-Martinez et al. (2017) relataram (em animais de laboratório) o potencial do CBD (60-120 mg/kg/i.p) em reduzir as propriedades de reforço, motivação e recaída pelo etanol, o que sugere uma possível utilização do CBD para o tratamento da toxicod dependência. Este dado corrobora estudos anteriores que mostraram a utilidade do CBD na redução da memória de reforço para heroína (Ren et al, 2009; Hurd et al., 2015), dentre outros. Ainda, uma

série de casos avaliando usuários dependentes de *cannabis*, demonstrou que a administração de Sativex[®] reduziu significativamente no consumo de *cannabis* nestes sujeitos (Trigo et al., 2016).

Volkow et al. (2017) revisaram o papel do sistema endocanabinóide na regulação do estresse e da recompensa. Os estudos pré-clínicos analisados indicaram que estresses agudos e crônicos alteram o nível de expressão de receptores CB₁. Também ficou clara a participação de proteínas quinases na mediação dos efeitos duradouros dos canabinóides e que neuroadaptações podem prejudicar a neuromodulação do estresse e recompensa. Por exemplo, a tolerância que se desenvolve com a exposição crônica à *cannabis* foi associada com uma *downregulation* de receptores CB₁ via ERK-β-arrestina (que promove a internalização do receptor), mas este processo pode variar conforme o agonists CB₁ analisado.

No Brasil, a resolução que autoriza o uso compassivo do CBD na epilepsia faz ressalvas a possíveis interações medicamentosas com drogas metabolizadas pelo sistema enzimático P450, tendo em vista o fato de que várias drogas antiepiléticas utilizadas na clínica são metabolizadas por este sistema. A recomendação para os prescritores é de que a dosagem dos níveis plasmáticos destas drogas seja realizada antes e durante o tratamento concomitante com o CBD, assim como a análise de enzimas hepáticas e o hemograma (CFM, 2014). Exemplo disso foi relatado por Geffrey et al., (2015), pois o CBD inibiu o CYP2C19 e o CYP3A4, que catalizam o clobazam, e fez aumentar o nível sérico desta droga em pacientes com terapia combinada. Em outro estudo, foi relatado que os efeitos anticonvulsivantes do CBD são aumentados pela fenitoína ou fenobarbital, mas diminuem quando combinado ao clordiazepóxido, clonazepam, trimetadiona ou etossuximida (Welty et al., 2014).

Ainda neste contexto, Crippa e colaboradores (2016) relataram dois casos de crianças com displasia e síndrome de Dravet que utilizaram um extrato de *Cannabis* contendo Δ⁹-THC e CBD e apresentaram sinais de intoxicação pelo Δ⁹-THC. Em ambos os casos, houve a troca do extrato por CBD purificado, aí ambos os pacientes mostraram remissão das convulsões e melhora significativa dos restantes dos demais sintomas. Tais resultados ressaltam a necessidade de normatizar as dosagem precisamente e de garantir a pureza e a qualidade de medicamentos derivados da *Cannabis*.

Em relação a faixa de dose do CBD na epilepsia em humanos, os estudos mostraram variação de 5-50 mg/kg/dia da dose eficaz. Ao

compararmos este dado com a resolução do CFM 2.113/2014, que autoriza a prescrição do canabidiol em pacientes com epilepsia refratária ou em adição a terapia prévia, e que recomenda que a dose máxima utilizada seja de 25mg/kg/dia. Portanto, a dose proposta pelo CFM estaria de acordo com o que foi discutido acima.

Em relação aos sujeitos avaliados e a duração do tratamento com CBD, a tabela 10 sumariza as características dos trabalhos que compuseram esta dissertação:

Tabela 10. Resumo do número (e porcentagem do total) de trabalhos que avaliaram os efeitos psicotrópicos do canabidiol após tratamento agudo e crônico revisados nesta dissertação.

Doença	Número de trabalhos já publicados					
	Em animais de laboratório		Em humanos		In vitro	
	Agudo	Crônico	Agudo	Crônico	Agudo	Crônico
Ansiedade/medo/pânico	35 (83%)	07 (17%)	06 (100%)	-	-	-
Depressão	07 (70%)	03 (30%)	-	-	-	-
Esquizofrenia/psicoses	15 (71%)	06 (29%)	07 (58%)	05 (42%)	-	-
Epilepsia/convulsão	14 (78%)	04 (22%)	-	05 (100%)	-	-
Parkinson	-	04 (100%)	-	04 (100%)	04 (100%)	-
Alzheimer	-	04 (100%)	-	-	06 (86%)	01 (14%)
Esclerose múltipla	01 (17%)	05 (83%)	-	-	05 (100%)	-

Em relação aos estudos que investigaram os efeitos do CBD na ansiedade e/ou medo/pânico houve prevalência maior de estudos em regime agudo, sendo que em humanos, apesar de dados promissores, não houve relato de nenhum estudo em regime de administração de longo prazo. Neste contexto, os resultados observados indicam que não apenas o mecanismo de ação, mas também os efeitos em longo prazo do uso de CBD em transtornos de ansiedade são desconhecidos. Além disso, nenhum estudo avaliou de forma sistemática o efeito do CBD sobre a ansiedade/medo/pânico em fêmeas e/ou mulheres saudáveis ou com transtornos de ansiedade, sendo um ponto crítico a ser esclarecido em trabalhos futuros.

Apesar de resultados promissores, segundo Gururajan e Malone (2016), os estudos clínicos que avaliaram o efeito agudo do CBD na esquizofrenia têm deixado a desejar no tocante à avaliação de sintomas negativos e cognitivos da doença. O efeito do CBD em pessoas saudáveis também deverá ser melhor avaliado, tendo em vista que haveria diferenças fisiológicas no cérebro esquizofrênico e não esquizofrênico. Ainda, segundo Iseger e Bossong (2015), é necessária a realização de ensaios clínicos randomizados com o CBD em indivíduos com alto risco de desenvolver esquizofrenia, a fim de intervir numa fase mais precoce da doença, evitando possivelmente o risco de progressão, bem como, ensaios clínicos com pacientes psicóticos usuários de *Cannabis*, a fim de elucidar as ações da administração simultâneas de Δ^9 -THC e CBD. Os dados preliminares mostram eficácia do tratamento com CBD na esquizofrenia em humanos, mas as investigações foram realizadas com amostras pequenas e não há estudos que avaliaram a eficácia e a segurança do CBD em longo prazo, sendo necessário então realizar ensaios clínicos adicionais (Leweke et al., 2016; Khoury et al., 2017).

Os primeiros estudos que investigaram o efeito do CBD sobre convulsões/epilepsia foram realizados pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), na Escola Paulista de Medicina a partir de 1975, conduzidos pelo professor Elisaldo Carlini (Carlini, Mechoulam e Lander, 1975). Antes disso, há relatos oriundos do Oriente Médio do uso de maconha em epilepsia (revisados por Rosenberg et al., 2017).

Os estudos científicos que avaliaram os efeitos do CBD em modelos animais de epilepsia foram os primeiros relatados na literatura. Assim, esperava-se que mais estudos fossem localizados por esta revisão, tendo em vista o crescente número de casos de pacientes que recorreram a esta terapia e que apresentam resultados promissores.

Apesar da prevalência de trabalhos em regime de tratamento crônico em humanos, o mecanismo de ação dos efeitos do CBD em humanos epiléticos ainda não foi elucidado.

Evidências pré-clínicas e clínicas preliminares indicam o potencial terapêutico do CBD para reduzir convulsões com alta tolerabilidade e baixa toxicidade, representando assim uma alternativa de tratamento altamente desejável para pacientes com epilepsia grave de início precoce, tais como a síndrome de Dravet e a *Lennox-Gastaut* (Rosenberg et al., 2015).

Apesar da falta de efeitos psicoativos e as evidências pré-clínicas e anedóticas gerarem interesse no uso de CBD como fármaco anticonvulsivo em humanos, ainda não se pode afirmar sua eficácia, tendo em vista a falta de estudos com dados consistentes de ensaios randomizados e controlados, bem como carecem dados de possível efeito deletério no cérebro com o uso do CBD em longo prazo, bem como efeitos da exposição fetal, visto que alguns fármacos anticonvulsivantes utilizados na clínica sabidamente estão associados a teratogenicidade. Apesar do perfil anticonvulsivante do CBD em modelos agudos de convulsão em animais, há menos evidências pré-clínicas dos efeitos do CBD em modelos animais de epilepsia crônica (Friedman e Devinsky 2015; Devinsky et al., 2016).

Atualmente, parece haver um crescente conjunto de dados farmacológicos básicos sugerindo que pode haver um papel para o CBD, especialmente no tratamento de epilepsia refratária. Porém, os dados publicados devem ser cautelosamente interpretados, visto que, além dos aspectos já abordados, contribuem para a dificuldade de interpretar os estudos o fato de que o CBD ainda não está sujeito a boas práticas de fabricação, a regulamentações de rotulagem, pureza e confiabilidade, ou seja, atualmente, não há garantia de consistência entre os produtos, ou mesmo entre diferentes lotes produzidos pelo mesmo fabricante (Welty, Luebke e Gidal, 2014).

Os estudos que avaliaram os efeitos do CBD em humanos com Parkinson são encontrados na literatura desde a década de 1980 (Consroe et al., 1986). A utilidade do CBD no Parkinson voltou a ser alvo de pesquisas somente duas décadas mais tarde, onde estudos sugerem uma melhora na qualidade de vida e no bem-estar dos pacientes (Zuardi et al., 2009; Chagas et al., 2014a,b). Infelizmente, os resultados promissores observados na década de 1980 não foram reproduzidos, limitando a evidência clínica até os dias atuais. No entanto, conforme já mencionado e discutido, há evidências de que o CBD atue minimizando sintomas não motores da doença de Parkinson (Brucki, et

al., 2015). Assim, apesar de importantes, estudos clínicos realizados até o momento são controversos e inconclusivos devido as suas várias limitações, incluindo o tamanho da amostra pequeno, falta de medidas padronizadas e possível viés de expectativa, sendo necessário estudos adicionais (Bassi et al., 2017).

Cabe ressaltar que, embora os neurônios dopaminérgicos nigrostriatais parecem não expressar receptores CB₁, eles parecem ser sensibilizados por alterações no sistema endocanabinóide provavelmente mediados pelos receptores CB₁ localizados em outras subpopulações neuronais (gabaérgicos, glutamatérgicos e opioidérgicos) que estejam conectados com neurônios dopaminérgicos. Ainda, a existência de receptores TRPV₁ e CB₂ expressos em neurônios dopaminérgicos poderiam explicar a modulação da transmissão dopaminérgica pelos endocanabinóides (Bassi et al., 2017).

