

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - UFMG

INSTITUTO CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - ICB

**ESTUDO SOBRE A PARTICIPAÇÃO DOS
CANABINÓIDES NOS TRANSTORNOS DE
ANSIEDADE E PÂNICO**

CARLOS ALBERTO CAMPOS

ORIENTADOR: PROF. DR. FABRÍCIO DE ARAÚJO MOREIRA

BELO HORIZONTE

2011

Carlos Alberto Campos

**ESTUDO SOBRE A PARTICIPAÇÃO DOS
CANABINÓIDES NOS TRANSTORNOS DE
ANSIEDADE E PÂNICO**

Monografia apresentada ao curso de Pós-Graduação em Neurociência da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Neurociência e Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Fabricio de Araújo
Moreira

BELO HORIZONTE

2011

“Bom mesmo é ir a luta com determinação, abraçar a vida e viver com paixão, perder com classe e viver com ousadia, pois o triunfo pertence a quem se atreve, e a vida é muito bela para ser insignificante”.

Charles Chaplin

Agradecimentos

A DEUS, pela minha existência.

Ao meu professor ,orientador e mestre, Fabrício de Araújo Moreira que me deu a oportunidade de trabalhar sob sua orientação. Obrigado principalmente pelo exemplo de caráter científico e pessoal e pela atenção e preocupação incondicionais.

Aos professores do curso de especialização em Neurociências, que contribuíram generosamente com seus tempos e esforços para ajudar-nos a tornar este curso tão preciso e útil quanto possível.

Aos meus colegas de curso, pela amizade e carinho.

A todos os membros da secretaria, pela dedicação e amizade.

À minha família, pela compreensão e o carinho.

RESUMO

Objetivo: Esta monografia revisa o sistema endocanabinoide e as perspectivas no que se refere às estratégias de intervenções farmacológicas nos transtornos de ansiedade e pânico. **Método:** Realizou-se uma revisão da literatura sobre o sistema endocanabinoide e a sua farmacologia, considerando-se artigos originais de revisão escritos em inglês e português, além de busca de livros clássicos de Neurologia, Farmacologia e Neurociência. **Discussão:** O grande interesse na farmacologia dos canabinoides começou com a descoberta do Δ^9 -THC, principal princípio ativo da Cannabis sativa e cresceu com a descoberta de receptores canabinoides, denominados receptores CB, e de ligantes endógenos (endocanabinoides), juntamente com os mecanismos de síntese e metabolismo. A grande distribuição de receptores canabinoides nos sistemas neurais responsáveis por processamento, interpretação e reação a estímulos que indicam situações potenciais ou reais de perigo, sugerem o envolvimento do sistema endocanabinoide nos transtornos de ansiedade e pânico. Uma das vias de ação farmacológica mais intensamente pesquisada é a inativação da enzima FAAH, responsável pelo metabolismo dos endocanabinoides após sua re-entrada nos neurônios. **Conclusão:** No seu conjunto, os dados apresentados neste trabalho indicam que o sistema canabinoide endógeno participa do controle da homeostasia emocional e sugere que a manipulação farmacológica deste sistema poderia ser uma opção para o tratamento dos transtornos de ansiedade e pânico. No entanto é necessário uma compreensão mais aprofundada das características temporais, espaciais e funcionais deste sistema, para clarificar o seu papel nas respostas emocionais e promover avanços na sua exploração terapêutica.

Palavras chaves: endocanabinóides, receptores canabinóides, ansiedade e pânico.

ABSTRACT

Objective: This monograph reviews the endocannabinoid system and prospects with regard to strategies for pharmacological intervention in anxiety disorders and panic attacks.

Method: We conducted a literature review of the endocannabinoid system and its pharmacology, considering the revision of original articles written in English and Portuguese, in addition to searching for classic books of Neurology, Pharmacology and Neuroscience.

Discussion: The great interest in the pharmacology of cannabinoids began with the discovery of Δ^9 -THC, the main active principle of *Cannabis sativa* and grew with the discovery of cannabinoids receptors, named CB, and endogenous ligands (endocannabinoids), together with the mechanisms synthesis and metabolism. The wide distribution of cannabinoids receptors in a system responsible for neural processing, interpretation and reaction to stimuli that indicate potential or actual situations of danger, suggesting involvement of the endocannabinoid system in anxiety disorders and panic attacks. One way to more actively researched pharmacological action is the inactivation of the enzyme FAAH, responsible for the metabolism of endocannabinoids after his re-entry into neurons.

