

Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria

Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry

José Alexandre S. Crippa^{1,2}, Antonio Waldo Zuardi^{1,2}, Jaime E. C. Hallak^{1,2}

¹ Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

² INCT Translacional em Medicina (CNPq), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Resumo

Objetivo: Revisar os principais avanços no potencial uso terapêutico de alguns compostos canabinoides em psiquiatria. **Método:** Foi realizada busca nos bancos de dado PubMed, SciELO e Lilacs e identificados estudos e revisões da literatura sobre o uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria, em particular canabidiol, rimonabanto, Δ^9 -tetraidrocanabinol e seus análogos. **Resultados:** O canabidiol demonstrou apresentar potencial terapêutico como antipsicótico, ansiolítico, antidepressivo e em diversas outras condições. O Δ^9 -tetraidrocanabinol e seus análogos demonstraram efeitos ansiolíticos, na dependência de *cannabis*, bem como adjuvantes no tratamento de esquizofrenia, apesar de ainda carecerem de mais estudos. O rimonabanto demonstrou eficácia no tratamento de sintomas subjetivos e fisiológicos da intoxicação pela *cannabis* e como adjuvante no tratamento do tabagismo. Os potenciais efeitos colaterais, de induzir depressão e ansiedade limitaram o uso clínico deste antagonista CB₁. **Conclusão:** Os canabinoides têm demonstrado que podem ter amplo interesse terapêutico em psiquiatria, porém mais estudos controlados são necessários para confirmar estes achados e determinar a segurança destes compostos.

Descritores: Canabidiol; Tetraidrocanabinol; Canabinoides; Usos terapêuticos; Psiquiatria

Abstract

Objective: To review the main advances related to the potential therapeutic use of cannabinoid compounds in psychiatry. **Method:** A search was performed in the online databases PubMed, SciELO, and Lilacs for studies and literature reviews concerning therapeutic applications of cannabinoids in psychiatry, especially cannabidiol, rimonabant, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, and their analogues. **Results:** Cannabidiol was found to have therapeutic potential with antipsychotic, anxiolytic, and antidepressant properties, in addition to being effective in other conditions. Δ^9 -tetrahydrocannabinol and its analogues were shown to have anxiolytic effects in the treatment of cannabis dependence and to function as an adjuvant in the treatment of schizophrenia, although additional studies are necessary to support this finding. Rimonabant was effective in the treatment of the subjective and physiological symptoms of cannabis intoxication and functioned as an adjuvant in the treatment of tobacco addiction. The potential to induce adverse reactions such as depression and anxiety restrained the clinical use of this CB₁ antagonist. **Conclusion:** Cannabinoids may be of great therapeutic interest to psychiatry; however, further controlled trials are necessary to confirm the existing findings and to establish the safety of such compounds.

Descriptors: Cannabidiol; Tetrahydrocannabinol; Cannabinoids; Therapeutic uses; Psychiatry

Introdução

A planta *Cannabis sativa* vem sendo usada para fins medicinais há milhares de anos, por diferentes povos e em diversas culturas¹, embora hoje se conheçam também seus efeitos adversos. Há indicações do uso da planta na China antes da Era Cristã para tratamento de inúmeras condições médicas como constipação intestinal, dores, malária, expectoração, epilepsia, tuberculose, entre outras². Do mesmo modo, sabe-se que a maconha também vem sendo usada para o alívio de sintomas psiquiátricos há muito

tempo. Na Índia, há descrições de seu uso há mais de 1000 anos antes de Cristo, como hipnótico e tranquilizante no tratamento de ansiedade, mania e histeria³. Também os assírios inalavam a *cannabis* para melhorar sintomas de depressão⁴.

Posteriormente, já no início do século XX, extratos de *cannabis* chegaram a ser comercializados para tratamento de transtornos mentais, principalmente como sedativos e hipnóticos (em insônia, “melancolia”, mania, *delirium tremens*, entre outros)⁴. Entretanto,

Correspondência

José Alexandre S. Crippa
Hospital das Clínicas - Terceiro Andar
Av. Bandeirantes, 3900
14048-900-Ribeirão Preto - SP - Brasil
Tel.: (+55 16) 3602-2201 Fax: (+55 16) 3602-2544
E-mail: jcrippa@fmrp.usp.br

após a terceira década do último século, houve o declínio do uso da droga para fins médicos de modo geral e em psiquiatria, em particular¹. Isto ocorreu por diversos motivos relacionados ao fato de que, na época, os princípios ativos da *cannabis* ainda não haviam sido isolados e os extratos variavam de potência e composição, podendo gerar efeitos inconsistentes e levar a diversos efeitos indesejáveis. Além disso, novas substâncias foram produzidas como hipnóticos e sedativos, tendo como exemplo o hidrato de cloral, barbitúricos e paraldeído⁵. Por fim, as restrições impostas pela posterior determinação do estado ilegal da droga limitaram ainda mais o uso da *cannabis* como medicamento em psiquiatria.

Entretanto, na década de 1960, as estruturas químicas dos principais componentes da *cannabis* foram identificadas pelo grupo do professor Raphael Mechoulam, de Israel⁶. O Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) recebeu inicialmente maior atenção, por ser o componente psicotrópico da planta. Posteriormente, descobriu-se que este composto se liga no sistema nervoso central aos receptores canabinoides (CB₁ e CB₂). Esta descoberta foi seguida do isolamento dos ligantes endógenos 2-arachidonoylglycerol e anandamida. Dessa forma, com o reconhecimento de que este sistema endocanabinoide pode modular diversos processos fisiológicos e, possivelmente, patofisiológicos nos transtornos psiquiátricos⁷, o interesse no uso dos canabinoides nestas condições foi renovado.

Assim, na presente atualização, pretendemos revisar os principais avanços no potencial uso terapêutico de alguns compostos canabinoides em psiquiatria. De modo particular, procuramos dar mais atenção às descobertas mais recentes – do nosso e de outros grupos – de possíveis aplicações do canabinoide não-psicotrópico, o canabidiol (CBD).

Método

Os artigos selecionados para a presente revisão foram identificados por meio de busca eletrônica nos bancos de dado PubMed, Scielo e Lilacs e compostos por estudos e revisões da literatura sobre o uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria, em particular CBD, rimonabanto, Δ^9 -THC e seus análogos. Foram também revisadas as listas de referências dos artigos incluídos e de capítulos de livro. Para os estudos com o CBD, incluímos trabalhos experimentais em humanos e em animais. Procuramos excluir aqueles que utilizaram a *cannabis* fumada pelo fato de não ser possível estabelecer a dose, composição e razão dos diferentes canabinoides, além da ampla variação individual nas diferentes amostras estudadas. Para o rimonabanto, Δ^9 -THC e seus análogos procuramos incluir primariamente estudos clínicos e laboratoriais em humanos e relatos de caso. Não incluímos trabalhos sobre os extratos contendo Δ^9 -THC e CBD (oral, Cannador®; ou spray oromucal, Sativex®), pela dificuldade em estabelecer os efeitos de cada um destes canabinoides isoladamente.

Resultados

1. Canabidiol (CBD)

Desde o início da década de 70 é descrito que outros canabinoides interferem com os efeitos do Δ^9 -THC, particularmente o CBD,

presente em grande quantidade na *Cannabis Sativa* e destituído de efeitos típicos da planta⁸.

Em voluntários saudáveis, o CBD (1mg/kg) administrado por via oral, simultaneamente com uma dose elevada de Δ^9 -THC (0,5mg/kg), atenuou significativamente a ansiedade e os sintomas psicóticos induzidos pelo Δ^9 -THC⁹. Sabe-se que nesta dose e com a administração simultânea o CBD não altera, por interação farmacocinética, os níveis plasmáticos de Δ^9 -THC; assim, estes resultados sugeriram um efeito ansiolítico e/ou antipsicótico próprio do CBD.