As propriedades neuroprotetoras, antioxidantes e anti-inflamatórias do CBD suportam a promessa de ele ter um efeito benéfico na doença de Alzheimer, mas investigações adicionais são necessárias (Karl et al., 2012), pois a caracterização desse efeito é limitada pela falta de estudos utilizando modelos animais adequados de disfunção cognitiva que reproduzam a complexidade da doença, o que talvez explique a falta de estudos avaliando estes efeitos em humanos (Bisogno e Di Marzo, 2008). Ainda, Van der Elsen et al., (2014) alertam para a necessidade de investigações mais direcionadas sobre a eficácia e segurança dos canabinóides em indivíduos idosos, incluindo uma avaliação crítica da relação risco-benefício, uma vez que os benefícios sintomáticos potenciais podem ser atraentes para idosos com queixas específicas e expectativa de vida útil limitada. Ainda, Mahvan et al. (2017) ressaltam que muitos dos ensaios que avaliaram a eficácia e a segurança de canabinóides não incluíram adultos idosos dificultando a extrapolação de resultados para essa população, tendo em vista suas vulnerabilidades, tais como alterações farmacocinéticas e polifarmacoterapia, dentre outras.

Conforme relatado por Larrussa et al., (2015), os níveis sanguíneos de endocanabinóides de pacientes diagnosticados com esclerose múltipla apresentam alteração, podendo ser uma resposta antiinflamatória ou uma forma de proteção do sistema nervoso central frente a agressão do sistema imunológico. Apesar de escassos, os estudos que investigaram os efeitos do CBD na esclerose múltipla são positivos em relação aos efeitos na redução de processos neurodegenerativos relacionados a essa doença. Não foram localizados estudos do CBD como monoterapia em humanos. Este fato

possivelmente decorre da utilização clínica aprovada do CBD em combinação com o Δ^9 -THC em vários países, incluindo o Brasil. É apropriado ressaltar que uma combinação de CBD e Δ^9 -THC (Sativex[®]) foi aprovado na Europa para o tratamento sintomático de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla, bem como na dor neuropática também decorrente desta doença, não apresentando evidência de tolerância após dois anos de tratamento (Ligresti et al., 2016). Este medicamento está disponível como um spray oromucoso e contém 2,7 mg de Δ^9 -THC e 2,5 mg de CBD por 100 mL de spray (Boggs et al., 2016).

Em uma revisão recente deste tema, Watt e Karl (2017) argumentam que mesmo com algumas controvérsias, os estudos têm indicado que a associação de CBD com Δ^9 -THC seria interessante porque atenuaria os efeitos prejudiciais causados pela ativação de receptores CB₁ pelo Δ^9 -THC. De fato, o uso do Sativex[®] tem se mostrado promissor no tratamento de pacientes com esclerose múltipla e neste contexto, alguns estudos tem investigado a utilidade da combinação destes fitocannabinóides em modelos experimentais de doenças associadas com a proteína tau, incluindo a de Alzheimer. De fato, alguns trabalhos já relataram que tal associação promoveu neuroproteção, efeitos antioxidantes, reduziu a deposição da proteína β -amilóide e a hiperfosforilação da proteína tau no hipocampo e no córtex cerebral, atenuou o aumento da autofagia, impediu o déficit de memória (inclusive em animais idosos) e diminuiu os níveis de proteína β -amilóide solúvel (Casarejos et al., 2013; Aso et al., 2015; Aso et al., 2016). No entanto, os autores ressaltam a necessidade de confirmar se a combinação do CBD com o Δ^9 -THC teria potencial clínico em pacientes com a doença de Alzheimer e quais seriam os efeitos a longo prazo disso. Ainda, considerando que esta doença se manifesta na fase tardia da vida humana e que as mulheres tem expectativa de vida maior, os autores propõem que seria válida a utilização de modelos experimentais com maior homologia, bem como testar o CBD em fêmeas e/ou mulheres (Watt e Karl, 2017).

Cabe ressaltar que Karp et al. (2017) quantificaram a frequência com que o gênero (ou sexo) influencia o fenótipo dentro de um conjunto de dados clínicos. Foi sugerido que independente do campo de pesquisa ou sistema biológico, isso é uma variável importante a ser considerada.

Em 2006, Wade et al., publicaram um estudo acerca da eficácia e segurança no tratamento dos sintomas de esclerose múltipla com o uso de Sativex[®], que foi administrado diariamente ao longo de 10 semanas

em 137 pacientes. Neste estudo foi medida a espasticidade com uma escala visual. Houve uma redução duradoura de 54,6% em relação ao placebo. Em 2007, Collins et al., testaram o Sativex[®] em 189 pacientes com esclerose múltipla. Neste estudo também houve uma diminuição significativa (30%) na espasticidade. No entanto, avaliar a eficácia da combinação de CBD e Δ^9 -THC é limitada pela dificuldade em avaliar-se a espasticidade, bem como seus efeitos e a segurança de uso a longo prazo ainda precisam ser avaliados e novos estudos devem ser realizados (Lakhan e Rowland, 2009; Leussink et al., 2012; Notcutt et al., 2012; Koppel et al., 2014; Leocani et al, 2015; Whiting et al., 2015). Perras (2005) relata que os eventos adversos mais comuns do uso de Sativex[®] em ensaios clínicos foram tonturas, sonolência, fadiga, sensação de intoxicação e gosto ruim.

Ainda em relação ao uso combinado do CBD com o Δ^9 -THC, Devinski e colaboradores 2014, relatam que apesar de agirem em receptores diferentes, o CBD é capaz de potencializar alguns dos efeitos benéficos do Δ^9 -THC, tendo em vista ser capaz de reduzir sua psicoatividade, aumentando sua tolerabilidade e janela terapêutica. Exemplo disso foi relatado por Schubart et al., (2011), onde os usuários de preparações de *Cannabis* com elevadas taxas de CBD em associação ao Δ^9 -THC são menos propensos a desenvolver sintomas psicóticos do que aqueles que consomem preparações com baixas concentrações de CBD. Segundo Fasinu et al., (2016), essa ação pode estar relacionada, como já mencionado anteriormente, a capacidade do CBD de atenuar a atividade do citocromo P450 (CYP2C), que metaboliza o Δ^9 -THC ao derivado 11-hidroxi que é mais psicoativo, assim como em doses mais elevadas o CBD pode interferir com os efeitos do Δ^9 -THC nos receptores CB₁. De fato, já nos primeiros trabalhos publicados na década de 1970, Paton e Pertwee relataram que o CBD é um potente inibidor do metabolismo hepático e que quando administrado 30 min antes do Δ^9 -THC, ele aumenta a concentração deste último fitocanabinoide no cérebro de ratos.

Ainda em relação ao efeito da combinação de CBD com o Δ^9 -THC, os pesquisadores brasileiros Karniol e Carlini (1973), demonstraram que o CBD poderia bloquear alguns efeitos induzidos pelo Δ^9 -THC em animais de laboratório. Mais tarde, este fato mostrou-se menos simplista, devido ao fato do CBD não ser meramente antagonista do receptor onde o Δ^9 -THC atua, mas sim ele possui propriedades farmacológicas próprias (Lee et al., 2017).

Conforme ilustrado no gráfico 1, há um aumento no número de trabalhos científicos publicados na última década que avaliaram os

diferentes efeitos do CBD. Embora haja questões urgentes e críticas para serem elucidadas, o cenário atual sugere que isso seja abordado em breve.

De forma semelhante, o uso medicinal do CBD tem gerado um grande debate na sociedade e estimulado mudanças nas políticas de legalização ao acesso e de incentivo ao estudo científico deste tema. Para Matos et al., (2017), as restrições atuais impostas ao tratamento com CBD também são frutos da incerteza quanto do surgimento de complicações de natureza diversa, efeitos colaterais ainda não relatados ou reações alérgicas inesperadas. Também seria apropriado integrar os achados clínicos e pré-clínicos relativos às vias neuronais, anatômicas e moleculares associadas aos efeitos do CBD (Renard et al., 2017).

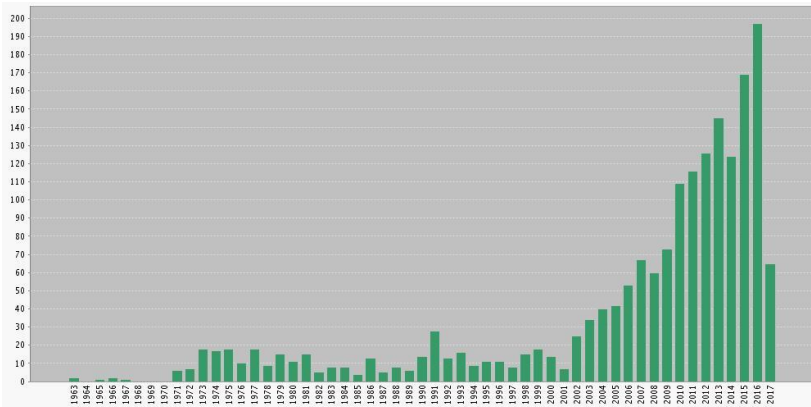


Gráfico 1. Número de artigos publicações por ano contendo a palavra canabidiol no resumo. Entre 1963 e abril de 2017, já foram publicados cerca de 1800 trabalhos. Fonte: site Web of Science, acessado em abril de 2017.

Por fim, mas ainda neste contexto, é oportuno citar o trabalho de revisão de Szaflarski et al., (2017), onde foi discutido sobre o perfil sociodemográfico dos pacientes tratados com canabidiol na Universidade de Birmingham (Alabama, Estados Unidos) e a relação entre os fatores sociais e os resultados encontrados nos pacientes. As conclusões do estudo sugerem que apesar do livre acesso a este tratamento naquele país, alguns pacientes podem não ter acesso pleno ao canabidiol devido à sua situação socioeconômica ou etnia. De acordo com os autores, os fatores idade e baixa renda podem dificultar o acesso ao tratamento com CBD.

7 CONCLUSÃO

Os dados obtidos em humanos e animais de laboratório evidenciam que o CBD é um candidato promissor ao tratamento de várias doenças neurológicas e psiquiátricas, na maioria refratárias aos tratamentos disponíveis atualmente no mercado. No entanto, diversos aspectos ainda não foram avaliados suficientemente em animais de laboratório, outros tantos precisam ser confirmados em ensaios clínicos apropriados. Os avanços na legislação e na aceitação e reconhecimento pela sociedade dos benefícios de seu uso podem contribuir para que isso se concretize.