Conclusion: Taken together, the data presented here indicate that endogenous cannabinoid system participates in the control of emotional homeostasis and suggests that pharmacological manipulation of this system could be an option for the treatment of anxiety disorders and panic attacks. However we need a deeper understanding of the characteristics of temporal, spatial and functional basis of this system to clarify its role in emotional responses and promote advances in its therapeutic exploitation.

Keywords: *Cannabis sativa*, endocannabinoid, cannabinoids receptors, anxiety and panic attack

Siglas e Abreviaturas

Δ^9 -THC	Delta (9)-Tetrahydrocannabinol
CB1	Receptores canabinoides sub classe CB1
CB2	Receptores canabinoides sub classe CB2
SNC	Sistema Nervoso Central
ATP	Trifosfato de adenosina
AMPC	Monofosfato cíclico de adenosina. Do inglês: cyclic adenosylyl monophosphate
PKA	Proteína quinase A
AEA	Anandamida
2-AG	2-aracdonil-glicerol. Do inglês: 2-arachidonoyl glicerol.
NADA	N-aracdonil-dopamina
Noladina	2-aracdonil-gliceril-éter
Virodamina	O-aracdonil-etanolamina
PEA	Palmitoiletanolamida. Agonista seletivo dos receptores CB2.
GIRK	Canal de potássio sensível à proteína G, do inglês, G Protein-sensitive inward rectifying potassium channels
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógenos. Do inglês: Mitogen- activated protein kinase.
VOC	Canal de cálcio controlado por voltagem. Do inglês: Voltage-operated calcium channel.
PLD	Fosfolipase D
A	Ácido araquidônico. Do inglês: Arachidonic acid

NAPE	N-acil-fosfatidiletanolamina, do inglês: N-acyl-phosphatidylethanolamine.
NAPE-PLD	Fosfolipase D específica da N-acil-fosfatidiletanolamina, do inglês: N-acyl phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D.
NAT	N-acil-transferase, do inglês: N-acyl-transferase.
DAGL	Diacil glicerol lípase. Do inglês: Diacylglycerol lípase.
EMT	Transportador de endocanabinoide de membrana, do inglês: endocannabinoid membrane transporter.
E	Etanolamina. Do inglês: Ethanolamine
FAAH	Ácido graxo amida hidrolase, do inglês, fatty acid amido-hidrolase
GPL	Glicerofosfolipideo, do inglês: glycerophospholipid.
MAGL	Monoacil glicerol lipase, do inglês: monoacyl glicerol Lípase.
PE	Fosfatidil etanolamina, do inglês: phosphatidylethanolamine
PLC	Fosfolipase C, do inglês: phospholipase C.
G	Glicerol
DSI	Supressão da inibição induzida por despolarização
GABA	Ácido gama amino butírico
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida

DSM	Manual de estatísticas e diagnósticos dos transtornos Mentais.
CID	Classificação internacional de doenças
TOC	Transtorno obsessivo-compulsivo
TEPT	Transtorno do estresse pós-traumático
SCPV	Substância cinzenta periaquedutal ventral
SNA	Sistema Nervoso Autonomo
HPV	Hipotálamo paraventricular
HL	Hipotálamo lateral
HDM	Hipotálamo dorsomedial
CRF	Hormônio liberador de corticotrofina
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
PIPS	Potencial inibitório pós-sináptico
Ca ²⁺	Molécula de cálcio

Listas de Tabelas

Tabela 1 – Compostos que interferem com o sistema canabinóide: efeitos positivos e efeitos adversos27

Tabela 2 - Ano de publicação de cada uma das edições dos dois sistemas de classificação dos transtornos mentais: CID e DSM.....33

Tabela 3 – Classificação dos transtornos de ansiedade.....34

Listas de Ilustrações

Figura 1- Representação esquemática das estruturas moleculares dos constituintes naturais de maior concentração encontrados na Cannabis sativa. Adaptado de Pertwee (1997).....	11
Figura 2- Ações celular de canabinoides.....	14
Figura 3- Anandamida como um endocanabinoide.....	15
Figura 4- Estruturas de dois endocanabinoides e do Δ^9 -tetrahydrocannabinol.....	17
Figura 5- Biossíntese e inativação de endocanabinoides.....	21
Figura 6- Lei de Yerkes-Dodson (1908).....	29
Figura 7- Sistema cerebral de defesa (Michael Fanselow - 1991).....	39