1) Efeito ansiolítico

a) Estudos em animais

Os dois estudos iniciais que investigaram um possível efeito ansiolítico do CBD em ratos chegaram a resultados contraditórios. Silveira Filho e Tufik, utilizando o teste de conflito e o da ingestão de alimentos suprimida pela neofobia, não encontraram efeito ansiolítico do CBD com doses acima de 100mg/kg¹⁰. Por outro lado, Zuardi e Karniol mostraram que o CBD (10mg/kg) diminuiu e o Δ^9 -THC (2mg/kg) aumentou a resposta emocional condicionada¹¹.

Posteriormente, diversos outros estudos vieram reforçar a hipótese de um efeito ansiolítico do CBD em vários modelos animais: i) testes de conflito (comportamento de beber suprimido por choque elétrico concomitante) em ratos privados de água^{12,13}; ii) respostas comportamentais e cardiovasculares no paradigma de medo condicionado (choque nas patas) em ratos¹⁴; iii) teste do estresse por imobilização aguda¹⁵; iv) extinção de memória de medo condicionado¹⁶; e v) labirinto em cruz elevada em camundongos¹⁷ e ratos¹⁸⁻²⁰. Estes últimos estudos^{19,20} mostraram uma curva de efeito do CBD em “U” invertido, com aumento na exploração nos braços abertos do labirinto, um efeito típico de drogas ansiolíticas, com doses baixas e volta ao padrão do controle com doses maiores. Esse resultado ajudou a entender a ausência de resposta do CBD no estudo de Silveira Filho e Tufik, que utilizou doses acima de 100mg/kg¹⁰.

O CBD (20mg/kg) também demonstrou ser capaz de reverter a redução de interação social em ratos produzida por baixas doses do Δ^9 -THC²¹. Recentemente, foi demonstrado em camundongos que o uso crônico do CBD também produz ação ansiolítica²².

Os efeitos ansiolíticos do CBD não parecem ser mediados pelos receptores benzodiazepínicos¹³; por outro lado, este canabinoide interage com os receptores 5HT_{1A} e esta interação parece estar envolvida em sua ação ansiolítica^{15,23}.

Assim, o conjunto desses dados em animais sugere que doses baixas do CBD apresentam efeito ansiolítico.

b) Estudo em humanos

A administração aguda de CBD (via oral, inalatória ou endovenosa) ou crônica por via oral em voluntários saudáveis e em diversas outras condições não produziu qualquer efeito adverso significante^{9,24,25}. Assim, confirmando estudos prévios em animais, o CBD mostrou-se um composto seguro para a administração em seres humanos numa ampla faixa de dosagem.

Um possível efeito ansiolítico do CBD foi inicialmente estudado em voluntários saudáveis, submetidos a um procedimento de

simulação do falar em público (SFP). Neste procedimento, pede-se ao sujeito que fale em frente a uma câmera de vídeo, durante alguns minutos, registrando sua ansiedade subjetiva por meio de escalas de autoavaliação, bem como seus concomitantes fisiológicos da ansiedade (frequência cardíaca, pressão arterial, condutância da pele). O SFP tem se mostrado eficaz em induzir ansiedade, que é sensível a compostos ansiogênicos e ansiolíticos²⁶. Os efeitos do CBD (300mg) sobre a SFP foram comparados com os produzidos pelo placebo e por dois ansiolíticos, o diazepam (10mg) e a ipsapirona (5mg), num procedimento duplo cego. Os resultados mostraram que tanto o CBD como os dois ansiolíticos atenuaram a ansiedade induzida pela SFP²⁷.

O teste de SFP tem validade aparente para o transtorno de ansiedade social (TAS), uma vez que o medo de falar em público e seus concomitantes fisiológicos são considerados como aspectos essenciais nesta condição. Com base no fato de não existirem até então pesquisas que procuraram investigar os efeitos ansiolíticos do CBD na ansiedade patológica, investigamos esta questão em pacientes com TAS (n = 24), que foram comparados a um grupo de controles saudáveis submetidos ao teste de SFP. Doze pacientes com TAS receberam CBD (600mg); outros 12, placebo, e o mesmo número de controles saudáveis realizou o teste sem receber nenhuma medicação. O grupo de pacientes com TAS que recebeu CBD, quando comparado com o grupo com TAS que recebeu placebo, apresentou menores níveis de ansiedade nas fases antecipatória e de performance do teste, além de menos sintomas somáticos e menos autoavaliação negativa. O grupo de pacientes com TAS que recebeu CBD não diferiu significativamente dos controles saudáveis nestas medidas avaliadas, ao contrário do que ocorreu com os que receberam placebo.

Em estudo anterior, avaliamos os efeitos do CBD sobre fluxo sanguíneo cerebral regional em voluntários saudáveis por meio da tomografia por emissão de fóton único (SPECT)²⁸. Neste estudo, os sujeitos receberam CBD (400mg) ou placebo em duas sessões experimentais, com intervalo de uma semana, num procedimento cruzado, duplo cego. Em cada sessão experimental, uma hora após receberem o CBD ou placebo, era inserido em uma veia do braço dos voluntários um cateter por onde recebiam o tecnécio marcado para o estudo do SPECT. A ansiedade subjetiva foi medida por escalas de autoavaliação aplicadas antes de receberem as drogas e imediatamente antes da inserção do cateter e da tomografia. Todo o procedimento mostrou-se ansiogênico, o que permitiu evidenciar o efeito ansiolítico do CBD. Os resultados do SPECT evidenciaram um aumento de atividade no giro parahipocampal esquerdo e uma diminuição de atividade no complexo amígdala-hipocampo esquerdo, estendendo-se até o hipotálamo e no córtex cingulado posterior esquerdo. Esse padrão de atividade cerebral induzido pelo CBD é compatível com uma atividade ansiolítica.

Posteriormente, Fusar-Poli et al. usaram ressonância magnética funcional (RMf), que permite a aquisição de maior número de imagens com melhor resolução temporal e espacial, para investigar os correlatos neurais dos efeitos ansiolíticos do CBD em 15 sujeitos saudáveis²⁹. Observou-se que o CBD (600mg) modula os padrões de atividade cerebral enquanto os sujeitos processam estímulos de

reconhecimento de faces intensamente amedrontadoras (*fearful stimuli*), atenuando respostas na amígdala e no cíngulo anterior e posterior. Também verificaram que este padrão de atenuação se correlacionou diretamente com o efeito concomitante do CBD na modulação das respostas de condutância da pele ao estímulo amedrontador. Os mesmos autores demonstraram ainda que o CBD exerce este efeito ansiolítico alterando a conectividade pré-frontal-subcortical via amígdala e cíngulo anterior³⁰.

Mais recentemente, conduzimos o primeiro estudo que procurou investigar os correlatos neurais dos efeitos ansiolíticos do CBD em uma amostra clínica³¹, usando a mesma dose, protocolo e desenho do estudo de SPECT realizado em voluntários saudáveis, descrito anteriormente²⁸. Verificamos que, em relação ao placebo, uma dose oral única de CBD é capaz de reduzir as medidas subjetivas de ansiedade sem aumentar sedação em pacientes com TAS, nunca tratados. Este achado foi associado com redução de atividade no giro parahipocampal, hipocampo e giro temporal esquerdo e aumento de atividade no cíngulo posterior.

O conjunto destes resultados demonstra que os efeitos modulatórios do CBD na ativação de áreas límbicas e paralímbicas são consistentes com o efeito de drogas ansiolíticas em pacientes com transtornos psiquiátricos e em sujeitos saudáveis^{32,33}. Do mesmo modo, estes achados sugerem que o CBD pode ter propriedades ansiolíticas na ansiedade patológica.

