Rev Bras Psiquiatr. 2012;34(Supl1):S104-S117



Revista Brasileira de Psiquiatria
RBPPsychiatry
Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association
Volume 34 • Supplement 1 • June/2012



ARTIGO

Canabidiol, um componente da *Cannabis sativa*, como um ansiolítico

Alexandre Rafael de Mello Schier,[1] Natalia Pinho de Oliveira Ribeiro,[1] Adriana Cardoso de Oliveira e Silva,[1,2,4] Jaime Eduardo Cecílio Hallak,[3,4] José Alexandre S. Crippa,[3,4] Antonio E. Nardi,[1,4] Antonio Waldo Zuardi[3,4]

[1] Laboratório de Pânico e Respiração, Instituto de Psiquiatria (IPUB), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brasil
[2] Universidade Federal Fluminense, Brasil
[3] Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil
[4] Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), Brasil

Recebido em 3 de março de 2011; aceito em 18 de dezembro de 2011

DESCRITORES:
Canabidiol;
Cannabis sativa;
Ansiolíticos;
Transtornos de ansiedade.

Resumo
Objetivos: Revisar e descrever os estudos do constituinte não psicotomimético da *Cannabis sativa*, o canabidiol (CBD), como ansiolítico e discutir seus possíveis mecanismos de ação. *Método*: Os artigos selecionados para a presente revisão foram identificados por meio de busca eletrônica em inglês, português e espanhol nos bancos de dados ISI Web of Knowledge, SciELO, PubMed e PsycINFO e combinando os termos "canabidiol e ansiolíticos", "canabidiol e semelhante ao ansiolítico" e "canabidiol e ansiedade". Foram também revisadas as listas de referências dos artigos incluídos, de revisões da literatura e de capítulos de livro. Incluímos trabalhos experimentais em humanos e em animais, sem limite de tempo. *Resultados*: Estudos com modelos animais de ansiedade e envolvendo voluntários saudáveis sugerem claramente que o CBD possui efeitos ansiolíticos. Além disso, o CBD mostrou-se capaz de reduzir a ansiedade em pacientes com transtorno de ansiedade social. *Conclusão*: Futuros ensaios clínicos com pacientes portadores de diferentes transtornos de ansiedade, em especial pacientes com transtorno do pânico, obsessivo-compulsivo, ansiedade social e estresse pós-traumático, são oportunos. Além disso, ainda é necessário determinar a adequada faixa terapêutica do CBD e os exatos mecanismos envolvidos nessa ação ansiolítica.

Correspondência para: Alexandre Rafael de Mello Schier; E-mail: alexschier@hotmail.com

1516-4446 - ©2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Cannabis sativa é a droga de abuso mais utilizada em todo o mundo, e cerca de 20% da população mundial de jovens a usam de forma abusiva e regular.[1] O principal componente psicoativo da planta é o delta-9-tetrahidrocanabinol (Δ9-THC), uma das substâncias responsáveis pelos efeitos psicoativos da maconha.[2-4]

O canabidiol (CBD) é outro composto abundante na *Cannabis sativa*, constituindo cerca de 40% das substâncias ativas da planta.[5] Os efeitos farmacológicos do CBD são diferentes e muitas vezes opostos aos do Δ9-THC.[6] O número de publicações sobre o CDB aumentou consideravelmente nos últimos anos e sustenta a ideia de que o CBD possui uma gama de possíveis efeitos terapêuticos; entre essas possibilidades, as propriedades ansiolíticas e antipsicóticas se destacam.[7-10] Os efeitos ansiolíticos do CBD são, aparentemente, semelhantes àqueles dos medicamentos aprovados para tratar a ansiedade,[11] embora suas doses efetivas não tenham sido claramente estabelecidas e os mecanismos subjacentes a esses efeitos não sejam totalmente compreendidos. A baixa afinidade do CBD para neurorreceptores canabinoides[12,13] e suas propriedades agonistas nos receptores 5-HT1A[14,15] foram demonstradas repetidamente.

A maioria dos estudos sobre o CDB foi realizada em roedores, mas estudos usando amostras de seres humanos também forneceram resultados promissores.[16,17] Portanto, o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura científica sobre as propriedades ansiolíticas do CBD em animais e em seres humanos.