Sumário

1.0-Introdução.....	9
2.0-Métodos de Pesquisa e Revisão Sistemática.....	10
3.0-Canabinoides.....	10
3.1- <i>Cannabis sativa</i> e canabinoides.....	10
3.2-Receptores canabinoides.....	12
3.3-Endocanabinoides.....	14
3.3.1-Síntese dos endocanabinoides.....	18
3.3.2-Inativação dos endocanabinoides.....	19
3.3.3-Mecanismos Fisiológicos dos endocanabinoides.....	22
3.3.4-Perspectivas Farmacológicas dos canabinoides.....	23
4.0-Transtorno de ansiedade e pânico.....	28
4.1-Aspectos históricos e classificação dos transtornos de ansiedade.....	29
4.2-Transtorno de pânico e agorafobia.....	33
4.3-Fobias específicas e fobia social.....	33
4.4-Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).....	33
4.5-Transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de estresse agudo.....	34
4.6-Transtorno de ansiedade generalizada.....	35
4.7-Transtorno de ansiedade devido a uma condição médica geral.....	35
4.8-Neurobiologia.....	35
5.0-Efeitos dos canabinoides.....	40
5.1-Efeitos dos canabinoides em ansiedade e pânico.....	41

5.2-Possível participação do Sistema Endocanabinoide em ansiedade e pânico.....	42
6.0-Discussão e conclusão.....	42
6.1-Aplicações e limitações do estudo.....	42
6.2-Conclusões.....	43
7.0 Referências bibliográficas.....	44

1.0–Introdução:

O objetivo do presente estudo é fornecer uma revisão da literatura para o sistema endocanabinoide e sua possível participação em transtorno de ansiedade e pânico.

O moderno interesse na farmacologia dos canabinoides iniciou-se com a descoberta do princípio ativo da *Cannabis sativa*, o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), e cresceu com a descoberta de receptores canabinoides específicos, denominados receptores CB e de ligantes endógenos (endocanabinoides), juntamente com os mecanismos relativos a sua síntese e eliminação (Rang et al. 2007).

O estudo da fisiologia e da farmacologia do sistema canabinoide relaciona-se intimamente com o estudo químico da planta *Cannabis sativa*.

Atualmente, as perspectivas farmacológicas mais importantes para o sistema canabinóide são em relação a transtornos de ansiedade, esquizofrenia, patologias relacionadas ao controle motor, drogas de abuso, analgesia, além de ações antiemética e anorexígena. A maioria dos estudos ainda está em etapas pré-clínicas, utilizando modelos animais que apresentem preditabilidade farmacológica para esses diversos transtornos psiquiátricos e neurológicos (Moreira, 2008).

Os transtornos de ansiedade podem causar grandes prejuízos à qualidade de vida. Estudos tem mostrado de maneira persistente que eles produzem morbidade desordenada, uso de serviços de saúde e comprometimento do desempenho incomuns. Achados recentes também sugerem que transtornos crônicos de ansiedade podem aumentar a taxa de mortalidade relacionada a problemas cardiovasculares (Kaplan&Sadock, 2007). Sua manifestação patológica pode expressar-se de três formas distintas: atividade consciente, reações comportamentais e respostas fisiológicas. Dentre os sintomas conscientes, destacam-se as sensações de desconforto e apreensão, hipervigilância, insônia e perda de concentração. Estados de ansiedade podem também provocar confusões ou distorções da percepção, alterando o significado de acontecimentos registrados pelo indivíduo.

2.0-Métodos de Pesquisa e Revisão Sistemática:

Este trabalho realizou uma revisão da literatura sobre o sistema endocanabinoide e a sua ação sobre os distúrbios de ansiedade e pânico, considerando-se livros e artigos originais ou de revisão escritos em inglês e português.

Descritores: *Cannabis sativa*; Canabinoides; Endocanabinoides; Ansiedade

3.0-Canabinoides

3.1-Cannabis sativa e canabinoides:

A *Cannabis sativa* é provavelmente uma das primeiras plantas não alimentícias cultivadas pelo homem, cuja produção foi originalmente introduzida pelos povos orientais. As primeiras evidências arqueológicas da utilização de algum dos derivados da *Cannabis* por populações humanas data de cerca de 10.000 anos atrás, quando fibras do cânhamo eram utilizadas em Taiwan para a fabricação de cordas e vestuário (Childers & Breivogel, 1998). Na Índia, a *Cannabis* foi e continua sendo usada até hoje como parte de rituais religiosos, além de que o haxixe, a resina extraída desta planta, é conhecida no mundo árabe desde o século X. Além disso, existem registros históricos de que os chineses a utilizam de forma medicinal desde cerca de 2.700 a.C. para o tratamento de diversas condições patológicas (Abel, 1980). Somente a partir de meados do século XIX é que a medicina ocidental passou a conhecer e a se interessar pelo potencial terapêutico da *Cannabis* através de pesquisas coordenadas pelo Dr. William Brooke O'Shaughnessy (O'Shaughnessy, 1843). A descrição dos efeitos da *Cannabis* encontrada na Farmacopéia Britânica demonstra a curiosidade que esta planta despertava naquela época (Piomelli, 2003). O médico francês Jacques-Joseph Moreau introduziu o haxixe na sociedade literária parisiense e escreveu a primeira descrição médica dos efeitos da *Cannabis*. Em doses reduzidas, estes efeitos podem ser euforia, sentimentos de calma e relaxamento, percepções alteradas, redução da dor, aumento do riso e da loquacidade, fome e confusão mental, assim como uma redução na capacidade de resolução de problemas, na memória de curta duração e no desempenho psicomotor (i.e., as habilidades necessárias para dirigir um automóvel). Altas doses de *Cannabis* podem provocar profundas mudanças de personalidade e mesmo alucinações. Recentemente, algumas formas de *Cannabis* foram