2) Efeito antipsicótico

a) Estudos em animais

Como um primeiro passo na investigação de uma possível ação antipsicótica, os efeitos do CBD foram comparados aos do haloperidol, um antipsicótico típico, em modelos animais habitualmente utilizados para investigar efeitos antipsicóticos de novos compostos³⁴. Foi observado em ratos que tanto o CBD (15-60mg/kg) como o haloperidol (0,25-0,5mg/kg) diminuíram, de forma dose-dependente, comportamentos estereotipados induzidos pela apomorfina, tais como cheirar e morder repetitivamente. O haloperidol apresentou efeito no teste da catalepsia (tempo de permanência com as patas dianteiras apoiadas numa barra elevada), o que não ocorreu com o CBD, mesmo em doses muito elevadas (480mg/kg). A indução de catalepsia em roedores por antipsicóticos típicos correlaciona-se fortemente com a propensão dessas drogas de provocarem sintomas tipo Parkinson em pacientes. Uma nova geração de antipsicóticos, os chamados atípicos, tem baixa propensão a apresentar esses sintomas parkinsonianos. O CBD, nestes três testes, apresentou um perfil de efeitos muito semelhante ao antipsicótico atípico padrão, a clozapina.

Em outro experimento, estudaram-se os efeitos do CBD na hiperlocomoção induzida pela anfetamina e ketamina em camundongos³⁵. Neste estudo, os efeitos do CBD foram comparados aos do haloperidol e da clozapina. Verificou-se que o CBD (15-60mg/kg) inibiu a hiperlocomoção induzida pela anfetamina de forma dose-dependente, concordando com os resultados obtidos com a apomorfina³⁴, uma droga agonista de receptores de dopamina. Verificou-se também que o CBD inibiu a hiperlocomoção induzida pela ketamina, o que estende a

observação de um efeito típico de antipsicóticos para um modelo baseado no glutamato. Tanto o haloperidol como a clozapina foram capazes de inibir a hiperlocomoção nos dois modelos, como já era esperado. Entretanto, o CBD e a clozapina não induziram a catalepsia, o que ocorreu com o haloperidol, reforçando a sugestão de o CBD possuir um perfil compatível com um antipsicótico atípico. Estes resultados foram posteriormente apoiados em estudo que apontou para padrões semelhantes de ativação no sistema nervoso central entre o CBD e a clozapina, uma vez que os dois compostos induziram a imunorreatividade Fos no córtex pré-frontal e não no estriato dorsal, enquanto o haloperidol apresentou resultado inverso nas duas áreas³⁶.

b) Estudos em humanos

A utilização de modelos experimentais de psicopatologias em humanos pode fornecer indicações importantes de efeitos terapêuticos de drogas, precedendo os ensaios clínicos com pacientes. Um dos modelos utilizados para avaliar um possível efeito antipsicótico do CBD foi o da inversão da percepção de profundidade binocular (*Binocular depth inversion* - BDI). Neste modelo, o CBD diminuiu o prejuízo no relato de imagens ilusórias produzido pela nabilona, um canabinoide sintético análogo ao Δ^9 -THC, sugerindo um efeito semelhante ao dos antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia³⁷.

Atualmente, o uso de doses subanestésicas de ketamina tem sido proposto como um dos melhores modelos experimentais para reproduzir estados psicóticos em indivíduos saudáveis, pois exerce sua ação funcionando como antagonista de receptores NMDA e, em doses baixas, aumentando a liberação de glutamato, que pode agir em receptores não NMDA. Neste modelo, a droga desencadeia sintomas dissociativos, positivos, negativos e cognitivos semelhantes àqueles característicos da esquizofrenia³⁸. Utilizamos esse modelo de sintomas psicóticos induzidos pela ketamina para comparar os efeitos do CBD (600mg) e placebo em 10 voluntários saudáveis, num procedimento duplo-cego³⁹. Os voluntários foram submetidos a duas sessões experimentais, separadas por menos uma semana, recebendo em cada uma o CBD ou placebo, em ordem randômica. Verificamos que o CBD atenuou as elevações produzidas pela ketamina nos escores totais de uma escala para sintomas dissociativos (*Clinician-Administered Dissociative States Scale* - CADSS) e seus fatores, e que esse efeito foi significativo para o fator despersonalização, o que reforça a hipótese de um efeito antipsicótico do CBD. Do mesmo modo, este possível efeito sobre sintomas dissociativos também levanta a hipótese de um potencial terapêutico em condições como transtorno de estresse pós-traumático, intoxicações pela *cannabis* e em alguns transtornos de personalidade (Tabela 1).

Um recente estudo com RMf conduzido em conjunto com desafio farmacológico com CBD e Δ^9 -THC confirmou a ideia do potencial antipsicótico do CBD⁴⁰. Neste estudo, os autores verificaram que o Δ^9 -THC e o CBD apresentaram efeitos opostos na ativação de diversas áreas cerebrais usando diferentes tarefas. Em um segundo experimento, o pré-tratamento com o CBD foi capaz de prevenir a indução aguda de sintomas psicóticos induzidos pelo Δ^9 -THC⁴⁰. Este resultado é consistente com o

Tabela 1 – Possíveis indicações do canabidiol em psiquiatria

Indicação	Grau de evidência
Psicose	
Esquizofrenia	+++
Associada ao Parkinson	++
Induzida pela cannabis	++
Associada à epilepsia	?
Alto risco para psicose/prodrômicos	?
Ansiedade	
Saudáveis	++
Induzida pela cannabis	++
Transtorno de ansiedade social	++
Transtorno de estresse pós-traumático	?
Transtorno do pânico	?
Transtorno do humor	
Transtorno afetivo (mania)	-
Depressão	+
Síndrome de abstinência	
<i>Cannabis</i>	++
Heroína	+
Tabaco	?
Outras drogas	?
Distúrbios do sono	
Insônia	++

+++ forte evidência (ensaios clínicos controlados em humanos)
 ++ moderada evidência (estudos controlados agudos e/ou ensaios clínicos não controlados em humanos)
 + alguma evidência (estudos em animais)
 - ausência de evidência (estudo em humanos e/ou animais)
 ? racional terapêutico

achado de que os sujeitos usuários de amostras de *cannabis* que contêm mais CBD em adição ao Δ^9 -THC têm menor propensão de apresentar sintomas psicóticos do que aqueles que fumam amostras de *cannabis* sem CBD⁴¹.

Com base nestes estudos anteriores, e considerando as evidências de uma possível disfunção do sistema canabinoide na esquizofrenia⁴² e as suas relações com os prejuízos típicos deste transtorno, investigamos os efeitos do CBD na atenção seletiva e no padrão de responsividade eletrodérmica a estímulos auditivos em pacientes com esquizofrenia⁴³. Vinte e oito pacientes foram avaliados por meio do *Stroop Color Word Test* (SCWT) em duas sessões experimentais, sendo que na primeira não houve administração de drogas e na segunda os pacientes foram divididos em três grupos que receberam dose única de CBD 300mg, CBD 600mg ou placebo. Verificamos que a administração aguda de CBD em dose única não demonstrou ter efeitos benéficos sobre o desempenho de pacientes com esquizofrenia no SCWT, embora estes dados não sejam suficientes para refutar a hipótese de que a administração continuada de CBD possa resultar em melhora no funcionamento cognitivo em esquizofrenia.

A ausência de efeitos tóxicos do CBD e as evidências pré-clínicas, em animais e humanos, de um possível efeito ansiolítico e antipsicótico, tornaram aceitáveis, do ponto de vista ético, os ensaios clínicos, inicialmente, abertos e com número restrito de pacientes submetidos ao tratamento pelo CBD. Em 1995, Zuardi

et al. relataram um estudo de caso com uma paciente do sexo feminino, 19 anos de idade, com diagnóstico de esquizofrenia e que apresentava sérios efeitos colaterais com os antipsicóticos tradicionais⁴⁴. Após internação integral, essa paciente permaneceu quatro dias sem medicação e, em seguida, recebeu o CBD com aumento progressivo da dosagem até 1.500mg/dia, durante quatro semanas. Após esse período, o CBD foi substituído por cápsulas com placebo, por quatro dias e, em seguida, por haloperidol em doses crescentes até 12,5mg/dia. Os sintomas, avaliados por meio da *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), tanto pelo psiquiatra assistente quanto pelo avaliador cego, diminuíram acentuadamente com o tratamento pelo CBD, havendo uma tendência à piora com a suspensão da droga. Com o haloperidol os sintomas voltaram a diminuir, porém não ultrapassando o efeito obtido com o CBD. Como observado anteriormente, o CBD não produziu qualquer efeito adverso – diferentemente do que ocorreu com o uso do haloperidol.