Método

Os artigos selecionados para esta revisão foram identificados por meio de buscas em inglês, português e espanhol em bancos de dados eletrônicos ISI Web of Knowledge, SciELO, PubMed e PsycINFO e combinando os termos de busca "canabidiol e ansiolítico", "canabidiol e semelhante ao ansiolítico" e "canabidiol e ansiedade". Além disso, as listas de referências dos artigos selecionados, revisões da literatura e capítulos de livros relevantes foram pesquisadas manualmente em busca de referências adicionais. Estudos experimentais com amostras humanas e animais foram incluídos e não houve limite de tempo. Buscamos excluir os estudos que avaliaram o fumo de *Cannabis*, pois não é possível estabelecer a dose, a composição e a proporção dos diferentes canabinoides nesse caso, além das grandes variações individuais nas amostras inscritas. Por fim, não incluímos estudos utilizando extratos contendo tanto THC como CBD na forma oral (Cannador®) ou de spray bucal (Sativex®) devido à dificuldade de estabelecer os efeitos somente do CBD (Tabela 1).

Estudos de Animais

Os dois primeiros artigos sobre os efeitos do CBD na ansiedade experimental foram publicados em revistas que não estavam indexadas nos bancos de dados utilizados para esta revisão, mas foram localizados através da busca manual nas listas de referências da literatura relevante. Esses dois trabalhos mostraram resultados contraditórios. Em um deles, não foram observados efeitos significativos de altas doses de CBD (100 mg/kg) em ratos no teste de conflito de Geller Seifter.[18] No outro, uma dose baixa de CDB (10 mg/kg) causou efeitos ansiolíticos em ratos submetidos ao teste de resposta emocional condicionada.[19]

Estudos posteriores utilizando o labirinto em cruz elevado (LCE) ajudaram a elucidar essa contradição.[9] O LCE consiste em dois braços abertos opostos (50 x 10 cm) e dois braços fechados (50 x 10 x 40 cm) que se cruzam em sua porção central. Os braços são feitos de madeira e ficam a 50 cm do solo. Nesse estudo, os ratos injetados com CDB, diazepam ou veículo (substâncias inativas) foram colocados no centro do labirinto de frente para os braços fechados. Os tempos gastos e os números de entradas nos braços abertos e fechados foram medidos durante 10 minutos. A frequência de entradas nos braços abertos dos animais que receberam CBD apresentou uma curva em forma de U invertido, com taxas significativamente mais elevadas do que as observadas em animais tratados com veículo, nas doses de 2,5, 5 e 10 mg/kg. As medidas dos ratos tratados com 20 mg/kg de CDB não diferiram daquelas dos controles, sugerindo que os efeitos ansiolíticos somente estão presentes em baixas doses, o que explica a ausência dos efeitos relatados com 100 mg/kg de CDB em 1981.[18] A mesma curva em forma de U invertido da resposta à dose foi obtida com uma grande variedade de doses de CBD no LCE (Onaivi *et al.*).[20] Além disso, o mesmo padrão foi observado com a infusão direta de CBD na substância cinzenta periaquedutal (SCP) de ratos testados no LCE,[15,21] confirmando que os efeitos ansiolíticos somente devem ser esperados ao uso de doses baixas de CBD.

Os mecanismos pelos quais o CBD atua para diminuir a ansiedade foram estudados em vários modelos animais de ansiedade usando roedores. Um desses estudos usou o teste de conflito de Vogel,[22] no qual o animal é privado de água e colocado em uma gaiola com a parte inferior da grade eletrificada através da qual o animal recebe um choque após lamber a água por um número pré-determinado de vezes. Três substâncias foram testadas em ratos, utilizando o seguinte procedimento: CBD (2,5, 5 e 10 mg/kg), diazepam e flumazenil (um antagonista dos receptores de benzodiazepina), além de veículo (placebo). Os testes mostraram que o CBD produziu efeitos consistentes com os do diazepam, aumentando o número de lambidas mesmo que resultassem em punição. Flumazenil antagonizou o efeito ansiolítico do diazepam, mas não o do CBD, sugerindo que os efeitos do CBD não são mediados pela ativação dos receptores de benzodiazepina.