aprovadas para uso medicinal limitado nos Estados Unidos, especialmente para tratar náuseas e vômitos em pacientes com câncer que são submetidos à quimioterapia e para estimular o apetite em alguns pacientes aidéticos (Bear et al., 2002).

Portanto, esta planta, também conhecida como maconha, haxixe, marijuana, tem sido utilizada ao longo da história da humanidade com fins medicinais e de lazer. Em meados do século XX foram isolados e identificados os compostos da *Cannabis sativa*, pelo grupo de Raphael Mechoulam, na Universidade Hebraica de Jerusalém, que por serem compostos muito lipofílicos e não se cristalizarem, formando um extrato oleoso que não poderia ser plenamente purificado, impôs dificuldades técnicas, para seu isolamento, identificação e estudo farmacológico. Dentre estes compostos, estão o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), o canabidiol, o canabinol, o canabigerol e o canabicromeno (Fig 1) (Mechoulam, 1970).

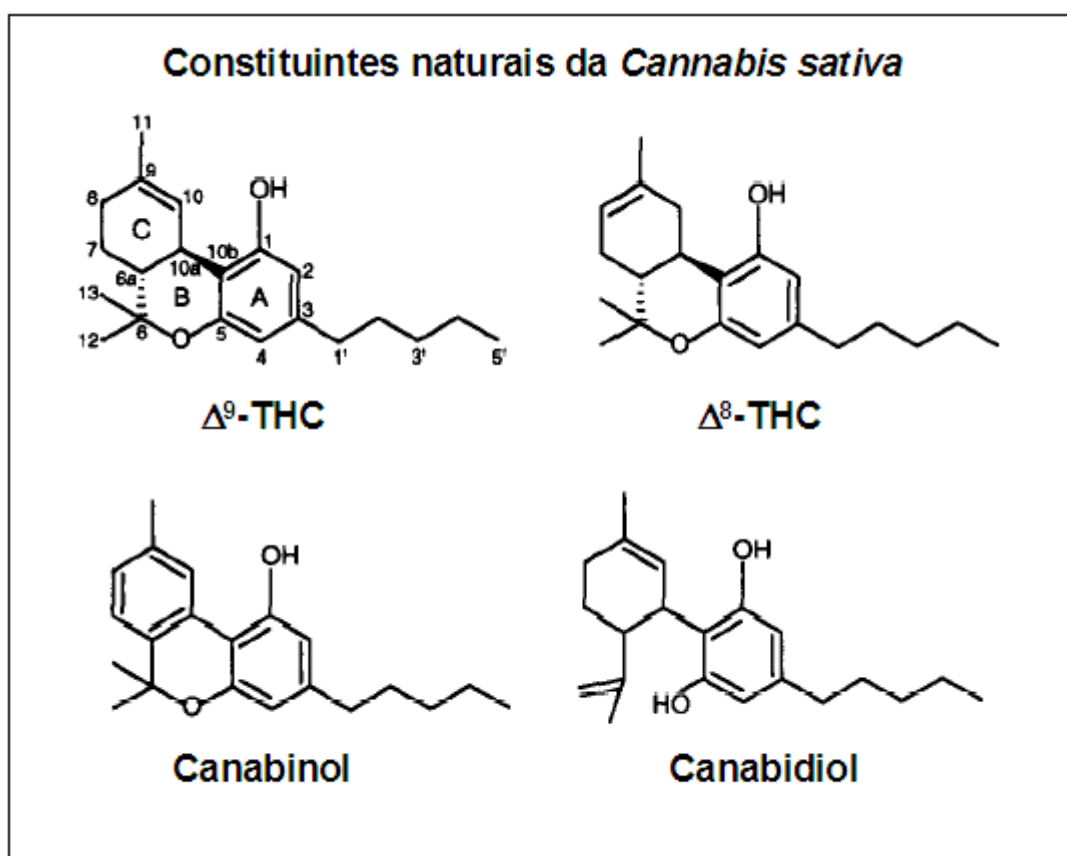


Fig.1 - Representação esquemática das estruturas moleculares dos constituintes naturais de maior concentração encontrados na *Cannabis sativa*. Adaptado de Pertwee (1997).