Mais recentemente, ampliamos o uso do CBD em mais três pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, do sexo masculino e idades entre 22 e 23 anos, e que eram refratários ao tratamento com antipsicóticos clássicos^{45,46}. Todos os pacientes foram internados e receberam placebo nos primeiros cinco dias de internação, CBD do 6º ao 35º dias, placebo por mais cinco dias e, finalmente, olanzapina por pelo menos 15 dias. A dose inicial do CBD foi de 40mg/dia e foi aumentada até 1.280mg/dia. Os pacientes foram acompanhados por um psiquiatra assistente, responsável pelo ajuste das doses, e por dois psiquiatras cegos em relação às dosagens que aplicaram a BPRS e uma escala de efeitos adversos. Dois pacientes apresentaram uma discreta melhora com o CBD e o outro não mostrou resposta alguma, sendo que todos tiveram tendência ao agravamento com a suspensão da droga. Apenas um deles apresentou melhor resposta com a olanzapina do que com o CBD. A melhora discreta apresentada por um dos pacientes e a ausência de resposta no outro pode dever-se ao fato desses dois pacientes terem sido considerados resistentes aos antipsicóticos, uma vez que um deles teve uma resposta parcial, apenas com a clozapina, e o outro não respondeu mesmo a este antipsicótico. Nenhum dos pacientes apresentou efeitos adversos durante o uso do CBD.

Um recente ensaio clínico de quatro semanas, exploratório, duplo-cego, controlado, com número adequado de pacientes, confirmou os resultados preliminares das propriedades antipsicóticas do CBD descritos anteriormente⁴⁷. Neste estudo, o CBD foi testado em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizofreniforme (DSM-IV) em episódio agudo e comparado com o antipsicótico amisulprida (antipsicótico atípico com pequena propensão a efeitos adversos do tipo Parkinson). Quarenta e dois pacientes participaram do estudo, sendo que nos dois tratamentos ocorreu redução significativa dos sintomas psicóticos após duas e quatro semanas. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, porém, o CBD significativamente induziu menos efeitos colaterais, como extrapiramidais, aumento da prolactina e ganho de peso.

Os sintomas psicóticos são comuns em pacientes com doença de Parkinson (DP)⁴⁸, sendo que o manejo desta condição é

considerado como um grande desafio para os clínicos. Isto ocorre devido a vários fatores: i) a redução da dose dos antiparkinsonianos geralmente leva a piora dos sintomas motores; ii) o uso adicional dos antipsicóticos convencionais pode piorar ainda mais o quadro motor; iii) a clozapina, o antipsicótico atípico mais efetivo no manejo desta condição, pode causar efeitos colaterais inaceitáveis, especialmente neurológicos e hematológicos⁴⁹. Assim, devido à carência de intervenções farmacêuticas seguras e efetivas para psicose na DP e considerando a relevância de um possível efeito antipsicótico do CBD, recentemente avaliamos pela primeira vez a eficácia, a segurança e a tolerabilidade deste canabinoide em pacientes com DP e psicose⁵⁰.

Em um estudo piloto aberto, testamos a administração de CBD em seis pacientes ambulatoriais com o diagnóstico de DP e com sintomas psicóticos associados por pelo menos três meses. Estes receberam uma dose oral flexível de CBD (começando com 150mg/dia) por quatro semanas, além de suas terapias usuais. Tanto os sintomas psicóticos como motores reduziram significativamente com o tratamento com o CBD e não houve piora dos sintomas cognitivos. Estes resultados preliminares sugerem que o CBD pode ter um efeito benéfico na DP. Ensaio clínico, duplo-cego e controlado por placebo avaliando esta questão atualmente está em andamento.

3) Efeito sedativo e sobre o sono

Um dos primeiros efeitos observados com o CBD foi sua ação sedativa, baseada na observação de que este canabinoide reduzia a ambulação e comportamento operante em ratos^{51,52}. Posteriormente, efeitos indutores e de aumento total do sono em ratos foram descritos⁵³. Em um estudo com humanos voluntários com queixa de insônia, sem outros distúrbios físicos ou psiquiátricos, receberam CBD em três doses (40, 80 e 160mg), placebo e nitrazepam (5mg), durante uma semana, cada tratamento, num procedimento duplo-cego em ordem randomizada. Quando comparado ao placebo, o CBD (160mg) aumentou significativamente o número de voluntários que

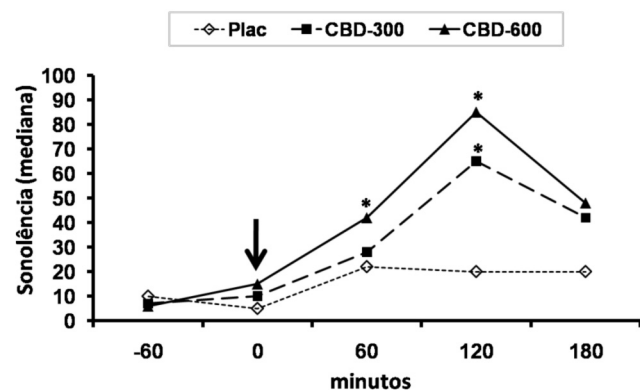


Figura 1 - Mediana dos escores do item "alerta – sonolento" da escala analógica e visual do humor de acordo com a auto-avaliação de 11 voluntários saudáveis, que receberam placebo (Plac.) ou canabidiol (CBD) em duas sessões experimentais, num procedimento duplo-cego e em ordem randômica. O asterisco (*) indica diferenças estatisticamente significantes em relação à medida inicial (Teste de Friedman; $p < 0,05$).

mantiveram o sono por sete ou mais horas⁵⁴. Consistente com este achado, verificamos que vários dos sujeitos incluídos no estudo do CBD em pacientes com DP descrito previamente⁵⁰ relataram melhora da qualidade do sono, o que é considerado um problema comum neste transtorno do movimento⁵⁵.

Efeitos sedativos também foram consistentemente observados em voluntários saudáveis e em pacientes com TAS, com o uso oral de altas doses de CBD (300mg a 600mg)^{28,56,57}. Num estudo realizado em voluntários saudáveis, no período da manhã, após pelo menos seis horas de sono, foi verificado, por meio de escala analógica de autoavaliação, um aumento significativo dos escores de sonolência, com a administração de dose única de 300 e 600mg de CBD, comparado com placebo (Figura 1 – adaptada de Zuairi et al.⁵⁶).

Entretanto, há descrições em animais^{58,59} e em humanos^{57,59} de que o CBD aumenta o alerta e o despertar (*wakefulness*), provavelmente por meio de aumento da liberação de dopamina⁵⁸. Estes achados aparentemente paradoxais em relação ao CBD no sono podem ser explicados pelo fato de estes efeitos – assim como para ansiedade – serem bifásicos, exibindo propriedades de alerta em doses baixas e ações sedativas em doses mais altas^{57,59}.

4) Efeito antidepressivo e estabilizador do humor

Considerando-se que os efeitos ansiolíticos do CBD possam ser mediados pela ativação dos receptores 5-HT_{1A} e que esta modulação poderia induzir efeitos antidepressivos, esta hipótese foi recentemente avaliada por meio do teste do nado forçado em camundongos⁶⁰. Os autores verificaram que, assim como o antidepressivo padrão imipramina (30mg/kg), o CBD (30mg/kg) diminuiu o tempo de imobilidade dos animais submetidos ao teste do nado forçado. Estes efeitos do CBD foram bloqueados pelo tratamento prévio com um antagonista do receptor 5-HT_{1A}, o que sugere, de fato, que este efeito antidepressivo seja mediado pela ativação destes receptores.