8 LIMITAÇÕES DA PESQUISA

Não obtivemos acesso integral a alguns artigos publicados nas décadas de 1970-80. Ao planejarmos este projeto, não previmos que alguns aspectos pesquisados seriam tão complexos. Sendo assim, abre-se uma lacuna para que vários deles sejam reanalisados com maior profundidade. Além disso, seria apropriado incluir a discussão de dados (ainda escassos) acerca do papel do CBD nos transtornos do sono e autismo, por exemplo, pois eles não foram avaliados aqui devido à falta de tempo hábil.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

*The outcome of any serious research
can only be to make two questions grow
where only one grew before.*
(Thorstein Veblen)

Com a criação do centro de pesquisas sobre CBD na USP de Ribeirão Preto (SP), haverá um estímulo significativo na pesquisa clínica sobre o tema no Brasil. A recente legalização do acesso ao CBD no Brasil também poderá auxiliar nas pesquisas brasileiras. Ainda, nesta tónica, estudos futuros comparando o efeito do CBD isolado em relações aos extratos de *Cannabis* que são utilizados pelos pacientes para fins medicinais serão relevantes.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Valéria et al. Cannabidiol exhibits anxiolytic but not antipsychotic property evaluated in the social interaction test. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. v.41, p.30-5. Mar.2013.

Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584612002801>>. Acesso em 17 jan.2017.

ALVES, Audrei de Oliveira et al. Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. **Rev Psiq Clín**. V.39, n.4, p.142-8. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v39n4/05.pdf>>. Acesso em 05 dez.2016.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - **RDC nº 17** de 06 de maio de 2015. Define os critérios e os procedimentos para a importação de Canabidiol. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29340>>. Acesso em: 17 fev. 2017

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - **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 17 fev. 2017

ASO, Ester, ANDRÉS-BENITO Pol, FERRER, Isidro. Delineating the Efficacy of a Cannabis-Based Medicine at Advanced Stages of Dementia in a Murine Model. **Journal of Alzheimer's Disease**. v.54, n.3, p.903-912. Oct. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Delineating+the+Efficacy+of+a+Cannabis-Based+Medicine+at+Advanced+Stages+of+Dementia+in+a+Murine+Model>>. Acesso em: 22 jan.2016.

ASO, Ester; SANCHEZ-PLA, Alexandre. VEGAS-LOZANO, Esteban; MALDONADO, Rafael; FERRER, Isidro. Cannabis-based medicine reduces multiple pathological processes in ABPP/PS1 mice. **J Alzheimers Dis**. v.43, n.3, p.977-91. 2015. Disponível em:

< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cannabis-based+medicine+reduces+multiple+pathological+processes+in+ABPP%2FSP1+mice>>. Acesso em: 22 jan.2016.

BABSON, Kimblery.A; SOTTILE, James; MORABITO, Danielle; Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. **Curr Psychiatry Rep.** p.19-23. Mar. 2017. Disponível em: < <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11920-017-0775-9>>. Acesso em: 05 maio 2017.

BARICHELLO Tatiana et al. Cannabidiol reduces host immune response and prevents cognitive impairments in Wistar rats submitted to pneumococcal meningitis. **Eur J Pharmacol.** v. 697(1-3), p.158-64. Dec. 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299912008485>>. Acesso em: 26 abril 2016.

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.** v.55, p. 885-916. June. 2015. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.12570/epdf>>. Acesso em: 15 set. 2016.

BASSI, Mario Stampanoni et al. Cannabinoids in Parkinson's Disease. **Cannabis and Cannabinoid Research.** v.2, p.21-29. Fev. 2017. Disponível em: < <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/can.2017.0002>>. Acesso em: 26 maio 2017.

BERGAMASCHI Mateus Machado et al. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. **Curr Drug Saf.** v.6, n.4, p.237-49. Sept. 2011. Disponível em: <http://www.medicinalgenomics.com/wp-content/uploads/2013/01/Bergamaschi_2011.pdf>. Acesso em 15 set. 2016

BHATTACHARYYA, Sagnik et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. **Neuropsychopharmacology.** v. 35, p. 764-74. Fev. 2010. Disponível em:

< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3055598/pdf/npp2009184a.pdf>>. Acesso em: 15 set.2016

BISOGNO, Tiziana; DI MARZO, Vincenzo. The role of the Endocannabinoid System in Alzheimer's Disease: Facts and Hypotheses. **Current Pharmaceutical Design**. V.14, n.23, p. 2299-2305. 2008. Disponível em:

<

http://www.fondazionezardigori.com/1/upload/bisogno_di_marzo_2008.pdf>. Acesso em: 19 out. 2016.

BITENCOURT, Rafael. M; PAMPLONA Fabrício, A; TAKAHASHI Reinaldo, N. Facilitation of contextual fear memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. **Eur Neuropsychopharmacol**. v.18, n.12, p.849-59. Dec. 2008. Disponível em:

<

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X08001727>>. Acesso em: 15 set. 2016.

BLAIR, Robert.E; DESHPANDE, Laxmikant.S; DE LORENZO, Robert,J. Cannabinoids: is there a potential treatment role in epilepsy? **Expert Opin Pharmacother**. v.16, n.13, p.1911-1914. Aug.2015.

Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845642/>>. Acesso em: 15 set. 2016.

BOGGS, Douglas Lee et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: Separating the chemicals from the “wed,” a pharmacodynamic discussion. **Mental Health Clinician**: v. 6, n.6, p. 277-284. Nov. 2016. Disponível em:

< <http://mhc.cpn.org/doi/full/10.9740/mhc.2016.11.277>>. Acesso em: 12 jan.2017

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. June. 2016.

Disponível em:

< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4927043/pdf/pmc-8-2016-017.pdf>>. Acesso em: 11 abril 2017.

BREUER, Aviva et al. Fluorinated Cannabidiol Derivatives: Enhancement of Activity in Mice Models Predictive of Anxiolytic, Antidepressant and Antipsychotic Effects. **PLoS ONE**. v. 11, n.7. July. 2016. Disponível em:

<

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4945002/pdf/pone.0158779.pdf>>. Acesso em: 26 março 2017.

BRUCKI, SONIA M. D. et al. Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** São Paulo, v.73, n.4, p.371-374. Apr. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2015000400371&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 26 março 2017.

CACHOPE, Roger. Functional diversity on synaptic plasticity mediated by endocannabinoids. **Phil. Trans. R. Soc. B.** v. 367, p. 3242-3253. Dec. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481528/pdf/rstb20110386.pdf>>. Acesso em: 26 março 2017.

CAMPOS, Alline Cristina et al. Involvement of serotonin-mediated neurotransmission in the dorsal periaqueductal gray matter on cannabidiol chronic effects in panic-like responses in rats. **Psychopharmacology.** v.226, n. 1, p.13-24. Mar.2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-012-2878-7>>. Acesso em: 14 abril 2016.

CAMPOS, Alline Cristina; GUIMARÃES, Francisco, Silveira. Evidence for a potential role for TRPV₁ receptors in the dorsolateral periaqueductal gray in the attenuation of the anxiolytic effects of cannabinoids. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** v. 33, n.8, p. 1517-1521. Nov. 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584609002826>>. Acesso em: 14 abril 2016.

CAMPOS, Alline Cristina; GUIMARÃES, Francisco Silveira. Involvement of 5HT_{1A} receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. **Psychopharmacology (Berl).** v.199, n.2, p.223-230. Aug. 2008. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-008-1168-x>>. Acesso em: 14 abril 2016.

CAMPOS, Alline Cristina et al. The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. **Int J Neuropsychopharmacol.** v.16, n.6, p.1407-19. July. 2013. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1017/S1461145712001502>>. Acesso em: 14 abril 2016.

CAMPOS, Alline Cristina et al. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological Research**. v.112, p.119–127. Oct. 2016. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661816000396>>. Acesso em 26 março 2017.

CAMPOS, Alline Cristina; FERREIRA, Frederico Rogério; GUIMARÃES, Francisco Silveira. Cannabidiol blocks long-lasting behavioral consequences of predator threat stress: Possible involvement of 5HT_{1A} receptors. **Journal of Psychiatric Research**. v.46, n.11, p.1501–10. Nov. 2012. Disponível em:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395612002452>>. Acesso em: 14 abril 2016.

CAMPOS, Alline Cristina et al. Plastic and Neuroprotective Mechanism Involved in the Therapeutic Effects of Cannabidiol in Psychiatric Disorders. *Frontiers in Pharmacology*. v.8, n.269, May 2017. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5441138/pdf/fphar-08-00269.pdf>> Acesso em: 16 de junho de 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.1-15, Sept.1975. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1188178>>. Acesso em: 15 out. 2015

CARROLL, C.B. et al. Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) exerts a direct neuroprotective effect in a human cell culture model of Parkinson's disease. **Neuropathol Appl Neurobiol**. v. 38, n.6, p.535-47. Oct. 2012. Disponível em:

< <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2990.2011.01248.x/epdf>>. Acesso em 05 março de 2016.

CASAREJOS, Maria J. et al. Natural cannabinoids improve dopamine neurotransmission and tau and amyloid pathology in a mouse model of tauopathy. **Journal of Alzheimer's Disease**. v.35, n. 3, p. 525-539. Feb. 2013. Disponível em: <<http://content.iospress.com/download/journal-of-alzheimers-disease/jad130050?id=journal-of-alzheimers-disease%2Fjad130050>>. Acesso em: 11 abril 2016.

CASAROTTO, Plínio C. et al, Cannabidiol inhibitory effect on marble-burying behaviour: involvement of CB1 receptors. **Behav Pharmacol**. v.21, n.4, p. 353-8. July.2010. Disponível em:<

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20695034>>. Acesso em: 26 jun.2016

CFM. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução nº 2113** de 30 de outubro de 2014. Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. Disponível em: <
<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2014/2113>
>. Acesso em 14 abril 2017.

CHAGAS M. H. et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. **J Clin Pharm Ther.** v.39, n.5, p.564-6. Oct. 2014a. Disponível em:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpt.12179/epdf>>. Acesso em: 26 out. 2016

CHAGAS, M. H. et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. **J Psychopharmacol.** v. 28, n.11, p. 1088-98. Nov. 2014b,. Disponível em: <
<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0269881114550355>>.
Acesso em: 26 out. 2016

CHAGAS, M.H. et al. Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. **Journal of Psychopharmacology.** v.27, n.3, p.312-6. Mar.2013. Disponível em: <
<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0269881112474524>>.
Acesso em: 26 out. 2016

CHENG, David et al. Chronic cannabidiol treatment improves social and object recognition in double transgenic APPswe/PS1 Δ E9 mice. **Psychopharmacology (Berl).** v.231, n.15, p.3009-17. Aug. 2014. Disponível em: < <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-014-3478-5>>. Acesso em: 26 out. 2016

CHENG, David et al. Long-term cannabidiol treatment prevents the development of social recognition memory deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. **J Alzheimers Dis.** v. 42, n. 4, p. 1383-1396. May 2014a,. Disponível em:
< https://www.researchgate.net/publication/263934508_Long-Term_Cannabidiol_Treatment_Prevents_the_Development_of_Social_Recognition_Memory_Deficits_in_Alzheimer%27s_Disease_Transgenic_Mice>. Acesso em: 09 jun. 2016.