A *Cannabis sativa* pode induzir estados emocionais de euforia, frequentemente acompanhado de relaxamento e aumento da sociabilidade, embora as reações aversivas sejam susceptíveis de ocorrerem. (Hall and Solovij, 1998; Zuardi et al., 1982). Estes efeitos paradoxais são mediados principalmente pelo Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), que atua pelo menos dois receptores acoplados a proteína G, chamados por ordem de descoberta, de receptores canabinoides subclasse CB1 e subclasse CB2 (Howlett et. al., 2002).

3.2-Receptores canabinóides:

Originalmente se concebe que os canabinóides, sendo altamente lipossolúveis, atuam de forma similar aos anestésicos gerais. Todavia, em 1988, demonstrou-se uma ligação saturável de alta afinidade de um canabinóide tritiado em membranas preparadas a partir de cérebro de rato homogeneizado. Isto levou à identificação de receptores canabinóides específicos no cérebro (Rang et al., 2007).

O Receptor CB1 é encontrado em menor concentração nos tecidos periféricos, sendo mais recorrentes no SNC, no qual pode desempenhar um papel modulando a liberação de neurotransmissores como dopamina, noradrenalina, glutamato e serotonina na fenda sináptica (Ishac et. al., 1996; Shen et al.,1996; Kathmann et.al.,1999; Szabo et.al.,1999). De fato, os receptores CB1 estão entre os receptores metabotrópicos mais abundantes no encéfalo, localizando-se principalmente no hipocampo, córtices, gânglios da base e cerebelo (Herkenham et al., 1991; Jansen et al.,1992; Davies et al.,2002; Wilson e Niccol,2002).

A principal e mais conhecida localização dos receptores CB2 em seres vivos é em tecidos não-neuronais, principalmente nas células imunes, onde pode desempenhar um papel modulando a liberação de citocinas e nas células hematopoiéticas. No entanto, a localização exclusivamente periférica dos receptores CB2 já vinha sendo questionada quando, em 2006, Gong e colaboradores confirmaram a existência destes receptores no sistema nervoso, ainda que em proporções bem inferiores àquela dos receptores CB1. Ainda, a concentração destes receptores parece estar aumentada em regiões cerebrais específicas em algumas patologias, como a Doença de Alzheimer (Benito et al.,2003). Ambos pertencem à superfamília dos receptores com sete domínios transmembrana (Howlett et. al., 2002).

O mecanismo de transdução de sinal dos receptores canabinóides consiste na ativação de uma proteína Gi que, por sua vez, inibe a atividade da adenilato ciclase (Rang et al., 2007)

Os receptores CB1 são vinculados à inibição da adenilato ciclase e dos canais de cálcio controlados por voltagem, e à ativação dos canais de potássio retificadores de entrada sensíveis à proteína G (GIRK, G-protein-sensitive inward rectifying potassium channels), causando hiperpolarização. Os receptores CB1 estão localizados na membrana plasmática das terminações nervosas e inibem a liberação de transmissor pelas terminações pré-sinápticas, que é causada pela despolarização e pela entrada de Ca^{2+} . Os receptores canabinóides também influenciam a expressão gênica, tanto diretamente, pela ativação da proteína quinase ativada por mitógenos, quanto indiretamente, pela redução da atividade da proteína quinase A, em consequência da atividade reduzida da adenilato ciclase (Rang et al., 2007).

O resultado é a menor conversão de trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), conseqüente redução de atividade da proteína quinase A (PKA) e dos efeitos biológicos mediados por ela. Os receptores canabinóides podem também aumentar a condutância de canais de potássio e inibir canais de cálcio, modulando a atividade neuronal e a liberação de outros neurotransmissores (Fig 2) (Howlett et.al., 2002).

A localização dos receptores canabinóides, no SNC, é abundante em terminações neuronais pré sinápticas e a sua distribuição neuroanatômica está em pleno acordo com os efeitos farmacológicos dos canabinóides. A elevada densidade desse receptor nos núcleos da base e no cerebelo pode medir as alterações motoras induzidas por estes compostos. A sua presença no hipocampo e em diversas regiões do córtex cerebral pode justificar os déficits cognitivos e a amnésia anterógrada. A mediação dos efeitos hedônicos e reforçadores pode se justificar pela presença desse receptor no estriado ventral (núcleo acúmbens), enquanto a presença na amígdala e na matéria cinzenta periaquedutal pode explicar as alterações emocionais e a analgesia. Nos diversos núcleos do hipotálamo, estes receptores podem mediar a hipotermia e o aumento de apetite. A escassa distribuição em estruturas do tronco cerebral responsáveis pelo controle respiratório e cardiovascular explica a reduzida propensão dos canabinóides de induzir alterações significativas nesses sistemas (Moreira, 2008).