Uma vez que o CBD demonstrou apresentar efeitos anticonvulsivantes^{57,61-63}, ansiolíticos⁵⁷, antidepressivos⁶⁰ e antipsicóticos similares aos atípicos⁴⁶, levantou-se a hipótese de que este canabinoide teria um perfil farmacológico similar a drogas estabilizadoras do humor⁶⁴. Desta forma, inicialmente procuramos investigar esta questão em um modelo animal de mania induzida por meio da injeção crônica de D-anfetamina (D-AMPH) na dose de 2mg/kg. Utilizando este modelo, o CBD não foi capaz de reverter ou de prevenir a hiperlocomoção induzida pela D-AMPH. Entretanto, o CBD demonstrou propriedades neuroprotetoras e antioxidantes, pois foi capaz de proteger contra o dano induzido pela D-AMPH e aumentou os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no experimento de reversão⁶⁵.

Em paralelo a este estudo com modelo animal de mania, investigamos diretamente a eficácia do CBD em dois pacientes com transtorno afetivo bipolar (TAB) que apresentavam episódio de mania aguda⁶⁶. Ambos receberam placebo pelos primeiros cinco dias de internação, CBD do 6º ao 30º dia, com dose inicial de 600mg, alcançando 1.200mg/dia. O primeiro paciente recebeu, entre o 6º e o 20º dia, olanzapina adjuvante na dose de 10-15mg/

dia. No 31º dia, o tratamento com CBD foi descontinuado e trocado por placebo por mais cinco dias. Ela melhorou apenas no período no qual estava usando CBD com o olanzapina, mas não demonstrou melhora adicional durante monoterapia com CBD. O segundo paciente não apresentou nenhuma melhora dos sintomas maníacos com nenhuma dose do CBD durante o estudo. Este achado, somado ao resultado negativo verificado no modelo animal de mania, sugere que o CBD não seja efetivo para o tratamento de episódio maníaco no TAB.

5) Síndrome de abstinência de *cannabis*

Dentre os diversos sintomas presentes na síndrome de abstinência de maconha em usuários crônicos, ansiedade e insônia constituem as principais manifestações, cujo início tipicamente ocorre entre o segundo e o sexto dia. A magnitude e o tempo de curso destes efeitos parecem ser comparáveis aos do tabaco e à síndrome de abstinência induzida por outras drogas, o que comumente contribui para o desenvolvimento de dependência e dificuldade na interrupção do uso⁶⁷.

Sabe-se que o uso de *cannabis* no mundo ultrapassa 160 milhões de pessoas e a quantidade de indivíduos que preenchem os critérios para dependência desta droga ultrapassa o número de dependentes para qualquer outra droga ilícita. Apesar disso, considera-se que atualmente ainda não exista nenhuma terapêutica farmacológica aceitável para o tratamento dos transtornos relacionados ao uso da *cannabis*⁶⁸.

Recente estudo em ratos demonstrou que o CBD inibe o comportamento de busca de heroína induzida por estímulo condicionado e normalizou os distúrbios neuronais mesolímbicos associados⁶⁹. Assim, com base nestes achados associados às propriedades previamente descritas do CBD na ansiedade e sono, recentemente investigamos os efeitos deste canabinoide em uma paciente com dependência de *cannabis* e com história de episódios de síndrome de abstinência desta droga.

A paciente de 19 anos apresentava história de uso pesado e continuado de *cannabis* (quatro a oito cigarros ao dia) desde os 13 anos de idade. Negava uso concomitante ou dependência de qualquer outra droga e gastava praticamente todo salário, dependendo enorme tempo e esforço para comprar maconha. Queixava-se de problemas de memória, concentração e atenção que a atrapalhavam nos estudos e no desempenho no trabalho. Ela havia tentado parar de usar a droga por pelo menos quatro vezes, sendo que sempre em torno do quarto ao sexto dia após a interrupção apresentava dificuldade para dormir, ansiedade, perda total do apetite, inquietação, cefaléia, irritabilidade, pesadelos, sudorese, entre outros. A volta do uso da maconha levava a melhora imediata dos sintomas.

A paciente foi internada e recebeu no primeiro dia 300mg de CBD; do segundo ao 10º dia, 600mg/dia, dividido em duas tomadas; e no 11º dia, novamente 300mg. Não recebeu nenhuma medicação no 12º dia, recebendo alta logo após. Os níveis séricos das enzimas hepáticas e níveis plasmáticos de CBD e Δ⁹-THC foram monitorados diariamente. Com o uso do CBD, a paciente não referiu nenhum sintoma de abstinência de maconha

em qualquer um dos itens avaliados por meio da *Marijuana Withdrawal Symptom Checklist* e do *Withdrawal Discomfort Score*⁷⁰, nem sintomas de ansiedade ou dissociativos avaliados pela *Hamilton Anxiety Scale* (HAMA) e CADSS.

As possíveis indicações do CBD em psiquiatria e grau de evidência atual são apresentadas na Tabela 1.

2. Δ^9 -THC e seus análogos

Consistente com os antigos relatos descritos anteriormente, uma das hipóteses mais comuns e controversas é a de que sujeitos com altos níveis de ansiedade e pacientes com transtornos de ansiedade usam *cannabis* como uma forma de “automedicação”. Assim, apoiando esta hipótese, muitos sujeitos relatam que usam esta droga para relaxar e como uma forma de diminuir a ansiedade⁷¹. Esta hipótese foi parcialmente apoiada nos resultados de um estudo duplo-cego com a nabilona (3mg/dia), no qual pacientes com transtornos de ansiedade reduziram os sintomas após 28 dias de tratamento⁷². Em outro estudo cruzado controlado por placebo, Ilaria et al. também verificaram que o uso da nabilone (2-5mg/dia) reduzia sintomas de pacientes com transtornos de ansiedade⁷³.

O mesmo tem sido descrito em relação à depressão, uma vez que o Δ^9 -THC pode induzir euforia em certas doses⁷⁴. Em pacientes com esclerose múltipla, este canabinoide demonstrou melhora do humor, provavelmente pela melhora da sensação dolorosa que geralmente é acompanhada de sintomas depressivos⁷⁵. Em contraste com as observações acima, em sujeitos vulneráveis a doses habituais tem sido relatado que o uso de altas doses de maconha pode provocar uma forma aguda e temporária de ansiedade induzida, muitas vezes parecendo um ataque de pânico. Isto tem sido consistentemente bem descrito em estudos experimentais em humanos e em vários relatos de casos⁷⁶. Assim como para a maioria dos canabinoides, estes achados paradoxais em relação ao Δ^9 -THC poderiam ser explicados pela observação de que os seus efeitos sobre a ansiedade e o humor parecem ser dose-dependentes, com baixas a moderadas doses demonstrando propriedades ansiolíticas e euforizantes e doses mais altas sendo ansiogênicas. Além disto, os diversos canabinoides (como visto previamente com o CBD) parecem apresentar individualmente propriedades distintas.

Um recente estudo testou os efeitos do Δ^9 -THC em pacientes com esquizofrenia. Reconhecendo que agonistas canabinoides podem piorar sintomas psicóticos⁷⁷, por questões éticas, os pacientes incluídos tinham história de autorrelato de benefícios com o uso de *cannabis*. Igualmente, estes foram considerados como casos graves e refratários aos tratamentos disponíveis (inclusive clozapina), o que poderia tornar os supostos efeitos benéficos superiores aos eventuais riscos⁷⁸. Os autores verificaram que o uso oral de dronabinol (derivado sintético do Δ^9 -THC) na dose de 5-20mg/dia (três a oito semanas), em conjunto aos antipsicóticos que os pacientes estavam em uso, levou à melhora clinicamente significativa de sintomas de esquizofrenia em quatro de seis sujeitos avaliados. Em três dos quatro pacientes que responderam, os autores consideraram que a melhora foi decorrente da redução do conjunto de sintomas psicóticos e não apenas um efeito calmante

inespecífico. Assim, os resultados desta série de casos sugerem que agonistas CB₁ podem causar efeitos opostos sobre sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia, o que também parece ser verdadeiro para ansiedade, depressão e em outras condições⁷⁶. Isto pode ser dependente da dose do canabinoide e de fatores genéticos e individuais que atualmente ainda não são bem entendidos.