Há evidências fortes mostrando que o sistema serotoninérgico está envolvido na ação ansiolítica do CBD. A injeção do antagonista do receptor 5-HT1A, o WAY-100635 (WAY), diretamente na SCP dorsolateral (SCPdl) de ratos antagonizou os efeitos ansiolíticos do CBD no LCE e no teste de conflito de Vogel.[15] A participação dos receptores 5-HT1A na ação ansiolítica do CBD também foi derivada das respostas comportamentais e cardiovasculares ao estresse em ratos.[11] Nesse estudo, os animais foram intraperitonealmente injetados com veículo ou CBD (1, 10 e 20 mg/kg) e, após 30 minutos, foram confinados durante 60 minutos. A imobilização aumentou a pressão arterial, a frequência cardíaca e as respostas de ansiedade no LCE 24 horas depois, e esses efeitos foram atenuados pelo CBD. O pré-tratamento com WAY-100635 bloqueou a ação ansiolítica do CBD. A injeção de CDB intra-SCP dorsal também bloqueou as respostas semelhantes ao pânico no labirinto em T elevado (LTE) e

Tabela 1 Estudos em humanos e animais sobre o efeito ansiolítico de canabidiol

Estudo	Modelo	Via	Dose	Efeito ansiolítico
Animais				
Silveira Filho *et al.*[18]	Teste de conflito	Intraperitoneal	100 mg/kg	-
Zuardi *et al.*[19]	Paradigma de resposta emocional condicionada	Intraperitoneal	10 mg/kg	+
Onaivi *et al.*[20]	Teste de labirinto em cruz elevado	Intraperitoneal	0,01, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 50,0 e 100,0 mg/kg	+
Guimarães *et al.*[9]	Teste de labirinto em cruz elevado	Intraperitoneal	2,5, 5,0, 10,0 e 20,0 mg/kg	+
Moreira *et al.*[22]	Teste de conflito de Vogel	Intraperitoneal	2,5, 5,0 e 10,0 mg/kg	+
Resstel *et al.*[10]	Condicionamento contextual de medo	Intraperitoneal	10 mg/kg	+
Campos *et al.*[15]	Teste de labirinto em cruz elevado e teste de conflito de Vogel	Intrassubstância cinzenta periaquedutal dorsal		+
Bitencourt *et al.*[28]	Condicionamento contextual de medo	i.c.v.	2,0 microg/microl	+
Campos *et al.*[21]	Teste de labirinto em cruz elevado	Intrassubstância cinzenta periaquedutal dorsal	30 ou 60 nmol	+
Resstel *et al.*[19]	Estresse por confinamento	Intraperitoneal	1, 10 e 20 mg/kg	+
Soares *et al.*[23]	Labirinto em T elevado	Intrassubstância cinzenta periaquedutal dorsal	15, 30 ou 60 nmol	+
Lemos *et al.*[29]	Condicionamento contextual de medo	Intraperitoneal e microinjeção direta no córtex pré-frontal PL	10 mg/kg (i.p) e 30 nmol (microinjeção no córtex pré-frontal PL)	+
Casarotto *et al.*[26]	Teste de enterrar bolas de gude	Intraperitoneal	15, 30 e 60 mg/kg	+
Gomes *et al.*[30]	Teste de conflito de Vogel	Intranúcleo do leito da estria terminal	15, 30, e 60 nmol	+
Deiana *et al.*[27]	Teste de enterrar bolas de gude	Intraperitoneal e oral	120 mg/kg	+
Uribe-Mariño *et al.*[31]	Paradigma predador-presa	Intraperitoneal	0,3, 3,0 and 30 mg/kg	+
Campos *et al.*[24]	Labirinto em T elevado	Oral		+
Seres Humanos				
Zuardi *et al.*[7]	Redução dos escores elevados no IDATE induzida por THC (voluntários saudáveis)	Oral	1 mg/kg	+
Zuardi *et al.*[32]	Redução dos escores dos fatores de ansiedade na VAS após falar em público (voluntários saudáveis)	Oral	300 mg	+
Crippa *et al.*[34]	Redução dos escores dos fatores de ansiedade na VAS antes do procedimento SPECT (voluntários saudáveis)	Oral	400 mg	+
Fusar-Poli *et al.*[35]	Redução na flutuação da condutância da pele na tarefa de expressões faciais de medo em RMf (voluntários saudáveis)	Oral	600 mg	+
Crippa *et al.*[17]	Redução dos escores dos fatores de ansiedade na VAS antes do procedimento SPECT (pacientes com fobia social)	Oral	400 mg	+
Bergamaschi *et al.*[33]	Redução dos escores dos fatores de ansiedade na VAS após falar em público (pacientes com fobia social)	Oral	600 mg	+