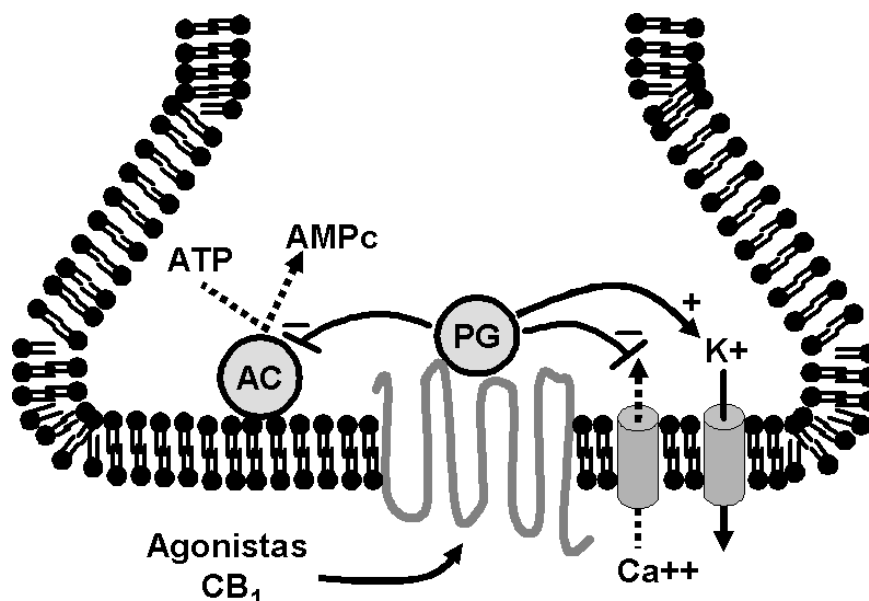


Fig 2. AC, Adenilato ciclase; PG, Proteína G; ATP, Trifosfato de Adenosina; AMPc, Monofosfato Cíclico de Adenosina; Ca⁺⁺, Cálcio; K⁺, Potássio

Referencia: Moreira (2008) O Sistema Canabinoide. In: Zuardi AW, Crippa JA, Guimaraes FS. Cannabis e Saúde Mental. FUNPEC-RP

3.3–Endocanabinoides:

A demonstração da existência de receptores para os canabinoides desencadeou uma intensa busca pelo ligante endógeno, assim como aconteceu com os receptores opióides e os opióides endógenos na década de 1970. Sendo os canabinoides compostos muito lipofílicos, Willian Devane, Roger Pertwee, Raphael Mechoulam e seus colaboradores trabalharam sob a hipótese de que os ligantes endógenos seriam compostos com esta mesma natureza. No ano de 1992, avaliando frações de extratos de cérebro de porco quanto à capacidade de deslocar um ligante radiomarcado de receptor canabinoide, estes autores publicaram a primeira proposta de um ligante endógeno para os receptores canabinoides, uma etanolamida do ácido aracdônico, a N-aracdonoil-etanolamida (AEA), um mediador eicosanóico (Fig 3) (Devane et. al., 1992).

Esse “canabinoide endógeno”, ou “endocanabinoide”, recebeu a denominação de “Anandamida”, sendo o termo “ananda” oriundo do sânscrito, significando felicidade serena, bem aventurança ou felicidade perfeita (Moreira, 2008).

Em seguida, demonstrou-se que a administração de anandamida em animais experimentais induzia efeitos semelhantes aqueles clássicos induzidos pelo Δ^9 -THC (Hipolocomoção, catalepsia, hipotermia e analgesia). Isso veio a consolidar a proposta de que a anandamida seria um ligante dos receptores canabinóides (Fride & Mechoulam, 1993), sendo caracterizada como um agonista endógeno com afinidade maior pelo receptor CB1 e afinidade mais discreta pelo receptor CB2 (Moreira, 2008).