CHESHER, G.B; JACKSON, D.M; MALOR, R.M. Interaction of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol with phenobarbitone in protecting mice from electrically induced convulsions. **Psychosis. Biological Psychiatry.** v.27, n.8, p.608-609. Aug. 1975. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2042-7158.1975.tb09515.x/abstract>>. Acesso em 1 abril 2016.

COLASANTI, Brenda, K; LINDAMOOD, Charles, III; CRAIG, Charles, R. Effects of marihuana cannabinoids on seizure activity in cobalt-epileptic rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 16, p.573-8. Nov.1982.

COLLIN, C. et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. **European Journal of Neurology.** v.14, n.3, p.290-6. Mar. 2007. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2006.01639.x/epdf>>. Acesso em: 13 out. 2016.

CONSROE, Paul et al. Effects of cannabidiol on behavioral seizures caused by convulsant drugs or current in mice. **Eur J Pharmacol.** v.83, n. 3-4, p.293-8. Sept.1982. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0014299982902643?via%3Dihub>>. Acesso em: 06 jun. 2015.

CONSROE, Paul et al. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. **Pharmacol Biochem Behav.** v.40, n.3, p. 701-8. Nov. 1991. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/009130579190386G>>. Acesso em: 06 jun. 2015.

CONSROE, Paul; SANDYK, Reuven; SNIDER, Stuart, R. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. **Int J Neurosci.** v.30, n.4, p.277-282. 1986.

CONSROE, Paul; WOLKIN, Andrea. Cannabidiol--antiepileptic drug comparisons and interactions in experimentally induced seizures in rats. **J Pharmacol Exp Ther.** v. 201, n.1. p.26-32. Apr. 1977. Disponível em: < <http://jpet.aspetjournals.org/content/jpet/201/1/26.full.pdf>>. Acesso em: 06 jun. 2015.

COSTA, José Luis G. Pinho et al. Neurobiologia da *Cannabis*: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de *Cannabis*. **Revisão de literatura.** J. Bras. Psiquiatr. Rio de Janeiro. v.60,n.2, p.111-122. 2011. Disponível em:

< http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852011000200006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 26 março 2017.

CRIPPA, José Alexandre et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. **J Psychopharmacol**. v.25, n.1, p. 121-30. Jan. 2011. Disponível em:

<<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0269881110379283>>. Acesso em: 16 jul. 2016.

CRIPPA, José Alexandre et al. Effects of Cannabidiol (CBD) on Regional Cerebral Blood Flow. **Neuropsychopharmacology**. v. 29, n. 2, p.417–426. Feb. 2004. Disponível em:

<<https://www.nature.com/npp/journal/v29/n2/full/1300340a.html>>. Acesso em: 26 mar. 2016.

CRIPPA, José Alexandre et al. Δ 9-THC Intoxication by Cannabidiol-Enriched Cannabis Extract in Two Children with Refractory Epilepsy: Full Remission after Switching to Purified Cannabidiol. Case Report. **Frontiers in Pharmacology**. v.30, n.7, p. 359. Sept. 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5043219/>>.

Acesso em: 27 nov. 2016.

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 abril 2016.

CUNHA, J.M et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. **Pharmacology**. v.21, n.3, p.175-85. 1980. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7413719>>. Acesso em: 02 agosto 2015.

DAS, Ravi K. et al. Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. **Psychopharmacology** (Berl). v. 226, n.4, p. 781–792. Apr. 2013. Disponível em: <

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-012-2955-y>>. Acesso em: 10 jan. 2017.

DE 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.

DEIANA, Serena et al. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV), Δ^9 -tetrahydrocannabivarin (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour. **Psychopharmacology** (Berl). v. 219, n.3, p. 859-73. Feb. 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-011-2415-0>>. Acesso em: 26 mar. 2017.

DEIANA, Serena et al. MK-801-induced deficits in social recognition in rats: reversal by aripiprazole, but not olanzapine, risperidone, or cannabidiol. **Behav Pharmacol.** p. 748-65. Dec. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26287433>>. Acesso em: 12 out. 2016

DEVINSKI, Orrin et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia.** v.55, n.6, p. 791-802. June. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707667/>>. Acesso em: 26 set. 2015

DEVINSKY, Orrin et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **Lancet Neurol.** v. 15, n.3, p.270-8. Mar. 2016. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442215003798>>. Acesso em: 06 jun. 2016

DO MONTE, Fabrício H. et al. Infusion of cannabidiol into infralimbic cortex facilitates fear extinction via CB1 receptors. **Behav. Brain Res.** v. 250, p.23-7. Aug. 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432813002532>>. Acesso em: 03 jul. 2016

DO VAL SILVA, Raquel A. et al. Protective Effects of Cannabidiol against Seizures and Neuronal Death in a Rat Model of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. **Front Pharmacol.** v.8, n. 131. Mar. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355474/pdf/fphar-08-00131.pdf>>. Acesso em: 26 abril 2017.

DOS SANTOS PEREIRA, Maurício et al. Co-administration of cannabidiol and capsazepine reduces L-DOPA-induced dyskinesia in mice: possible mechanism of action. **Neurobiology of Disease**. v. 94, p.179–195. Oct 2016. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096999611630153X> . Acesso em: 26 março 2017.

El ALFY, Abir T. et al. Antidepressant-like effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. **Pharmacol Biochem Behav**. v. 95, n.4, p.434-42. June, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2866040/pdf/nihms196582.pdf>>. Acesso em: 03 jul. 2016.

ELBATSH, Maha M. et al. Anxiogenic-like effects of chronic cannabidiol administration in rats. **Psychopharmacology** (Berl). v.221, n.2, p.239-47. May. 2012. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-011-2566-z>>. Acesso em: 03 agosto 2016.

ENGLUND, Amir et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. **J Psychopharmacol**. v.2, n.1, p.19/27. Jan. 2013. Disponível em: http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881112460109?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em: 05 maio 2016.

ESPOSITO, G. et al. Cannabidiol *in vivo* blunts β -amyloid induced neuroinflammation by suppressing IL-1 β and iNOS expression. **British Journal of Pharmacology**. v.151, n. 8, p.1272-1279. Aug. 2007. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2189818/pdf/151-0707337a.pdf>>. Acesso em: 07 set. 2016.

ESPOSITO, G. et al. Cannabidiol Reduces A β -Induced Neuroinflammation and Promotes Hippocampal Neurogenesis through PPAR γ Involvement. **PLoS ONE**, v.6, n.12. Dec. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230631/pdf/pone.0028668.pdf>>. Acesso em: 09 set. 2016.

ESPOSITO, G. et al. The marijuana component cannabidiol inhibits β -myloid-induced. tau protein hyperphosphorylation through Wnt/ β -catenin pathway rescue in PC12 cells. **J Mol Med.** v. 84, n.3, p.253–58. Mar. 2006. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00109-005-0025-1>>. Acesso em: 12 set. 2016.

REDE GLOBO. **Fantástico** - Pais lutam na Justiça por liberação de remédio derivado da maconha. Disponível em: <http://g1.globo.com/fantastico/noticia/2014/03/pais-lutam-na-justica-por-liberacao-de-remedio-derivado-da-maconha.html>> Acesso em: 24 jul. 2016.

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

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. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3579248/>>. Acesso em: 27 nov.2017.

FOGAÇA, Manoela V. et al. Effects of intra-prelimbic prefrontal cortex injection of cannabidiol on anxiety-like behavior: involvement of 5HT_{1A} receptors and previous stressful experience. **Eur Neuropsychopharmacol.** v.24, n.3, p.410-9. Mar.2014. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X1300309X>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

FONSECA, B. M. et al. O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa.** v.2, n.2, p.97-104. 2013. Disponível em: <http://www.actafarmacêuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5>>. Acesso em: 11 nov. 2016.

FRIEDMAN, Daniel; DEVINSKY, Orrin. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. **New England Journal of Medicine.** v. 373, n.11, p. 1048-58. Sept. 2015. Disponível em: <

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1407304>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

FUSAR-POLI, Paolo, et al. Distinct effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. **Arch Gen Psychiatry**. v.66, n.1, p.95-105. Jan. 2009. Disponível em: <<http://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/482939>>. Acesso em: 02 mar. 2017.

GARCIA, C. et al. Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Δ^9 -THCV in animal models of Parkinson's disease. **Br J Pharmacol**. v.163, n.7, p.1495-506. Aug. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3165958/>>. Acesso em: 11 abril 2016.

GARCÍA-ARENCIBIA, Moisés et al. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. **Brain Res**. v.1134, n.1, p. 162-70. Feb. 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899306034718>>. Acesso em: 11 abril 2016.

GASTON, Tyler E; FRIEDMAN, Daniel. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. **Epilepsy & Behavior**. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.016. Jan. 2017. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505016305790>>. Acesso em: 26 março 2017.

GAZARINI, Lucas, et al. PTSD-like memory generated through enhanced noradrenergic activity is mitigated by a dual step pharmacological intervention targeting its reconsolidation. **Int. J. Neuropsychopharmacol**. v.18, n.1.p.1-9. Dec. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4368870/pdf/pyu026.pdf>>. Acesso em: 22 fev. 2017

GEFFREY, Alexandra L. et al. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. **Epilepsia**. v. 56, n.8, p. 1246-51. Aug. 2015. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13060/abstract>>. Acesso em: 17 set. 2015.

- 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. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4618347/pdf/40199_2015_Article_131.pdf>. Acesso em: 10 out. 2016.
- GIACOPPO, Sabrina et al. Cannabinoids: New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases. **Molecules**. v. 19, n.11, p. 18781-816. Nov.2014. Disponível em : < <http://www.mdpi.com/1420-3049/19/11/18781>>. Acesso em: 10 set. 2016
- GIACOPPO, Sabrina et al. Target regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway by cannabidiol in treatment of experimental multiple sclerosis. **Fitoterapia**. v.116, p.77–84. Jan.2017. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X16304476>> . Acesso em: 10 set. 2016.
- GOBIRA, Pedro H. et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, inhibits cocaine-induced seizures in mice: Possible role of the mTOR pathway and reduction in glutamate release. **Neurotoxicology**. v. 50, p.116-21. Sept. 2015. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161813X15001229>> . Acesso em: 12 abril 2017.
- 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. Abril 2006. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000200025>. Acesso em: 26 mar. 2017.
- GOFSHTEYN, Jaqueline S. et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. **J Child Neurol**. v.32, n.1, p. 35-40. Sept. 2016. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0883073816669450?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>.Acesso em: 14 abril 2016.
- GOMES, Felipe, V. et al. Cannabidiol attenuates sensorimotor gating disruption and molecular changes induced by chronic antagonism of NMDA receptors in mice. **Int J Neuropsychopharmacol**. v.18, n.5.