as respostas de fuga à estimulação elétrica dessa área.[23] O LTE tem três braços com as mesmas dimensões, dois abertos e um fechado, e permite medir a evitação de entrada nos braços abertos quando o animal é colocado no braço fechado, bem como de fuga quando o animal é colocado no braço aberto. A resposta semelhante à de pânico observada com o CBD nos dois procedimentos foi antagonizada pela administração prévia intra-SCPdl do WAY.[22] A administração oral crônica de CBD também teve efeitos antipânico no LTE, que foram neutralizados pela administração intra-SCPdl do WAY. No entanto, a administração crônica de CBD não alterou a concentração extracelular de serotonina na SCPdl ou a expressão dos receptores 5-HT1A ou 5-HT2C, indicando que o CBD ativa diretamente os receptores 5-HT1A.[24] Descobriu-se que o CBD também ativa o receptor vaniloide tipo 1 (TRPV1)[25] e há evidências de que essa ativação pode explicar a forma da curva em U invertido da resposta de efeito ansiolítico do CBD observada no LCE. Os receptores TRPV1 regulam a libertação de glutamato na SCPdl e o aumento da ativação desse sistema resultaria no aumento da ansiedade. Portanto, foi sugerido que doses elevadas de CBD na SCPdl podem ativar os receptores TRPV1 locais, facilitando a neurotransmissão glutamatérgica e aumentando a ansiedade.

Para testar essa hipótese, os ratos pré-tratados com o antagonista TRPV1 capsazepina na SCPdl receberam injeções de CBD (30 e 60 mg/kg) na mesma região e foram testados no LCE. A dose de 60 mg/kg de CBD, que não havia apresentado ação ansiolítica anteriormente, foi capaz de reduzir a ansiedade após pré-tratamento com capsazepina, sugerindo que a ativação dos receptores TRPV1 pela dose mais elevada de CBD contrabalançaria o efeito ansiolítico do CBD produzido pela ativação dos receptores 5-HT1A.[21]

Como a serotonina também está envolvida no transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), os efeitos do CBD foram testados em ratos submetidos ao teste de enterrar bolas de gude (TEBG), um modelo animal de comportamento compulsivo. O CBD induziu uma redução significativa no número de bolas enterradas em doses diferentes (15, 30 e 60 mg/kg), na comparação com controles em um padrão dose-dependente. O mesmo foi observado com a administração de ISRS paroxetina (10 mg/kg) e diazepam (2,5 mg/kg). No entanto, os efeitos do CBD na dose de 30 mg/kg persistiram, mesmo após sete dias de administração repetida diária, enquanto os efeitos do diazepam desapareceram. O pré-tratamento com WAY (3 mg/kg) neutralizou os efeitos da paroxetina, mas não afetou a ação do CBD, a qual foi evitada pelo pré-tratamento com o antagonista do receptor CB1, AM251, (1 mg/kg).[26] Essa ação do CBD no TEBG foi recentemente replicada por um outro grupo usando uma dose mais elevada (120 mg/kg).[27]