A terapêutica farmacológica para dependência de drogas pode ajudar no tratamento de diversas maneiras⁶⁷. Uma abordagem é identificar medicamentos que possam atenuar sintomas de abstinência, como substâncias agonistas/substitutas (por exemplo, adesivos de nicotina para dependência de tabaco e metadona para dependência de opiáceos). Assim, o dronabinol foi testado na dependência de *cannabis*. Hart et al.⁷⁹ verificaram que, quando comparado ao placebo, o dronabinol, nas doses de 10 e 20mg, quatro vezes/dia, diminuiu alguns dos efeitos subjetivos da *cannabis* em usuários pesados da droga, apesar de não ter tido impacto na autoadministração, provavelmente devido a problemas no desenho e na composição da amostra estudada⁸⁰. Em estudo posterior, Haney et al.⁸¹ compararam o dronabinol (10mg, cinco vezes/dia) ao placebo em usuários pesados de *cannabis* com história de sintomas de abstinência a esta droga. Os autores verificaram que o dronabinol foi efetivo na redução de sintomas de abstinência e não produziu efeitos subjetivos. Estudos posteriores confirmaram estes achados, com doses baixas (10mg, três vezes/dia), altas (30mg, três vezes/dia), e em pacientes que buscaram tratamento para dependência de *cannabis*⁸⁰. Outros estudos confirmaram estes achados⁶⁷.

O Δ^9 -THC foi proposto, também, como hipnótico⁸² e, recentemente, um análogo, o nabilone (0,5 e 1 mg), administrado antes de deitar a pacientes com fibromialgia, mostrou-se efetivo em melhorar a qualidade de sono, avaliada por escalas de autoavaliação⁸³.

Apesar de alguns pacientes relatarem que o uso da planta *cannabis* alivia sintomas de mania e/ou depressão⁸⁴, transtorno de déficit de atenção, transtorno obsessivo-compulsivo, ensaios clínicos controlados com Δ^9 -THC e seus análogos não foram realizados.

3. Rimonabanto (SR141716)

O rimonabanto (Sanofi-Aventis®), um antagonista/agonista inverso do receptor canabinoide CB₁, foi comercializado em diversos países como uma medicação para o tratamento de obesidade. A indução de graves efeitos adversos, especialmente ansiedade e depressão, com casos de suicídio induzidos pelo uso da droga, levou à sua completa remoção do mercado e interrupção de qualquer ensaio clínico⁸⁵. Entretanto, antes do fim de sua comercialização, este medicamento foi testado em algumas condições psiquiátricas com resultados promissores.

É reconhecido que atualmente existem poucas opções farmacológicas para o manejo dos efeitos fisiológicos e psiquiátricos relacionadas à intoxicação aguda à *cannabis*⁶⁵. Nesse sentido, o rimonabanto em doses escalonadas (1, 3, 10, 30, 90mg) foi testado em três estudos conduzidos por Huestis et al.⁸⁶⁻⁸⁸. Esta droga foi

capaz de reduzir os efeitos fisiológicos e subjetivos psicológicos de intoxicação de modo dose-dependente administrada duas horas antes de fumar um cigarro ativo (2,64% THC) de maconha. Este efeito ocorreu independentemente de interações farmacocinéticas, o que sugere uma ação específica deste composto. Assim, embora nesses estudos o rimonabanto tenha sido usado no pré-tratamento, é possível que drogas que bloqueiam o receptor CB_1 possam ser usadas para controlar os sintomas fisiológicos e subjetivos comumente observados na intoxicação à *cannabis*.

Estudos em animais demonstraram que o antagonismo do receptor CB_1 pode reduzir comportamentos de recompensa/reforço de várias drogas de abuso, incluindo heroína⁸⁹, cocaína⁹⁰, álcool⁹¹ e nicotina⁹². Considerando esses estudos pré-clínicos e o fato de que a taxa de sucesso na interrupção do tabagismo pode ser aumentada com o controle do aumento peso, o uso do rimonabanto (20mg/dia) associado a adesivo de nicotina foi testado para interrupção do tabagismo⁹³. Os autores verificaram que a associação de adesivo de nicotina ao rimonabanto aumentou as taxas de interrupção de tabagismo quando comparado com rimonabanto isoladamente. Ambos os grupos tiveram pouco ganho de peso e baixas taxas de descontinuação devido a efeitos colaterais psiquiátricos, porém, o desenho do estudo foi muito criticado por não permitir conclusões definitivas sobre a eficácia do rimonabanto no tabagismo⁹⁴.

Considerando estudos prévios em animais⁹⁵ e que na referida hipótese canabinoide da esquizofrenia⁹⁴² supõe-se ocorrer uma hiperatividade do sistema endocanabinoide, o rimonabanto foi testado neste transtorno em um estudo duplo-cego, controlado⁹⁶. Após um período de dois a 10 dias de descontinuação, os pacientes receberam 20mg/dia de rimonabanto, haloperidol (10mg/dia) ou outras drogas experimentais por um período de seis semanas. Ao contrário do que era esperado, o uso do rimonabanto não demonstrou melhora dos sintomas nos pacientes, o que pode ter sido devido à dose e tempo de uso inadequado ou, de fato, à ausência de atividade clínica com este mecanismo de ação.

Conclusão

Os dados apresentados na presente revisão demonstram que os canabinoides podem, no futuro, ser uma importante opção terapêutica no tratamento de transtornos e sintomas psiquiátricos. Pela ausência de efeitos psicoativos e na cognição, segurança, boa tolerabilidade, ensaios clínicos com resultados positivos e o amplo espectro de ações farmacológicas, o CBD parece ser o canabinoide isoladamente mais próximo de ter seus achados iniciais translacionados para a prática clínica. De modo particular, os resultados do CBD como antipsicótico e ansiolítico parecem estar bem estabelecidos. Entretanto, estudos de longo prazo, duplo-cegos, controlados por placebo, em amostras com número adequado de pacientes nos diferentes transtornos psicóticos e de ansiedade ainda são necessários e oportunos. Igualmente, devido ao fato de as ações do CBD serem bifásicas, a determinação da adequada faixa terapêutica para cada transtorno ainda é um desafio. Paralelamente, mais pesquisas buscando determinar os

precisos mecanismos de ação do CBD nas diferentes condições neuropsiquiátricas são desejáveis.

Os achados de redução dos efeitos subjetivos e fisiológicos da intoxicação aguda da *cannabis* pelo rimonabanto demonstram que este composto poderia ter sido uma excelente opção terapêutica para esta condição, não tão incomum em emergência psiquiátrica. Além disso, os resultados confirmam o papel dos receptores CB_1 na mediação dos efeitos da *cannabis*, o que é consistente com os relatos prévios em estudos animais. Entretanto, o seu importante efeito colateral de induzir estados depressivos⁸³ determinou o abandono desta droga e interrompeu perspectivas potenciais do rimonabanto no auxílio para interrupção do tabagismo e em outras condições.

Em relação ao Δ^9 -THC e seus análogos, há muito tempo tem sido relatado que estes compostos apresentam efeitos sedativos e hipnóticos em várias condições clínicas, como esclerose múltipla. Uma das indicações mais promissoras destes compostos parece ser para o tratamento da síndrome de abstinência à *cannabis*^{67,97}. Apesar das descrições de efeitos benéficos do Δ^9 -THC e de seus análogos para aliviar sintomas psicóticos e de humor⁹⁸, é prudente desencorajar o uso destes canabinoides nessas condições. Além dos efeitos psicotrópicos, a possibilidade de exacerbar sintomas, o potencial de dependência, ações bifásicas (efeitos diversos dependendo da doses) e bidirecionais (efeitos agudos opostos em diferentes indivíduos) independente do transtorno limitam a aplicação terapêutica destes canabinoides nesta área. Uma alternativa poderia ser a cautelosa exploração dos efeitos benéficos da mistura de Δ^9 -THC e CBD, que já é usada em alguns transtornos neurológicos. Igualmente, outros fitocannabinoides ainda pouco explorados (canabigerol, CBG; canabicrome, CBC; delta-9-tetrahydrocannabinol, Δ^9 -THCV; canabidivarina, CBDV; ácido tetrahydrocannabinólico, Δ^9 -THCA; ácido canabidiólico, CBDA) podem ser de particular interesse⁵⁹.