Oct. 2014. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4376539/>>. Acesso em:
02 junho 2016.

GOMES, Felipe V. et al. Decreased glial reactivity could be involved in the antipsychotic-like effect of cannabidiol. **Schizophr Res.** v.164, n.1-3, p.155-63. May.2015. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996415000195>>.
Acesso em: 02 junho 2016.

GOMES, Felipe V; RESSTEL, Leonardo, B.M; GUIMARÃES, Francisco Silveira. The anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis are mediated by 5-HT1A receptors. **Psychopharmacology** (Berl). v.213, n.2-3, p.465-73. Feb. 2011. Disponível em:<
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-010-2036-z>>.
Acesso em: 10 junho 2016.

GOMES, Felipe V.; DEL BEL, Elaine A.; GUIMARAES, Francisco Silveira. Cannabidiol attenuates catalepsy induced by distinct pharmacological mechanisms via 5-HT1A receptor activation in mice. **Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.** v. 43, p. 43–7. Oct. 2013. Disponível em:
<
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584613001164>>.
Acesso em: 05 junho 2016.

GORIBA, Pedro H. et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, inhibits cocaine-induced seizure in mice: Possible role of the mTOR pathway and reduction in glutamate release. *NeuroToxicology.* v.50, p. 116-21. Sept.2015. Disponível em:
<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161813X15001229>>.
>. Acesso em: 27 nov. 2015.

GRANJEIRO, Erica M. et al. Effects of intracisternal administration of cannabidiol on the cardiovascular and behavioral responses to acute restraint stress. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior** . v.99, p.743-748. Oct. 2011. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305711002310>>.
Acesso em: 12 set. 2016.

GUIMARÃES, Francisco Silveira et al. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. **Psychopharmacology** (Berl). v.100, n.4, p.558-9. 1990.

GUIMARÃES, Francisco Silveira et al. Anxiolytic effect of cannabidiol derivatives in the elevated plus-maze. **Gen Pharmacol.** v. 25, n.1, p. 161-4. Jan. 1994.

GURURAJAN, Anand; TAYLOR, David A; MALONE, Daniel T. Cannabidiol and clozapine reverse MK-801-induced deficits in social interaction and hyperactivity in Sprague-Dawley rats. **J Psychopharmacol.** v. 26, n.10, p.1317-32. Oct 2012. Disponível em: <
http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881112441865?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em: 09 set. 2016.

GURURAJAN, Anand; TAYLOR, David A; MALONE, Daniel T. Effect of cannabidiol in a MK-801-rodent model of aspects of Schizophrenia. **Behav Brain Res.** v. 222, n.2, p. 299-308. Sept. 2011. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432811002567>>. Acesso em: 07 set. 2016.

GURURAJAN, Anand; MALONE, Daniel T. Does cannabidiol have a role in the treatment of schizophrenia? **Schizophr. Res.** v. 176, n.2-3, p.281-90. Oct. 2016. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996416302894>>. Acesso em: 17 jan. 2017.

HALLAK, Jaime E.C. et al. The interplay of cannabinoid and NMDA glutamate receptor systems in humans: preliminary evidence of interactive effects of cannabidiol and ketamine in healthy human subjects. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** v. 35, n.1, p.198-202. Jan. 2011. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584610004161>>. Acesso em: 14 abril 2016.

HARVEY, Benjamin S. et al. Contrasting protective effects of cannabinoids against oxidative stress and amyloid- β evoked neurotoxicity *in vitro*. **Neurotoxicology.** v. 33, n.1, p.138–146. Jan. 2012. Disponível em: <

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161813X11002245>>
. Acesso em: 03 jul. 2016.

HESS, Evan J. et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. **Epilepsia**. v.57, n.10, p. 1617-24. Oct. 2016. Disponível em:
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13499/abstract>>. Acesso em: 12 dez.2016.

HOSSEINZADEH, Mahshid et al. Cannabidiol Post-Treatment Alleviates Rat Epileptic-Related Behaviors and Activates Hippocampal Cell Autophagy Pathway Along with Antioxidant Defense in Chronic Phase of Pilocarpine-Induced Seizure. **J Mol Neurosci**. v.58, n.4, p.432-40. Apr. 2016. Disponível em:
<<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12031-015-0703-6>>. Acesso em: 05 agosto 2016.

HSIÃO, Yi-Tse et al. Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats. **Neuropharmacology**. v.62, n.1, p.373-84. Jan. 2012. Disponível em:
<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390811003467>>. Acesso em: 17 mar. 2017.

HURD, Yasmin L. et al. Early phase in the development of cannabidiol as a treatment for addiction: opioid relapse takes initial center stage. **Neurotherapeutics**. v.12, n.4, p. 807–15. Aug.2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604178/>>. Acesso em: 26 abril 2017.

IANOTTI, Fábio Arturo; DI MARZO, Vincenzo; PETROSINO, Stefania. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. **Progress in Lipid Research**. v.62, p. 107-28. Apr. 2016. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163782715300230>>. Acesso em: 19 set. 2016.

ISEGER, Tabitha A.; BOSSONG, Mthijs G. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. **Schizophrenia Research** . v. 162, n. 1-3, p. 153-61. Mar 2015. Disponível em:
<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996415000638>>. Acesso em: 22 março 2017.

IUVONE, Teresa et al. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. **J Neurochem.** v. 89, n.1, p.134–41. Feb. 2004. Disponível em:

< <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-4159.2003.02327.x/epdf>>. Acesso em: 23 nov. 2016.

IUVONE, Teresa et al. Cannabidiol: A promising drug for neurodegenerative disorders? **CNS Neurosci. Ther.** v.15, n.1, p.65-75. Feb. 2009. Disponível em:

< <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-5949.2008.00065.x/epdf>>. Acesso em: 22 nov. 2016.

IZQUIERDO I; ORSINGHER O. A; BERARDI A.C. Effect of cannabidiol and of other cannabis sativa compounds on hippocampal seizure discharges. **Psychopharmacologia.** v.28, n.1, p.95-102. 1973.

IZZO, Angelo A. et al. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient. **Trends Pharmacol Sci.** v.30, n.10, p.515-17. Oct. 2009. Disponível em: <

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016561470900128X>>. Acesso em: 23 mar. 2016.

JANEFJORD, Emelie et al. Cannabinoid effects on β myloid fibril and aggregate formation, neuronal and microglial-activated neurotoxicity *in vitro*. **Cell.Mol.Neurobiol.** v.34, n.1, p.31-42. Jan. 2014. Disponível em: < <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10571-013-9984-x>>. Acesso em: 12 abril 2016.

JONES, Nicholas A. et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. **Seizure.** v.21, n.5, p.344-52. Jun. 2012. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105913111200057X>>. Acesso em: 16 set. 2015.

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. 2015.

JONES, Nicholas A. et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. **Seizure.** v.21, n.5, p. 344-52. Jun. 2012. Disponível em: <

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105913111200057X>>
. Acesso em: 17 set. 2015

JURKUS, Regimantas et al. Cannabidiol Regulation of Learned Fear: Implacations for Treating Anxiety-Related Disorders. **Frontiers on Pharmacology**. v.7, n. 454. Nov. 2016. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121237/>>. Acesso em: 29 março 2017.

KARL, Tim et al. The therapeutic potential of the endocannabinoid system for Alzheimer's disease. **Expert Opin. Ther. Targets**. v.16,n.4, p.407-20. Apr. 2012. Disponível em: <
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14728222.2012.671812?journalCode=iet20>>. Acesso em: 29 nov. 2016.

KARLER, Ralph; TURKANIS, Stuart A. Subacute cannabinoid treatment: anticonvulsant activity and withdrawal excitability in mice. **Br J Pharmacol**. v.68, n.3, p. 479-84. Mar.1980. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2044209/>>. Acesso em: 03 out. 2015.

KARNIOL, Isac .G. et al. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9- tetrahydrocannabinol in man. **Eur. J. Pharmacol**. v. 28, n.1, p.172-77. Sept. 1974. Disponível em:
<

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0014299974901290?via%3Dihub>>. Acesso em: 07 out. 2015.

KARP, Natasha, A. et al. Prevalence of sexual dimorphism in mammalian phenotypic traits. **Nature communications**. 2017. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5490203/>>. Acesso em: 11 jul.2017

KHOURY, Julia Machado et al. Is there a role for cannabidiol in psychiatry? **Biological Psychiatry**. doi: 10.1080/15622975.2017.1285049. Jan. 2017. Disponível em: <
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15622975.2017.1285049?journalCode=iwbp20>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

KOPPEL, Barbara. S. et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**. v.82, n.17, p. 1556-63. Apr. 2014. Disponível

em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011465/> > .
Acesso em: 09 set. 2016.

KOZELA, Ewa et al. Cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid, leads to EGR2-dependent anergy in activated encephalitogenic T cells. **J Neuroinflammation**. p.12: 52. Mar. 2015, Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4363052/> >. Acesso em: 12 set. 2016.

KOZELA, Ewa et al. Cannabinoids decrease the th17 inflammatory autoimmune phenotype. **J Neuroimmune Pharmacol**. v. 8, n.5, p. 1265–76. Dec. 2013. Disponível em: < <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11481-013-9493-1> > . Acesso em: 12 set. 2016.

KOZELA, Ewa et al. Pathways and gene networks mediating the regulatory effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, in autoimmune T cells. **Journal of Neuroinflammation**. 13:136, doi:10.1186/s12974-016-0603-x. Jun. 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4891926/> >. Acesso em: 12 set. 2016.

KOZELA, Ewa et al. Cannabidiol inhibits pathogenic T cells, decreases spinal microglial activation and ameliorates multiple sclerosis-like disease in C57BL/6 mice. **Br J Pharmacol**. v. 163, n.7, p.1507-19. Aug. 2011. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3165959/> >. Acesso em: 14 set. 2016.

LAKHAN, Shaheen E.; ROWLAND, Marie. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. **BMC Neurology**. 9:59. doi:10.1186/1471-2377-9-59. Dec. 2009. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2793241/> >. Acesso em: 13 dez. 2016.

LARRUSSA, Giovanni Tognela, et al. A influência do sistema endocanabinóide na fisiopatologia da esclerose múltipla. **J Health Sci isn't**. v.33, n.3, p.274-9. 2015. Disponível em: < https://www.unip.br/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2015/03_jul-set/V33_n3_2015_p274a279.pdf >. Acesso em: 25 nov. 2016.