A participação dos receptores canabinoides específicos (CB1) na ação ansiolítica do CBD também foi investigada com o uso de modelos animais. No estudo com o LCE que relatou o antagonismo do efeito ansiolítico do CBD intra-SCPdl causado pelo WAY, o antagonista do receptor CB1, AM251, foi incapaz de evitar esse efeito.[15] No entanto, o sistema desse receptor parece estar envolvido em outra ação ansiolítica semelhante à do CBD, de acordo com testes utilizando um procedimento conhecido como condicionamento contextual de medo. Nesse procedimento, os animais são pré-condicionados a um ambiente hostil (choques nos pés) e posteriormente expostos ao mesmo ambiente, quando eles normalmente apresentam resposta de congelamento, cuja duração pode ser monitorizada como uma medida da ansiedade. Tanto o CBD quanto o diazepam são efetivos para atenuar a resposta de congelamento em ratos, bem como o aumento da frequência cardíaca e da pressão sanguínea induzido pela reexposição ao ambiente contextualmente temido.[10] Esse efeito do CBD sobre a memória contextual também é produzido pelo inibidor da recaptação de endocanabinoides, AM404, o qual aumenta a disponibilidade de canabinoides na fenda sináptica.[28] Nesse estudo, as duas drogas foram injetadas nos ventrículos e seus efeitos foram neutralizados pelo antagonista dos receptores CB1, SR141716A, sugerindo o envolvimento do sistema endocanabinoide na ação ansiolítica do CBD nesse modelo. A região pré-límbica do córtex pré-frontal parece ser a base desse efeito do CBD, pois a redução do medo contextual produzida pela administração sistêmica do CBD (10 mg/kg) está associada à redução da expressão de c-Fos nessa área. Além disso, a microinjeção de CBD (30 nmol) na região pré-límbica do córtex frontal reduziu a resposta de congelamento induzida pela reexposição ao contexto aversivo.[29] Os efeitos do CBD sobre o medo contextual indicam uma possível ação terapêutica desse canabinoide no transtorno do estresse pós-traumático.

Outra área que aparentemente está envolvida nos efeitos ansiolíticos semelhantes aos do CBD é o núcleo leito da estria terminal (NLET). A injeção intra-NLET de CBD (15, 30 e 60 nmol) aumentou o número de lambidas punidas no teste de conflito de Vogel e o número de entradas nos braços abertos do LCE. Esses efeitos foram bloqueados em ratos pré-tratados com WAY.[30]

O CBD também foi eficaz em um modelo etológico que investiga os comportamentos induzidos pelo medo inato, o paradigma predador-presa.[31] Esse procedimento foi realizado usando uma caixa semitransparente de plexiglas na forma de uma arena quadrangular (154 x 72 x 64 cm) com as paredes cobertas com uma película refletora de luz e piso em plexiglas transparente sobre uma placa de aço inoxidável dividida em 20 retângulos iguais. Um dos cantos da arena tem uma caixa de abrigo com paredes pretas e um labirinto complexo no interior. Três dias antes do experimento, os ratos foram colocados e mantidos nessa arena, com livre acesso à comida e água até o dia do ensaio. O comportamento do grupo "não ameaçado" foi registrado durante cinco minutos. Os animais expostos ao predador (cobra) foram divididos em quatro grupos (n = 12/11 por grupo) e pré-tratados com injeções intraperitoneais de CBD (0,3, 3 e 30 mg/kg) ou veículo (grupo controle). O grupo dos animais que não foram confrontados com o predador não apresentou comportamento defensivo. Os animais pré-tratados com CBD apresentaram reduções significativas em fuga explosiva e imobilidade defensiva, respostas relacionadas aos modelos de pânico. As avaliações de risco e atenção defensiva não mostraram alteração nos animais tratados com CBD. Esses resultados sugerem que o CBD pode ser efetivo no controle dos ataques de pânico.

Estudos em Humanos

A primeira evidência dos efeitos ansiolíticos do CBD em humanos, documentada com escalas de avaliação, foi publicada em 1982 em um estudo sobre a interação entre CBD e THC.[7] A amostra do estudo foi composta por oito voluntários com idade média de 27 anos, sem problemas de

saúde e que não haviam usado *Cannabis sativa* nos últimos 15 dias. Em um procedimento duplo-cego, os voluntários receberam CBD, THC, THC + CBD, diazepam e placebo em diferentes sequências e dias. Os resultados mostraram que o aumento da ansiedade após a administração de THC foi significativamente atenuado à administração simultânea de CDB (THC + CBD).

Com base nessas evidências preliminares, os pesquisadores decidiram investigar uma possível ação ansiolítica do CBD na ansiedade induzida experimentalmente em voluntários saudáveis usando o modelo de simulação de falar em público (SFP).[32] O procedimento consiste em pedir ao sujeito para falar em frente a uma câmera de vídeo por alguns minutos, enquanto a ansiedade subjetiva é medida com escalas de autoavaliação e os correlatos fisiológicos de ansiedade são registrados (frequência cardíaca, pressão arterial, condutância da pele). O CBD (300 mg), bem como as drogas ansiolíticas diazepam (10 mg) e ipsapirona (5 mg), administrado de modo duplo-cego, atenuou significativamente a ansiedade induzida pela SFP.