Em conclusão, pode-se afirmar que o sistema canabinoide é um alvo promissor para novas intervenções terapêuticas em psiquiatria⁹⁹. Assim, os canabinoides podem ter amplo uso nesta área, porém, estudos futuros controlados ainda são necessários para confirmar estes achados e determinar a segurança destes compostos.

Financiamento e conflito de interesse

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa ¹	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada ²	Honorários de palestrantes	Participação acionária	Consultor/ conselho consultivo	Outro ³
Antonio Waldo Zuardi	FMRP-USP	CNPq CAPES FAPESP	-	-	-	-	THC-Pharm
José A. S. Crippa	FMRP-USP	CNPq CAPES FAPESP	-	-	-	-	THC-Pharm Elli-Lilly AstraZeneca
Jaime E. C. Hallak	FMRP-USP	CNPq CAPES FAPESP	-	-	-	-	Novartis AstraZeneca THC-Pharm

* Modesto

** Significativa

*** Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: FMRP-USP = Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; CAPES = Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; FAPESP = Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

Mais informações consultar as instruções aos autores

Referências

- Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):153-7.
- Adams R, Hunt M, Clark JH. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marijuana extract of Minnesota wild hemp. *J Am Chem Soc.* 1940;62:196-200.
- Mechoulam R, Shani A, Edery H, Grunfeld Y. Chemical basis of hashish activity. *Science.* 1970;169(945):611-2.
- Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* 2006;66(2):234-46.
- Martin BR, Mechoulam R, Razdan RK. Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. *Life Sci.* 1999; 65(6-7):573-95.
- Mechoulam R. Endocannabinoids and psychiatric disorders – the road ahead. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32(Suppl 1):S5-6.
- Leweke FM, Koethe D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addict Biol.* 2008;13(2):264-75.
- Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol.* 1974;28(1):172-7.
- Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by Δ9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1982;76(3):245-50.
- Silveira Filho NG, Tufik S. Comparative effects between cannabidiol and diazepam on neophobia, food intake and conflict behavior. *Res Commun Psychol Psychiatry Behav.* 1981;6:25-6.
- Zuardi AW, Karniol IG. Changes in the conditioned emotional response of rats induced by Δ9-THC, CBD and mixture of the two cannabinoids. *Arq Biol Tecnol.* 1983;26:391-7.
- Musty RE, Conti LH, Mechoulam R. Anxiolytic properties of cannabidiol. In: Harvey DJ, editor. *Marihuana '84. Proceedings of the Oxford Symposium on Cannabis.* Oxford: IRL Press Limited; 1984. p.713-9.
- Moreira FA, Aguiar DC, Guimarães FS. Anxiolytic-like effect of cannabidiol in the rat Vogel conflict test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(8):1466-71.
- Resstel LB, Joca SR, Moreira FA, Corrêa FM, Guimarães FS. Effects of cannabidiol and diazepam on behavioral and cardiovascular responses induced by contextual conditioned fear in rats. *Behav Brain Res.* 2006;172(2):294-8.
- Resstel LB, Tavares RF, Lisboa SF, Joca SR, Corrêa FM, Guimarães FS. 5-HT1A receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *Br J Pharmacol.* 2009;156(1):181-8.
- Bitencourt RM, Pamplona FA, Takahashi RN. Facilitation of contextual fear memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(12):849-59.
- Onaivi ES, Green MR, Martin BR. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990;253(3):1002-9.
- Campos AC, Guimarães FS. 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.* 2009;33(8):1517-21.
- Moreira FA, Campos AC, Guimarães FS. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;199(2):223-30.
- Guimarães FS, Chiaretti TM, Graeff FG, Zuardi AW. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology (Berl).* 1990;100(4):558-9.
- Malone DT, Jongejan D, Taylor DA. Cannabidiol reverses the reduction in social interaction produced by low dose Delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009;93(2):91-6.
- Long LE, Chesworth R, Huang XF, McGregor IS, Arnold JC, Karl T. A behavioural comparison of acute and chronic Delta9tetrahydrocannabinol and cannabidiol in C57BL/6JArc mice. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;29:1-16.
- Campos AC, Guimarães FS. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;199(2):223-30.
- Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, Sanvito WL, Lander N, Mechoulam R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology.* 1980;21(3):175-85.
- Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Ster L, Sandyr R, Kennedy K, Schram K. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;40(3):701-8.
- Hallak JE, Crippa JA, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Kapczinski F. National Science and Technology Institute for Translational Medicine (INCT-TM): advancing the field of translational medicine and mental health. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32(1):85-90.
- Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacology.* 1993;7:82-8.
- Crippa JA, Zuardi AW, Garrido GE, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, Azevedo-Marques PM, Hallak JE, McGuire PK, Filho Busatto G. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(2):417-26.
- Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, Seal M, Surguladze SA, O'Carroll C, Atakan Z, Zuardi AW, McGuire