LASTRES-BECKER, Isabel et al. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in

vitro: relevance to Parkinson's disease. **Neurobiol Dis.** v.19, n.1-2, p.96-107. June-July. 2015. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996104002827>>. Acesso em: 19 set. 2016

LEE, Jonathan, L.C. et al. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory precrossing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. **British Journal Pharmacology.** doi: 10.1111/bph.13724. Mar. 2017. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.13724/abstract>>. Acesso em: 26 abril 2017.

LEMONS, José Inácio; RESSEL, Leonardo Barbosa; GUIMARÃES, Francisco Silveira. Involvement of the prelimbic prefrontal cortex on cannabidiol-induced attenuation of contextual conditioned fear in rats. **Behav Brain Res.** v. 207, n.1, p.105-11. Feb.2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432809005890>>. Acesso em: 19 jul.2016.

LEOCANI, Letizia. et al. Sativex® and clinical-neurophysiological measures of spasticity in progressive multiple sclerosis. **Journal of Neurology.** v.262, n.11, p.2520-27. Nov.2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-015-7878-1>>. Acesso em: 29 nov. 2016.

LEUSSINK, Verena Isabel et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders.** v.5, n.5, p. 255-66. Sept.2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437528/>>. Acesso em: 03 dez. 2016.

LEVIN, Raquel et al. Antipsychotic profile of cannabidiol and rimonabant in an animal model of emotional context processing in schizophrenia. **Curr Pharm Des.** v.1, n.32, p. 4960-5. 2012. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/102829/article>>. Acesso em: 19 agosto 2016.

LEVIN, Raquel et al. Effects of cannabinoid drugs on the deficit of prepulse inhibition of startle in an animal model of schizophrenia: the SHR strain. **Front Pharmacol.** v. 5, n.10. Feb. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915876/>>. Acesso em: 15 agosto 2016.

LEWEKE, F. Markus et al. Different effects of nabilone and cannabidiol on binocular depth inversion in Man. **Pharmacol Biochem Behav.** v.66, n.1, p.175-81. May.2000. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009130570000201X>>. Acesso em: 19 set. 2016.

LEWEKE, F. Markus et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. **Transl Psychiatry.** v.2, n.3, e9. Mar.2012. Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316151/>>. Acesso em: 12 set. 2016.

LEWEKE, F. Markus et al. The efficacy of cannabidiol in the treatment of schizophrenia - a translational approach. **Schizophr Bull.** v.37, Supp 1 p. 313. 2011

LEWEKE, F. Markus et al, Therapeutic Potential of Cannabinoids in Psychosis. **Biological Psychiatry.** v.79, n.7, p. 604-12. Apr.2016.

Disponível em:

<
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322315009956>>.
Acesso em: 5 maio 2017.

LINDAMOOD, Charles III; COLASANTI, Brenda K. Effects of delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on sodium-dependent high affinity choline uptake in the rat hippocampus. **J Pharmacol Exp Ther.** v. 213, n.2, p. 216-21. May 1980. Disponível em:

<<http://jpet.aspetjournals.org/content/213/2/216.long>>. Acesso em: 19 jul. 2015.

LINGE, Raquel et al. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT_{1A} receptors. **Neuropharmacology.** v.103, p.16-26. Apr.2016. Disponível em:

<
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390815302136>>.
Acesso em: 03 jul.2016.

LITTLE, J.P; VILLANUEVA, E.B; KLEGERIS, A. Therapeutic Potential of Cannabinoids in the Treatment of Neuroinflammation Associated with Parkinson's Disease. **Medical Chemistry.** v.11, n.7, p.582-90. Jun. 2011. Disponível em:

<
<http://www.eurekaselect.com/88182/article>>. Acesso em: 22 nov. 2016.

LONG, Leonora E. et al. A behavioural comparison of acute and chronic Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in C57BL/6J Arc

mice. **Int J Neuropsychopharmacol.** v.13, n.7, p.861-76. Aug. 2010. Disponível em :< <https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1017/S1461145709990605>>. Acesso em: 19 set. 2016.

LONG, Leonora E. et al. Distinct neurobehavioural effects of cannabidiol in transmembrane domain neuregulin 1 mutant mice. **PLoS One.** v. 7, n.4, e34129. Apr. 2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317922/>>. Acesso em: 18 set. 2016.

LONG, Leonora E; MALONE, Daniel T; TAYLOR David A. Cannabidiol reverses MK-801-induced disruption of prepulse inhibition in mice. **Neuropsychopharmacology.** v. 31, n.4, p. 795-803. Apr. 2006. Disponível em: < <https://www.nature.com/npp/journal/v31/n4/full/1300838a.html>>. Acesso em: 18 set. 2016.

LUNN, Charles A. et al. A novel cannabinoid peripheral cannabinoid receptor-selective inverse agonist blocks leukocyte recruitment *in vivo*. **J Pharmacol Exp Ther.** v.316, n.2, p.780-8. Feb. 2006. Disponível em: <<http://jpet.aspetjournals.org/content/316/2/780.long>>. Acesso em: 26 abril 2017.

Lupica, C.R; Hu, Y; Devinsky, O; Hoffman, A.F. Cannabinoids as hippocampal network administrators. *Neuropharmacology* ,p.1-13 2017. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390817301405>>. Acesso em 18 junho 2017.

MAHVAN, Tracy, D. et al. Marijuana Use in the Elderly: Implications and Considerations. **The consultant pharmacist.** v. 32, n. 6, June 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28595684>> Acesso em: 16 junho 2017.

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.91-6. Aug. 2009. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305709001166>>. Acesso em: 16 set. 2015.

MANINI, Alex F. et al. Safety and pharmacokinetics of oral cannabidiol when administered concomitantly with intravenous fentanyl in humans.

Journal of addiction medicine. v. 9, n.3, p.204-210. May 2015.

Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449284/>>. Acesso em: 26 mar.2017.

MAO, Ke et al. High dosage of cannabidiol (CBD) alleviates pentylenetetrazole-induced epilepsy in rats by exerting an anticonvulsive effect. **Int J Clin Exp Med.** v.8, n.6, p.8820-7. Jun. 2015. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537971/>>. Acesso em: 21 set. 2015.

MARINHO, A.L.Z. et al. Effects of intra-infralimbic prefrontal cortex injections of cannabidiol in the modulation of emotional behaviors in rats: contribution of 5HT_{1A} receptors and stressful experiences. **Behav Brain Res.** v.286, n.1, p.49-56. Jun.2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432815001023>>. Acesso em: 26 abril 2017.

MARTIM-MORENO, Ana Maria et al. Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation in vitro and in vivo: relevance to Alzheimer's disease. **Mol Pharmacol.** v.79, n.6, p.964-73. Jun. 2011. Disponível

em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3102548/>>. Acesso em: 22 nov. 2016.

MARTIN-SANTOS, R. et al. Acute Effects of a Single, Oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) Administration in Healthy Volunteers. **Curr Pharm Des.** v.18, n.32, p. 4966-79. 2012. Disponível em:< <http://www.eurekaselect.com/102830/article>>. Acesso em: 06 out. 2016.

MATOS, R. L.A. et al.O uso do Cannabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Revista Virtual de Química,** v.9, n.2. Mar. 2017. Disponível em: <<http://rvq.sbq.org.br/imagebank/pdf/MatosNoPrelo.pdf>>. Acesso em: 14 abril 2017.

MECHA, M. Et al. Cannabidiol protects oligodendrocyte progenitor cells from inflammation-induced apoptosis by attenuating endoplasmic reticulum stress. **Cell Death and Disease.** e331, doi:

10.1038/cddis.2012.71. Jun.2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3388241/>>. Acesso em: 13 set. 2016.

MECHOULAM, Raphael; CARLINI, Elisado A. Toward drugs derived from cannabis. **Naturwissenschaften**. v.65, n.4, p.174-9. Apr.1978.

MECHOULAM, Raphael. Endocannabinoides e transtornos psiquiátricos: a estrada à frente. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 32, supl. 1, p. 55-56. Maio 2010. Disponível em: <
<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v32s1/a03v32s1.pdf>>. Acesso em: 26 março 2017.

MOLDZIO, Rudolf et al. Effects of cannabinoids $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol, $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinolic acid and cannabidiol in MPP+ affected murine mesencephalic cultures. **Phytomedicine**. v.19, n.8-9, p.819-24. Jun.2012. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711312001249>>. Acesso em: 19 set. 2016.

MOREIRA, Fabrício A; AGUIAR, Daniele C; GUIMARÃES, Francisco S. Anxiolytic-like effect of cannabidiol in the rat Vogel conflict test. **Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry**. v.30, n.8, p.1466-71. Dec. 2006. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584606002612>>. Acesso em: 06 out. 2016.

MOREIRA, Fabrício A; GUIMARÃES, Francisco S. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. **Eur J Pharmacol**. v.512, n.2-3, p. 199-205. Apr.2005. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299905002359>>. Acesso em: 22 agosto 2016.

MUSTY, R.E; CONTI, L.H; MECHOULAM, R. Anxiolytic properties of cannabidiol. In: **Marihuana '84**. Ed Harvey, DIRL Press: Oxford, p.713-19. 1985.

NABBOU, Rima et al. Treatment issues for children with epilepsy transitioning to adult care. **Epilepsy & Behavior**. v.69, p.153-160. Apr.2017. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152550501630631X>>. Acesso em: 05 maio 2017.

NARDO, Mirella et al. Cannabidiol reverses the mCPP-induced increase in marble-burying behavior. **Fundam Clin Pharmacol**. v.28, n.5, p.544-50. Oct.2014. Disponível em: <

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/fcp.12051/abstract>>. Acesso em: 14 abril 2016.

NORRIS, Christopher et al. Cannabidiol Modulates Fear Memory Formation through Interactions with Serotonergic Transmission in the Mesolimbic System. **Neuropsychopharmacology**. v.41, n.12, p.2839-50. Nov.2016. Disponível em : <
<https://www.nature.com/npp/journal/v41/n12/full/npp201693a.html>>. Acesso em: 21 ja. 2017.

NOTCUTT, W. et al. A placebo-controlled, parallel group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). **Multiple Sclerosis Journal** , v.18, n.2, p.219-28. Feb.2012. Disponível em:

<

http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458511419700?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em: 24 nov. 2016.

O'BRIEN, Lesley D. et al. Effect of chronic exposure to rimonabant and phytocannabinoids on anxiety-like behavior and saccharin palatability. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. v.103, n. 3, p.597-602. Jan.2013. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305712002985>>. Acesso em: 19 set. 2016.

ONAIWI, Emanuel S.; GREEN, Maude R.; MARTIN, Billy R. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. **J Pharmacol Exp Ther**. v. 253, n.3, p.1002-9. Jun.1990. Disponível em: <
<http://jpet.aspetjournals.org/content/253/3/1002.long>>. Acesso em: 22 set. 2016.