O teste de SFP pode ser considerado um bom modelo de ansiedade e tem validade aparente para o transtorno de ansiedade social (TAS), pois o medo de falar em público é considerado uma característica central nessa condição. Portanto, o efeito ansiolítico do CBD em voluntários saudáveis observado nesse teste levou à hipótese de que esse canabinoide poderia ser eficaz para tratar o TAS. Essa hipótese foi recentemente testada em 24 pacientes com TAS que tiveram seus desempenhos no teste de SFP comparados àqueles de um grupo de 12 controles saudáveis.[33] Os pacientes com TAS foram divididos em dois grupos de 12, um dos quais recebeu 600 mg de CBD e o outro, placebo, em procedimento duplo-cego. Os resultados mostraram que os níveis de ansiedade, sintomas somáticos e autoavaliação negativa nos pacientes que receberam placebo foram maiores do que naqueles do grupo CBD que tiveram desempenhos semelhantes aos controles saudáveis em algumas medidas.

Em outro estudo que investigou os efeitos do CBD sobre o fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) em voluntários saudáveis, usando tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), a ansiedade induzida pela SFP foi reduzida nos pacientes que receberam CBD.[34] Nesse estudo, os pacientes receberam CBD (400 mg) ou placebo, em uma abordagem duplo-cega cruzada, em duas sessões experimentais com um intervalo de uma semana. O CBD reduziu significativamente a ansiedade subjetiva medida por escalas de avaliação, enquanto a atividade cerebral foi aumentada no giro hipocampal esquerdo e diminuída no complexo amígdala-hipocampo esquerdo, incluindo o giro fusiforme. Esse padrão de resultados na SPECT é compatível com uma ação ansiolítica.

A SPECT também foi usada posteriormente para investigar os correlatos neurais dos efeitos ansiolíticos do CBD em uma amostra de pacientes com TAS.[17] Uma única dose de CBD (400 mg) conseguiu reduzir as medidas de ansiedade subjetiva e a SPECT mostrou alterações nas mesmas regiões previamente identificadas nos voluntários saudáveis.

A ressonância magnética funcional (RMf), que permite a aquisição de uma série maior de imagens com melhor resolução temporal e espacial, foi usada para investigar os correlatos neurais dos efeitos ansiolíticos do CBD em 15 voluntários saudáveis.[35] Esse experimento mostrou que o CBD (600 mg) atenuou as respostas observadas na RMf durante o reconhecimento das expressões faciais de medo na amígdala e no cíngulo anterior, e que esse padrão de atenuação correlacionou com as respostas da condutância da pele aos estímulos. O mesmo grupo também relatou que a ação ansiolítica do CBD ocorre pela alteração da conectividade subcortical pré-frontal via amígdala e cíngulo anterior.[16]

Conclusão

Em conjunto, os resultados de estudos em animais de laboratório, voluntários saudáveis e pacientes com transtornos de ansiedade sustentam a proposta do CBD como uma nova droga com propriedades ansiolíticas. Como o CBD não tem efeitos psicoativos e não afeta a cognição, possui um perfil de segurança adequado, boa tolerabilidade, resultados positivos em testes com seres humanos e um amplo espectro de ações farmacológicas,[36] esse composto canabinoide parece estar mais próximo de ter suas descobertas preliminares na ansiedade traduzidas para a prática clínica.[37] Estudos futuros devem testar essa possibilidade em ensaios clínicos envolvendo pacientes com diferentes transtornos de ansiedade, especialmente os transtornos do pânico, obsessivo-compulsivo, de ansiedade social e pós-traumático. Além disso, como as ações do CBD são bifásicas, a janela terapêutica adequada para cada distúrbio de ansiedade ainda precisa ser determinada. Com relação ao mecanismo subjacente aos efeitos ansiolíticos do CBD, as evidências mais consistentes apontam para o envolvimento do sistema serotoninérgico, provavelmente através da ação direta dos receptores 5-HT1A, embora outros sistemas, como o próprio sistema endocanabinoide, também podem estar envolvidos. Estudos complementares são necessários para esclarecer essas questões, especialmente se considerarmos que o CBD é uma droga com uma variedade de efeitos no sistema nervoso.[38-40]