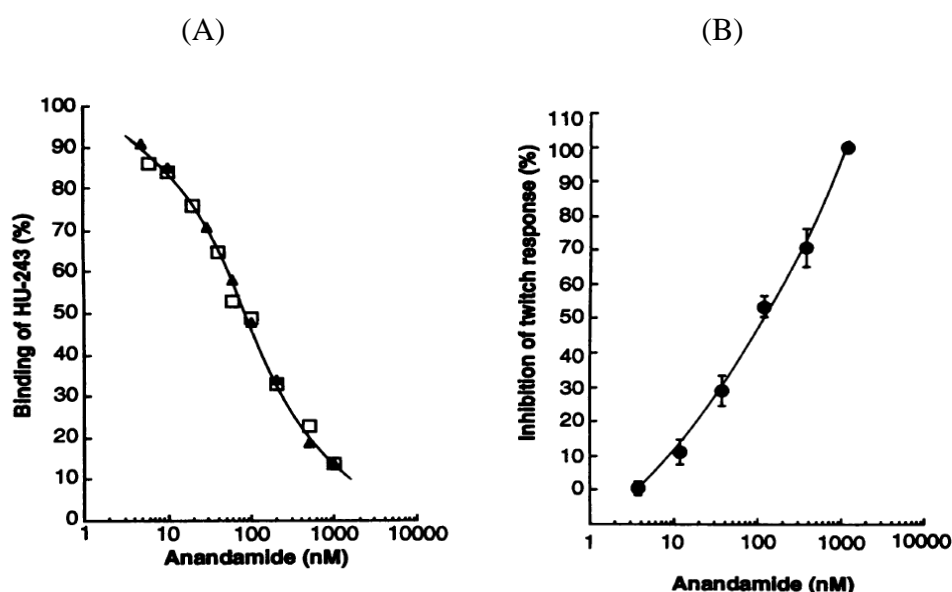


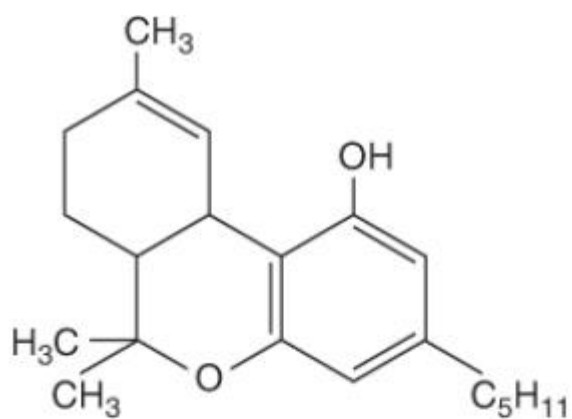
Fig. 3 – Anandamida como um endocanabinoide. A anandamida é um canabinóide endógeno. (A) inibição competitiva da ligação do HU-243 tritiado (um ligante de receptor canabinóide) a membrana sinaptossômica de cérebro de rato pela anandamida natural. (B) inibição da resposta de contração do ducto deferente (um bioensaio para canabinóides) pela anandamida natural. Observe a similaridade entre a ligação e a bioatividade.

Referência: Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992 Dec 18;258(5090):1946-9.

Em 1995, o grupo de Mechoulam identificou outro composto endógeno como um ligante para os receptores canabinoides, o 2-aracdonoil-glicerol (2-AG), que possui valores de afinidades semelhantes para ambos os receptores (Fig 4). Outros possíveis canabinoides endógenos são a N-aracdonil-dopamina (NADA) (Huang et al., 2002), o 2-aracdonil-gliceril éter (noladina) (Hanus et al., 2001) e a O-aracdonil-etanolamina (virodamina) (Porter et al., 2002), todos eles éteres, ésteres ou amidas do ácido aracdônico. Além destes compostos, o palmitoiletanolamida (PEA), análogo da AEA, está recebendo um crescente interesse como um potencial endocanabinoide. PEA não mostra afinidade por receptor CB1, e trabalhos são conflitantes quanto, se ativa receptor CB2 (Facci et. al., 1995; Ryberg et. al., 2007) ou não (Showalter et. al., 1996; Lambert et. al., 1999; Sugiura et. al., 2000). No entanto, relatos de um mecanismo específico que regula a síntese (Stella and Piomelli, 2001) e metabolismo (Tsuboi et. al., 2005) de PEA, apoia a noção de que esse ácido graxo endógeno pode atuar mais do que apenas um grupo molecular para os efeitos dos endocanabinoides (Mackie and Stella, 2006). Tem havido também um interesse, bastante significativo, na oleamida como um endocanabinoide. Ela tem mostrado eficácia, in vivo, no receptor canabinóide (Hoi and Hiley, 2006; Sudhahar et al., 2009) e com maior controvérsia, in vitro, no receptor CB1 (Fowler, 2004; Leggett et. al., 2004).