OSBORNE, Ashleigh L. et al. Improved Social Interaction, Recognition and Working Memory with Cannabidiol Treatment in a Prenatal Infection (poly I:C) Rat Model, **Neuropsychopharmacology**. v.42, n.7, p.1447-57. Feb. 2017. Disponível em: <
<https://www.nature.com/npp/journal/v42/n7/full/npp201740a.html>>. Acesso em: 05 maio 2017.

OSBORNE, Ashleigh L; SOLOWIJ, Nadia; WESTON-GREEN, Katrina. A systematic review of the effect of cannabidiol on cognitive

function: Relevance to schizophrenia. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews** . v.72, p.310-24. Jan. 2017. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763416304390>>. Acesso em: 22 abril 2017.

PAMPLONA, Fabrício A. *Cannabis*-based medicine: what is it good for? Quais são e pra que servem os medicamentos à base de *Cannabis*? **Revista da Biologia**. v.13, n.1, p.28-35. Nov. 2014. Disponível em: <
<http://www.ib.usp.br/revista/node/184>>. Acesso em: 14 abril 2017.

PASSOS, Carolina S. et al. Terpenóides com atividade sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.19, n.1^a, p.140-149. Jan/Mar 2009. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2009000100024>. Acesso em: 23 jan. 2017.

PATEL, Sachin, et al. The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. v.76, part.A, p.56-66. May 2017. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763416304699>>. Acesso em: 28 abril 2017.

PATON, W. D.M.; PERTWEE, R.G. Effect of cannabis and certain of its constituents on pentobarbitone sleeping time and phenazone metabolism. **Br J Pharmacol**. v.44, n.2, p.250 – 61. Feb. 1972. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1666020/>>. Acesso em: 12 set. 2016

PEDRAZZI, João Francisco Cordeiro et al. Cannabidiol effects in the prepulse inhibition disruption induced by amphetamine. **Psychopharmacology (Berl)**. v.232, n.16, p.3057-65. Aug. 2015. Disponível em: < <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-015-3945-7>>. Acesso em: 03 agosto 2016.

PEDRAZZI, João Francisco Cordeiro et al. **Perfil antipsicótico do canabidiol**. Medicina (Ribeirão Preto). v.47, n.2, p.112-19. Fev.2014. Disponível em: <
http://revista.fmrp.usp.br/2014/vol47n2/REV2_Perfil-antipsicotico-do-canabidiol.pdf>. Acesso em: 17 abril 2016.

PERES, Fernanda F. et al. Peripubertal treatment with cannabidiol prevents the emergence of psychosis in an animal model of schizophrenia. **Schizophr Res**. v.172. n.1-3, p.220-1. Apr. 2016.

Disponível em:

<

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996416300603>>.

Acesso em: 22 fev. 2017.

PERES, Fernanda F. et al. Cannabidiol Prevents Motor and Cognitive Impairments Induced by Reserpine in Rats. **Front Pharmacol.** v.7, n.343. Sept. 2016. Disponível em:

<

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5040118/>>. Acesso em: 26 março 2017.

PERRAS, C. Sativex for the management fo multiple sclerosis symptoms. **Issues in Emerging Health Technologies.** n.72. Sept. 2005. Disponível em :< <https://www.cadth.ca/sativex-management-multiple-sclerosis-symptoms-0>>. Acesso em: 24 set. 2016.

RAHIMI, A. et al. Interaction between the protective effects of cannabidiol and palmitoylethanolamide in experimental model of multiple sclerosis in C57BL/6 mice. **Neuroscience.** v.290, p. 279-87. Apr. 2015. Disponível em:

<

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452215000858>>.

Acesso em: 24 set. 2016.

REN, Yanhua, et al. Cannabidiol, a nonpsychotropic component of cannabis, inhibits cue-induced heroin-seeking and normalizes discrete mesolimbic neuronal disturbances. **Journal of neuroscience.** v.29, n.47, p. 14764-769. Nov. 2009. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2829756/>>. Acesso em: 12 jan. 2017.

RENARD, Justine et al. Cannabidiol Counteracts Amphetamine-Induced Neuronal and Behavioral Sensitization of the Mesolimbic Dopamine Pathway through a Novel mTOR/p70S6 Kinase Signaling Pathway. **J Neurosci.** v.36, n.18, p.5160-9. May 2016. Disponível em :< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4854973/>>. Acesso em: 05 mar. 2017.

RENARD, Justin et al. Neuronal and molecular effects of cannabidiol on the mesolimbic dopamine system: Implications for novel schizophrenia treatments. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews.** v.75, p.157–65. Apr. 2017. Disponível em :

<

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763416307102>>.

Acesso em 05 maio 2017.

RESSTEL, Leonardo B.M. et al. Effects of cannabidiol and diazepam on behavioral and cardiovascular responses induced by contextual conditioned fear in rats. **Behav Brain Res.** v.172, n.2, p.294-8. Sept.2006. Disponível em:

<

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432806002889>>. Acesso em: 14 abril 2016.

RESSTEL, Leonardo B.M. et al. 5-HT1A receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. **Br J Pharmacol.** v.156, n.1, p.181-8. Jan. 2009. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2697769/>>. Acesso em: 19 abril 2017.

RÉUS, Gislaïne Z. et al. Administration of cannabidiol and imipramine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases brain-derived neurotrophic factor levels in the rat amygdale. **Acta Neuropsychiatr.** v.23, n.5, p. 241-8. Oct. 2011. Disponível em :<<https://www.cambridge.org/core/journals/acta-neuropsychiatrica/article/administration-of-cannabidiol-and-imipramine-induces-antidepressantlike-effects-in-the-forced-swimming-test-and-increases-brainderived-neurotrophic-factor-levels-in-the-rat-amygdala/7316253F99431201BAA4394AFF0073A3#>>. Acesso em: 26 abril 2017.

ROHLEDER, Cathrin et al. Cannabidiol as a Potential New Type of an Antipsychotic. A Critical Review of the Evidence. **Frontiers in Pharmacology.** v.7, n.422. Nov. 2016, Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5099166/>>. Acesso em: 11 abril 2017.

ROSENBERG, Evan C. et al. Cannabinoids and Epilepsy.

Neurotherapeutics, v.12, n.4, p.747-68. Oct.2015. Disponível em:

< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604191/>>. Acesso em: 12 jan. 2016.

ROSENBERG, Evan C.; PATRA, Pabitra H.; WHALLEY, Benjamin J. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection.

Epilepsy & Behavior. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.006. Feb.2017.

Disponível em: <

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505016305315>>.
Acesso em: 13 abril 2017

ROSSIGNOLI, Matheus Teixeira et al. Selective post-training time window for memory consolidation interference of cannabidiol into the prefrontal cortex: Reduced dopaminergic modulation and immediate gene expression in limbic circuits. **Neuroscience**, v.350, p.85–93. May. 2017. Disponível em:

<

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030645221730177X>> . Acesso em: 10 maio 2017.

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. 2006. Disponível em:

<

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987705004317>> . Acesso em: 12 abril 2016.

SAGREDO, Onintza, et al. Cannabidiol reduced the striatal atrophy caused 3-nitropropionic acid in vivo by mechanisms independent of the activation of cannabinoid, vanilloid TRPV₁ and adenosine A_{2A} receptors. **Eur J Neurosci**. v,26, n.4, p.843-51. Aug. 2007. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9568.2007.05717.x/epdf>> . Acesso em: 24 março 2016.

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, sulp 1. May 2010. Disponível em:< http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462010000500004> . Acesso em: 02 jun. 2015.

SALUM, Cristiane; PEREIRA, Ana Carolina de Castro Issy; GUIMARÃES, Eliane Aparecida Del Bel Belluz. Dopamina, Óxido Nítrico e suas Interações em Modelos para o Estudo da Esquizofrenia. **Psicologia Reflexão e Crítica**. v.21, n.2, p.186-194. 2008. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/prc/v21n2/a04v21n2.pdf>> . Acesso em: 12 fev. 2017

SANDYK, Reuver, et al. Cannabidiol in dystonic movement disorders. **Psychiatry Res**. v.18, n.3, p.291. 1986.

SANTOS, Neife Aparecida Guinaim et al. The neuroprotection of cannabidiol against MPP⁺-induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synaptic proteins, neuritogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease. **Toxicol in Vitro**. v.30, n.1, p.231-40. Dec. 2015. Disponível em:

<

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233315300047>>. Acesso em: 26 nov. 2016.

SARTIM, A.G; GUIMARÃES, F.S; JOCA, S.R. Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex- Possible involvement of 5-HT1A and CB1 receptors. **Behav Brain Res**. v.303, p.218-27. Apr.2016. Disponível em :

<

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432816300298>>. Acesso em: 22 fev. 2017.

SCHIAVON, Angélica Pupin et al. Influence of single and repeated cannabidiol administration on emotional behavior and markers of cell proliferation and neurogenesis in non-stressed mice. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. v.64, p.27-34. Jan. 2016. Disponível em :<

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027858461530004X>>. Acesso em: 26 março 2016.

SCHIER, Alexandre Rafael de Mello et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. **Revista Brasileira de psiquiatria**. v.34, supl.1. Jun. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462012000500008&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 17 agosto 2016.

SCHIER, Alexandre Rafael de Mello et al. Antidepressant-Like and Anxiolytic-Like Effects of Cannabidiol: A Chemical Compound of *Cannabis sativa*. **CNS Neurol Disord Drug Targets**. v.13, n.6, p.953-60. 2014. Disponível em: <
<http://www.eurekaselect.com/122699/article>>. Acesso em: 12 agosto 2016.

SCHÖNHOFEN, Patrícia et al. Cannabidiol Exposure During Neuronal Differentiation Sensitizes Cells Against Redox-Active Neurotoxins. **Mol Neurobiol**. v.52, n.1, p. 26-37. Aug. 2015. Disponível em :<
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12035-014-8843-1>>. Acesso em: 07 out. 2016.

SCHUBART, Christian D. et al. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. **Schizophr Res.** v.130, n.1-3, p.216–221. Aug. 2011. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996411002246>>. Acesso em: 26 março 2016.

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://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.2625/abstract>>. Acesso em: 12 abril 2016.

SCUDERI, Caterina; STEARDO, Luca; ESPOSITO, Giuseppe. Cannabidiol promotes amyloid precursor protein ubiquitination and reduction of beta amyloid expression in SHSY5YAPP+ cells through PPAR γ involvement. **Phytother Res.** v.28, n.7, p.1007-13. July 2014. Disponível em: <
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.5095/epdf>>. Acesso em: 27 março 2016.

SHIRAZI-ZAND, Zahra et al. The role of potassium BK channels in anticonvulsant effect of cannabidiol in pentylenetetrazole and maximal electroshock models of seizure in mice. **Epilepsy Behav.** v.28, n.1, p.1-7. July 2013. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505013001480>>. Acesso em: 11 set. 2015.