- PK. Distinct effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(1):95-105.
30. Fusar-Poli P, Allen P, Bhattacharyya S, Crippa JA, Mechelli A, Borgwardt S, Martin-Santos R, Seal ML, O'Carroll C, Atakan Z, Zuardi AW, McGuire P. Modulation of effective connectivity during emotional processing by Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;24:1-12.
 31. Crippa JA, Derenusson G, Zuardi AW, Wichert-Ana L, Duran F, Ferrari TB, Martin-Santos R, McGuire PK, Busatto GF, Hallak JE. The effect of cannabidiol (CBD), a cannabis sativa constituent, on neural correlates of anxiety: a regional cerebral blood flow study. *Schizophrenia Bulletin*; 12th International Congress on Schizophrenia Research; San Diego, Mar 28-Apr 01, 2009;35(Suppl 1):197-198.
 32. Trzesniak C, Araújo D, Crippa JA. Magnetic resonance spectroscopy in anxiety disorders. *Acta Neuropsychiatrica*. 2008;20(2):56-71.
 33. Ferrari MC, Busatto GF, McGuire PK, Crippa JA. Structural magnetic resonance imaging in anxiety disorders: an update of research findings. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(3):251-64.
 34. Zuardi AW, Rodrigues JA, Cunha JM. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;104(2):260-4.
 35. Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. *Eur J Pharmacol*. 2005;512(2-3):199-205.
 36. Guimarães VM, Zuardi AW, Del Bel EA, Guimarães FS. Cannabidiol increases Fos expression in the nucleus accumbens but not in the dorsal striatum. *Life Sci*. 2004;75(5):633-8.
 37. Leweke FM, Schneider U, Radwan M, Schmidt E, Emrich M. Different effects of nabilone and cannabidiol on binocular depth inversion in man. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000;66(1):175-81.
 38. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(3):199-214.
 39. Bosi DC, Hallak JE, Dursun SM, Deakin JF, Zuardi AW. Effects of cannabidiol on (s)-ketamine-induced psychopathology in healthy volunteers. *J Psychopharmacology*. 2003;17:A55.
 40. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C, O'Carroll CM, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK. Opposite effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(3):764-74.
 41. Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenialike symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry*. 2008;192(4):306-7.
 42. Müller-Vahl KR, Emrich HM. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(7):1037-48.
 43. Hallak JE, Machado-de-Sousa JB, Crippa JA, Sanches RF, Trzesniak C, Chaves C, Bernardo SA, Regalo SC, Zuardi AW. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32(1):56-61.
 44. Zuardi AW, Morais SL, Guimarães FS, Mechoulam R. Anti-psychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(10):485-6.
 45. Zuardi AW, Hallak JE, Dursun SM, Morais SL, Sanches RF, Musty RE, Crippa JA. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2006;20(5):683-6.
 46. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(4):421-9.
 47. Leweke FM, Koethe D, Gerth CW, Nolden BM, Schreiber D, Häsnel A, Neatby MA, Juelicher A, Hellmich M, Klosterkötter J. Cannabidiol as an antipsychotic. A double-blind, controlled clinical trial on cannabidiol vs. amisulpride in acute schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2007;22:S14.02
 48. Naimark D, Jackson E, Rockwell E, Jeste DV. Psychotic symptoms in Parkinson's disease patients with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(3):296-9.
 49. Thanvi BR, Lo TC, Harsh DP. Psychosis in Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2005;81(960):644-6.
 50. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, Dursun SM, Tumas V. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. 2009;23(8):979-83.
 51. Karniol IG, Carlini EA. Pharmacological interaction between cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacologia*. 1973;33(1):53-70.
 52. Davis WM, Borgen LA. Effects of cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol on operant behavior. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1974;9(3):453-62.
 53. Monti JM. Hypnoticlike effects of cannabidiol in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1977;55(3):263-5.
 54. Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(8-9 Suppl):417S-27S.
 55. Chagas MH, Tumas V, Loureiro SR, Hallak JE, Trzesniak C, de Sousa JP, Rodrigues GG, Santos Filho A, Crippa JA. Validity of a Brazilian version of the Zung self-rating depression scale for screening of depression in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(1):42-5.
 56. Zuardi AW, Guimarães FS, Moreira AC. Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. *Braz J Med Biol Res*. 1993;26(2):213-7.
 57. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(3):271-80.
 58. Murillo-Rodríguez E, Millán-Aldaco D, Palomero-Rivero M, Mechoulam R, Drucker-Colín R. Cannabidiol, a constituent of Cannabis sativa, modulates sleep in rats. *FEBS Lett*. 2006;580(18):4337-45.
 59. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(10):515-27.
 60. Zanelati TV, Biojone C, Moreira FA, Guimarães FS, Joca SR. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. *Br J Pharmacol*. 2010;159(1):122-8.
 61. Carlini EA, Leite JR, Tanhauser M, Berardi AC. Cannabidiol and cannabis sativa extract protect mice and rats against convulsive agents. *J Pharm Pharmacol*. 1973;25(8):664-5.
 62. Izquierdo I, Orsingher OA, Berardi AC. Effect of cannabidiol and other Cannabis sativa compounds on hippocampal seizures discharges. *Psychopharmacologia*. 1973;28(1):95-102.
 63. Turkani SA, Cely W, Olsen DM, Karler R. Anticonvulsant properties of cannabidiol. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1974;8(2):231-46.
 64. Ashton CH, Moore PB, Gallagher P, Young AH. Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. *J Psychopharmacol*. 2005;19(3):293-300.
 65. Valvassori SS, Elias G, de Souza B, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Kapczinski F, Trzesniak C, Tumas V, Dursun S, Chagas MH, Hallak JE, Zuardi AW, Quevedo J, Crippa JA. Effects of cannabidiol on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J Psychopharmacol*. In press 2009.
 66. Zuardi A, Crippa J, Dursun S, Morais S, Vilela J, Sanches R, Hallak J. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol*. 2010;24(1):135-7.
 67. Budney AJ, Vandrey RG, Stanger C. Pharmacological and Psychosocial Interventions for Cannabis Use Disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. In press 2010.
 68. Vandrey R, Haney M. Pharmacotherapy for cannabis dependence: how close are we? *CNS Drugs*. 2009;23(7):543-53.
 69. Ren Y, Whittard J, Higuera-Matas A, Morris CV, Hurd YL. Cannabidiol, a nonpsychotropic component of cannabis, inhibits cue-induced heroin seeking and normalizes discrete mesolimbic neuronal disturbances. *J Neurosci*. 2009; 29(47):14764-9.
 70. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Novy PL. Marijuana abstinence effects in marijuana smokers maintained in their home environment. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(10):917-24.
 71. Boys A, Marsden J, Griffiths P, Fountain J, Stillwell G, Strang J. Substance use among young people: the relationship between perceived functions and intentions. *Addiction*. 1999;94(7):1043-50.
 72. Fabre LF, McLendon D. The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(8-9 Suppl):377S-382S.
 73. Ilaria RL, Thornby JJ, Fann WE. Nabilone, a cannabinol derivative, in the treatment of anxiety neurosis. *Curr Ther Res*. 1981;29:943-9.
 74. Ilan AB, Gevins A, Coleman M, Elshohly MA, de Wit H. Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behav Pharmacol*. 2005;16(5-6):487-96.

75. Svendsen KB, Troels SJ, Fleming WB. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 2004;329(7460):253-7.
76. Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, Fusar-Poli P. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(7):515-23.
77. Sewell RA, Skosnik PD, Garcia-Sosa I, Ranganathan M, D'Souza DC. Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32(Suppl I):S15-30.
78. Schwarcz G, Karajgi B, McCarthy R. Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(3):255-8.
79. Hart CL, Haney M, Ward AS, Fischman MW, Foltin RW. Effects of oral THC maintenance on smoked marijuana self-administration. *Drug Alcohol Depend*. 2002;67(3):301-9.
80. Levin FR, Kleber HD. Use of dronabinol for cannabis dependence: two case reports and review. *Am J Addict*. 2008;17(2):161-4.
81. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubaran C, Foltin RW. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(1):158-70.
82. Cousens K, DiMascio A. (-) Delta 9 THC as an hypnotic. An experimental study of three dose levels. *Psychopharmacologia*. 1973;33(4):355-64.
83. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2010;110(2):604-10.
84. Grinspoon L, Bakalar JB. The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research. *J Psychoactive Drugs*. 1998;30(2):171-7.
85. Moreira FA, Crippa JA. The psychiatric side-effects of rimonabant. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31(2):145-53.
86. Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, Frank RA. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(4):322-8.
87. Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, Huestis MA. The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant attenuates the hypotensive effect of smoked marijuana in male smokers. *Am Heart J*. 2006;151(3):754.e1-754.e5.
88. Huestis MA, Boyd SJ, Heishman SJ, Preston KL, Bonnet D, Le Fur G, Gorelick DA. Single and multiple doses of rimonabant antagonize acute effects of smoked cannabis in male cannabis users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;194(4):505-15.
89. Navarro M, Carrera MR, Fratta W, Valverde O, Cossu G, Fattore L, Chowen JA, Gomez R, del Arco I, Villanua MA, Maldonado R, Koob GF, Rodriguez de Fonseca F. Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration. *J Neurosci*. 2001;21(14):5344-50.
90. De Vries TJ, Shaham Y, Homberg JR, Crombag H, Schuurman K, Dieben J, Vanderschuren LJ, Schoffelmeer AN. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nat Med*. 2001;7(10):1151-4.
91. Colombo G, Vacca G, Serra S, Carai MA, Gessa GL. Suppressing effect of the cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR 141716, on alcohol's motivational properties in alcohol-preferring rats. *Eur J Pharmacol*. 2004;498(1-3):119-23.
92. Cohen C, Perrault G, Voltz C, Steinberg R, Soubrié P. SR141716, a central cannabinoid (CB1) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol*. 2002;13(5-6):451-63.
93. Rigotti NA, Gonzales D, Dale LC, Lawrence D, Chang Y; CIRRU Study Group. A randomized controlled trial of adding the nicotine patch to rimonabant for smoking cessation: efficacy, safety and weight gain. *Addiction*. 2009;104(2):266-76.
94. Stapleton JA. Trial comes too late as psychiatric side effects end hope for rimonabant. *Addiction*. 2009;104(2):277-8.
95. Poncet M, Barnouin MC, Brelière JC, Le Fur G, Soubrié P. Blockade of cannabinoid (CB1) receptors by 141716 selectively antagonizes drug-induced reinstatement of exploratory behaviour in gerbils. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;144(2):144-50.
96. Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D, Rein W; Meta-Trial Study Group. Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):975-84.
97. Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Moore BA, Bahrenburg B. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. *Drug Alcohol Depend*. 2007;86(1):22-9.
98. Gruber AJ, Pope HG, Brown ME. Do patients use marijuana as an antidepressant? *Depression*. 1996;4:77-80.
99. Bhattacharyya S, Crippa JA, Martín-Santos R, Winton-Brown T, Fusar-Poli P. Imaging the neural effects of cannabinoids: current status and future opportunities for psychopharmacology. *Curr Pharm Des*. 2009;15(22):2603-14.