Declarações

Alexandre Rafael de Mello Schier
Emprego: *Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brasil*. **Subsídio para pesquisa:** *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)*, Brasil*. **Outros:** *Laboratório de Pânico e Respiração, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brasil*

Natalia Pinho de Oliveira Ribeiro
Emprego: *Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brasil*. **Subsídio para pesquisa:** *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes)*, Brasil*. **Outros:** *Laboratório de Pânico e Respiração, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brasil*

Adriana Cardoso de Oliveira e Silva
Emprego: *Universidade Federal Fluminense (UFF), Brasil*. **Outros:** *Laboratório de Pânico e Respiração, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), Brasil.*

Jaime Eduardo Cecilio Hallak
Emprego: *Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (FMRP-USP), Brasil*. **Subsídio para pesquisa:** *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes); Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo (FAPESP), Brasil*. **Outros:** *THC-Pharm, Novartis, AstraZaneca; Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), Brasil*

José Alexandre S. Crippa

Emprego: *Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (FMRP-USP), Brasil.* **Subsídio para pesquisa:** *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes); Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo (FAPESP), Brasil.* **Outros:** *THC-Pharm, Elli-Lilly, Servier; Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), Brasil*

Antonio E. Nardi

Emprego: *Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brasil.* **Subsídio para pesquisa:** *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)**, Brasil.* **Honorários de palestrante:** *Glaxo-Smikline*, Roche.* **Consultor/Conselho Consultivo:** *Aché*.* **Outros:** *ArtMed*; Laboratório de Pânico e Respiração, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brasil; Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), Brasil*

Antonio Waldo Zuardi

Emprego: *Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (FMRP-USP), Brasil.* **Subsídio para pesquisa:** *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes); Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo (FAPESP), Brasil.* **Outros:** *THC-Pharm; Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), Brasil*

** Modesto*

*** Significante*

**** Significante: Valores doados à instituição dos autores ou a um colega para a pesquisa na qual o autor tem participação, não diretamente ao autor.*