SHOVAL, G. et al. Prohedonic Effect of Cannabidiol in a Rat Model of Depression. **Neuropsychobiology.** v.73, n.2, p. 123-9. Apr. 2016. Disponível em: <
<https://www.karger.com/Article/Abstract/443890>>. Acesso em: 15 set. 2016.

SILVEIRA FILHO, N.G; TUFIK S. Comparative effects between cannabidiol and diazepam on neophobia, food intake and conflict behavior. **Res Commun Psychol Psychiatr Behav.** v. 6, n.3, p.25-66. 1981.

SOARES, Vanessa de Paula et al. Intra-dorsal periaqueductal gray administration of cannabidiol blocks panic-like response by activating 5-HT $1A$ receptors. **Behav Brain Res.** v.213, n. 2, p.225-9. Dec. 2010. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432810003438>>. Acesso em: 11 abril 2016.

SONEGO, Andreza B. et al. Cannabidiol attenuates haloperidol-induced catalepsy and c-Fos protein expression in the dorsolateral striatum via 5-HT receptors in mice. **Behav. Brain Res.** v.309, p.22–28. Aug. 2016.

Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016643281630256X>>
. Acesso em: 11 nov.2017.

SONG, Chenchen et al. Bidirectional effects of cannabidiol on contextual fear memory extinction. **Front Pharmacol.** v. 7, n. 493. Dec. 2016. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5159417/>>. Acesso em: 09 set. 2016.

STERN, Cristina A.J. et al. On disruption of fear memory by reconsolidation blockade: evidence from cannabidiol treatment. **Neuropsychopharmacology**, v.37, n.9, p.2132-42. Aug. 2012.

Disponível em:<
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3398715/>>. Acesso em: 29 nov. 2016.

STERN, Cristina A.J. et al. Involvement of the prefrontal cortex in the disruptive effect of cannabidiol on fear memory reconsolidation. **Eur Neuropsychopharmacol.** v. 24, suppl. 2, p.S322. Oct. 2014. Disponível em :

[http://www.euroneuropsychopharmacology.com/article/S0924-977X\(14\)70511-5/abstract](http://www.euroneuropsychopharmacology.com/article/S0924-977X(14)70511-5/abstract)>. Acesso em: 22 nov. 2016.

STERN, Cristina A.J. et al. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol alone and combined with cannabidiol mitigate fear memory through reconsolidation disruption. **Eur. Neuropsychopharmacol.** v.25, n.6, p.958-65. June 2015. Disponível em:

<
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X15000279>>
. Acesso em: 06 junho 2016.

SULTAN, Salahaden R. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the haemodynamic Effects of Cannabidiol. **Frontiers in Pharmacology.** v.8, n.81. Feb. 2017. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5323388/>>. Acesso em: 26 abril 2017.

SUN, Yan; BENNETT, Andy. Cannabinoids: A New Group of Agonists of PPARs. **PPAR Research.** doi: 10.1155/2007/23513. Nov. 2007.

Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2220031/>>. Acesso em: 26 março 2017.

SZ AFLARSKI, Magdalena et al. Social correlates of health status, quality of life, and mood states in patients treated with cannabidiol for epilepsy. **Epilepsy&Behavior**. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.12.033. Feb. 2017. Disponível em:

<

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505016307314>>. Acesso em: 21 abril 2017.

THOMAS, A. et al. Cannabidiol displays 530 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. Mar.2017. Disponível em:

< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2189767/>>. Acesso em: 20 março 2017.

TODD, S.M.; ARNOLD, J. C. Neural correlates of interactions between cannabidiol and $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol in mice: implications for medical cannabis. **Br J Pharmacol**. v.173, n.1, p. 53-65. Jan. 2016. Disponível em:

< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4813392/>>. Acesso em: 12 dez. 2016.

TRIGO, J.M ET AL. SATIVEX ASSOCIATED WITH BEHAVIORAL-RELAPSE PREVENTION STRATEGY AS TREATMENT FOR CANNABIS DEPENDENCE: A CASE SERIES. **J ADDICT MED**. V.10, N.4, P.274-9, JUL-AUG 2016. DISPONÍVEL EM: <

<HTTPS://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/27261670>>.ACESS O 24 JUNHO 2017.

TURKANIS, Stuart. A.; KARLER, Ralph. Central excitatory properties of delta 9-tetrahydrocannabinol and its metabolites in iron-induced epileptic rats. **Neuropharmacology**. v.21, n.1, p.7-13. Jan. 1982.

TURKANIS, Stuart A. et al. An Electrophysiological Analysis of the Anticonvulsant Action os Cannabidiol on Limbic Seizures on Conscious Rats. **Epilepsia**. v.20, n.4, p.351-63. Aug.1979.

TURU, Gabor; HUNYADY, László. Signal transduction of the CB1 cannabinoid receptor. **Journal of Molecular Endocrinology**. v.44, n.2,

p.75-85. Feb. 2010. Disponível em: <<http://jme.endocrinology-journals.org/content/44/2/75.full>>. Acesso em: 01 maio 2017.

TWARDOWSCHY, André et al. The role of 5-HT_{1A} receptors in the anti-aversive effects of cannabidiol on panic attack-like behaviors evoked in the presence of the wild snake *Epicrates cenchria crassus* (Reptilia, Boidae). **J Psychopharmacol.** v.27, n.12, p. 1149-59. Dec. 2013. Disponível em:

<
http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881113493363?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em: 09 set. 2016.

URIBE-MARIÑO Andrés et al. Anti-aversive effects of cannabidiol on innate fear-induced behaviors evoked by an ethological model of panic attacks based on a prey vs the wild snake *Epicrates cenchria crassus* confrontation paradigm. **Neuropsychopharmacology.** v. 37, n.2, p.412-21. Jan. 2012. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3242302/>>. Acesso em: 07 set. 2016.

VAN DER ELSEN, G.A.H. et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: A systematic review. **Ageing Research Reviews.** v.14, p.56-64. Mar. 2014. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163714000166>>. Acesso em: 19 set. 2016.

VILELA, Luciano Rezende, et al. Cannabidiol rescues acute hepatic toxicity and seizure induced by cocaine. **Mediators Inflamm.** Apr. 2015. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427116/>>. Acesso em: 12 set. 2015.

Viudez-Martinez, Adrián et al. Cannabidiol reduces ethanol consumption, motivation and relapse in mice. **Adict Biol.** 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28194850>>. Acesso em: 24 junho 2017.

Volkow ND, Hampson AJ, Baler RD (2017). Don't worry, be happy: endocannabinoids and cannabis at the intersection of stress and reward. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 57:285-308.

- WADE, D.T. et al. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. **Mult Scler.** v.12, n.5, p. 639-45. Oct. 2006. Disponível em: <
http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458505070618?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed> Acesso em: 21 março 2017.
- WATT, Georgia; KARL, Tim. *In vivo* Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. **Front. Pharmacol.** v. 8, n.20. Fev. 2017. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5289988/>>. Acesso em: 26 abril 2017.
- WELTY, Timothy E.; LUEBKE, Adrienne; GIDAL, Barry E. Cannabidiol: Promise and Pitfalls. **Epilepsy Currents.** v. 14, n.5, p.250-2. Sept. 2014. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189631/>>. Acesso em: 01 maio de 2017.
- WHITING, Penny F. et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Medical Association.** v.313, n.24, p. 2456-73. Jun. 2015. Disponível em: <
<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2338251>>. Acesso em: 23 out. 2016.
- WINTON-BROWN, Toby T. et al. Modulation of auditory and visual processing by delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: an FMRI study. **Neuropsychopharmacology.** v.36, n.7, p.1340-48. Jun. 2011. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096803/>>. Acesso em: 16 junho 2015.
- ZANELATTI, T.V. et al. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. **Br J Pharmacol.** v. 159, n.1, p. 122-8. Jan. 2010. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2823358/pdf/bph0159-0122.pdf>>. Acesso em: 19 agosto 2016.
- ZHORNITSKY, Simon; POTVIN, Stéphane. Cannabidiol in Humans—The Quest for Therapeutic Targets. **Pharmaceuticals.** v.5, n.5, p.529-52. May 2012. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763649/>>. Acesso em: 26 de abril 2016.

ZUARDI, Antônio Waldo; KARNIOL, I.G. Changes in the conditioned emotional response of rats induced by 9-THC, CBD and mixture of the two cannabinoids. **Arq Biol Tecnol.** v. 26, p.391-397. 1982.

ZUARDI, Antônio Waldo et al. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. **Psychopharmacology.** v.76, n.3, p.245-50. 1982.

ZUARDI, Antônio Waldo et al. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. **J Psychopharmacol.** v.7, supl.1, p. 82-8. Jan.1993. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/026988119300700112?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em: 22 set. 2016.

ZUARDI, Antônio Waldo et al. Anti-psychotic effect of cannabidiol. **J Clin Psychiatry.** Oct. v. 56, n. 10, p. 485-6. 1995.

ZUARDI, Antônio Waldo et al. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. **J Psychopharmacol.** v.20, n.5, p.683-6. Sept. 2006. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881106060967?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em: 07 set. 2016.

ZUARDI, Antônio Waldo; RODRIGUES, J.A; CUNHA, J.M. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. **Psychopharmacology.** v.104, n. 2, p. 260-4. 1991.

ZUARDI, Antônio Waldo. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Rev. Bras. Psiquiatr.,** São Paulo. v. 30, n. 3, p. 271-280. Sept. 2008. Disponível em : <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462008000300015&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 07 set. 2016.

ZUARDI, Antônio Waldo et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. **J Psychopharmacol.** v. 23, n.8, p.979-83. Nov. 2009. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881108096519?url_ver

r=Z39.88-

2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em: 07 set. 2016.

ZUARDI, Antônio Waldo et al. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. **J. Psychopharmacol.** v. 24, n.1, p.135-7. Jan. 2010. Disponível em:

<[2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em: 06 set. 2016.](http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881108096521?url_ver=Z39.88-</p></div><div data-bbox=)

ZUARDI, Antônio Waldo et al. A Critical Review of the Antipsychotic Effects of Cannabidiol: 30 Years of a Translational Investigation.

Current Pharmaceutical Design. v.18, n.32, p.5131-40. 2012.

Disponível em: < <http://www.eurekaselect.com/102849/article>>. Acesso em: 03 set. 2016.

ZUARDI, Antônio Waldo et al. Carta aberta à diretoria da Anvisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo. 16 jul. 2014. Disponível em:

< <http://g1.globo.com/sp/ribeirao-preto-franca/noticia/2014/07/em-carta-aberta-medicina-da-usp-defende-reclassificacao-do-cannabidiol.html>>.

Acesso em: 17 fev. 2017.