Referências

1. Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R. [Cannabis abuse in patients with psychiatric disorders: an update to old evidence]. Rev Bras Psiquiatr. 2010;32(Suppl 1):S41-5.
2. Mechoulam R. Marihuana chemistry. Science. 1970;168:1159-66.
3. Mechoulam R, Shani A, Edery H, Grunfeld Y. Chemical basis of hashish activity. Science. 1970;169:611-2.
4. Ilan AB, Gevins A, Coleman M, ElSohly MA, de Wit H. Neurophysiologicaland subjective profile of marijuana with varying concentrationsof cannabinoids. Behav Pharmacol. 2005;16:487-96.
5. Crippa J, Zuardi A, Martin-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.
6. Mechoulam R, Petersa M, Murillo-Rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol – recent advances. Chem Biodivers. 2007;4:1678-92.
7. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. Psychopharmacology (Berl). 1982;76:245-50.
8. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Moreira FA, Guimaraes FS. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. Braz J Med Biol Res. 2006;39(4):421-9.
9. Guimarães FS, Chiaretti TM, Graeff FG, Zuardi AW. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. Psychopharmacology (Berl). 1990;100:558-9.
10. Resstel LB, Joca SR, Moreira FA, Correa 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.
11. Resstel, LB, Tavares RF, Lisboa SF. 5-HT1A receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in ratscardiovascular responses to acute restraint stress in rats. Br J Pharmacol. 2009;156(1):181-8.
12. Petitet F, Jeantaud B, Reibaud M, Imperato A, Dubroeucq MC. Complex pharmacology of natural cannabinoids: evidence for partial agonist activity of delta9-tetrahydrocannabinol and antagonist activity of cannabidiol on rat brain cannabinoid receptors. Life Sci. 1998:63:PL1–PL6.
13. Thomas BF, Gilliam AF, Burch DF, Roche MJ, Seltzman HH.Comparative receptor binding analyses of cannabinoid agonists and antagonists. J Pharmacol Exp Ther. 1998;285:285-92.
14. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. Neurochem Res. 2005;30(8):1037-43.
15. Campos AC, Guimaraes FS. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. Psychopharmacology (Berl) 2008;199:223-30.
16. Fusar-Poli P, Allen P, Bhattacharyya S, Crippa JA, Mechelli A, Borgwardt S, Martin-Santos R, Seal ML, O'Carrol C, Atakan Z, Zuardi AW, McGuire P. Modulation of effective connectivity during emotional processing by Delta(9)-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Int J Neuropsychopharmacol. 2010;13(4):421-32.
17. Crippa JAS, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin-Santos R, Simões MV, Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Atakan Z, Santos Filho A, Freitas-Ferrari MC, McGuire PK, Zuardi AW, Busatto GF, Hallak JE. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. J Psychopharmacol. 2011;25(1):121-30.
18. 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.
19. 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.
20. Onaivi ES, Green MR, Martin BR. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. J Pharmacol Exp Ther. 1990;253(3):1002-9.
21. Campos AC, Guimaraes 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.
22. Moreira FA, Aguiar DC, Guimaraes FS. Anxiolytic-like effect of cannabidiol in the rat Vogel conflict test. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006;30(8):1466-71.
23. Soares Vde P, Campos AC, Bortoli VC, Zangrossi H Jr, Guimarães FS, Zuardi AW. Intra-dorsal periaqueductal gray administration of cannabidiol blocks panic-like response by activating 5-HT1A receptors. Behav Brain Res. 2010;213(2):225-9.
24. Campos AC, Soares Vde P, Carvalho MC, Ferreira FR, Vicente MA, Brandão ML, Zuardi AW, Zangrossi JR. H, Guimarães FS. Cannabidiol chronic treatment attenuates panic-like responses via direct modulation of 5HT1A receptors functions in the dorsal periaqueductal grey matter. Neuropsychopharmacology (submitted).
25. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, Moriello AS, Davis JB, Mechoulam R, Di Marzo V. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. Br J Pharmacol. 2001;134(4):845-52.
26. Casarotto PC, Gomes FV, Resstel LB, Guimarães FS. Cannabidiol inhibitory effect on marble-burying behaviour: involvement of CB1 receptors. Behav Pharmacol. 2010;21(4):353-8.

27. Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, Amada N, Arthur M, Fleming S, Woodcock H, Dorward P, Pigliacampo B, Close S, Platt B, Riedel G. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarine (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). 2012; 219(3):859-73.
28. 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):849-859.
29. Lemos JI, Resstel LB, Guimaraes FS. Involvement of the prelimbic prefrontal cortex on cannabidiol-induced attenuation of contextual conditioned fear in rats. Behav Brain Res. 2010;207(1):105-11.
30. Gomes FV, Resstel LB, Guimarães FS. The anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis are mediated by 5-HT1A receptors. Psychopharmacology (Berl). 2011;213(2-3):465-73.
31. Uribe-Mariño A, Francisco A, Castiblanco-Urbina MA, Twardowschy A, Salgado-Rohner CJ, Crippa JA, Hallak JE, Zuardi AW, Coimbra NC. 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. Neuropsychopharmacol. 2012;37(2):412-21.
32. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. J Psychopharmacol 1993;7:82-8.
33. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schroder N, Nardi AE, Martin-Santos R, Hallak JEC, Zuardi AW, Crippa JAS. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. Neuropsychopharmacol. 2011;36(6):1219-26.
34. 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. Neuropsychopharmacol. 2004;29(2):417-26.
35. Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, Seal M, Surguladze SA, O'Carrol C, Atakan Z, Zuardi AW, McGuire PK. Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. Arch Gen Psychiatry. 2009;66(1):95-105.
36. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. Curr Drug Saf. 2011;6(4):237-49.
37. Crippa JA, Zuardi AW, Hallak JE. [Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry]. Rev Bras Psiquiatr. 2010;32(Suppl1):S56-66.
38. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. Rev Bras Psiquiatr. 2008;30(3):271-80.
39. 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.
40. Crippa JA, Zuardi AW, Hallak JE Cannabis sativa: the plant that can induce unwanted effects and also treat them. Rev Bras Psiquiatr. 2010;32 Suppl 1:S51-52.