Os endocanabinoides foram primeiro descobertos no SNC, mas estão presentes também no sistema periférico em humanos e animais. São produzidos em cultura de neuronios (Di Marzo et al., 1994), microglia (Walter et al., 2003) e astrócitos (Walter et al., 2002), bem como por macrófagos isolados (Wagner et al., 1997; Di Marzo et al., 1999)

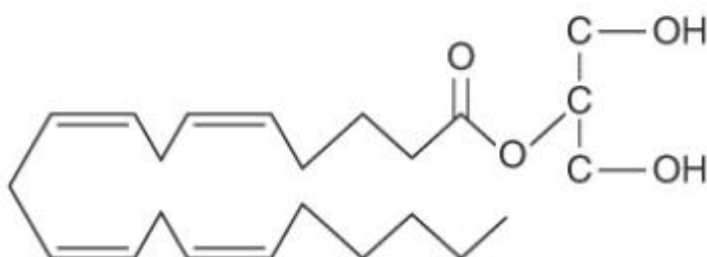
Os endocanabinoides são produzidos conforme “a demanda”, à semelhança de outros eicosanóides (p. ex., prostaglandinas e leucotrienos), em vez de serem pré-sintetizados e armazenados para liberação, quando necessário (Rang et. al., 2007).



Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC)



Anandamide



2 Arachidonoyl Glycerol (2 AG)

© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Fig. 4 – Estruturas do Δ^9 -tetraidrocanabinol e de dois endocanabinoides.

Referência: Rang et al., Pharmacology 6e, 2007; 248

3.3.1-Síntese dos endocanabinóides:

Para que uma substância receba o “status” de neurotransmissor, deve preencher alguns critérios. Tem-se como padrão a acetilcolina, o primeiro estudado, ao qual se seguiram uma série de neurotransmissores “clássicos”. A substância deve ter sua presença detectada no sistema nervoso, bem como as enzimas específicas para a sua síntese. Além disso, a substância deve ser armazenada em vesículas e liberada após despolarização seguida de influxo de cálcio, a partir de terminais pré-sinápticos (ação anterógrada). Depois de liberado, deve agir em receptores presentes em terminais pré ou pós-sinápticos. Finalmente, devem existir mecanismos específicos para o término de sua ação, por meio de metabolismo ou recaptação. É claro que estes critérios vem sendo revistos, havendo uma série de substâncias que não os preenchem adequadamente, as quais vem recebendo o nome de neurotransmissores “atípicos” (Moreira, 2008).

Quanto aos endocanabinóides, os mecanismos de síntese e inativação são mais compreendidos para a anandamida. Os estudos pioneiros foram realizados pelos grupos de Vincenzo Di Marzo, na Itália, e de Daniele Piomelli, na Califórnia, em meados da década de 1990 (Di Marzo et. al, 1994). Tornou-se evidente que os endocanabinóides são desprovidos de algumas das características que definem os neurotransmissores clássicos. São sintetizados pela clivagem de fosfolípidos da membrana plasmática, sendo o fator desencadeante o influxo de cálcio secundário à despolarização neuronal (Fig 5). Não são armazenados em vesículas sinápticas, possivelmente difundindo-se logo para o meio extracelular. Ou seja, o passo limitante para o início da ação dos endocanabinóides é a própria síntese, e não a liberação vesicular (são sintetizados sob demanda). Além disso, podem se originar em neurônios pós-sinápticos e agir em terminações pré-sinápticas, exercendo uma ação do tipo retrógrada (Moreira, 2008.). É provável que a anandamida seja formada por uma fosfolipase D (PLD) distinta, seletiva para a N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE), mas com uma baixa afinidade por outros fosfolípidos de membrana, sendo conhecida como NAPE-PLD. Esta enzima é uma zinco metalo-hidrolase estimulada pelo Ca^{+2} e também por poliaminas. Os precursores são produzidos por uma transacilase não caracterizada até o momento, mas sensível ao Ca^{+2} , que transfere um grupamento acila da posição sn-1 dos fosfolípidos para o átomo de nitrogênio da fosfatidiletanolamina. O 2-AG pode ser sintetizada pela hidrólise de precursores derivados

do metabolismo fosfolipídico. As enzimas chave são duas diacilglicerol lipases recentemente clonadas sn-1-seletivas (DAGL- α e DAGL- β), que pertencem à família das serinas-lipases. Estas enzimas, assim como a NAPE-PLD, são sensíveis ao cálcio, de forma consistente com a atividade do Ca^{+2} intracelular agindo como estímulo fisiológico para a síntese de endocanabinoides. As DAGLs estão localizadas em axônios e terminações axônicas pré-sinápticas durante o desenvolvimento, mas localizam-se pós-sinápticamente em dendritos e corpos celulares de neurônios adultos, em conformidade com o papel do 2-AG no crescimento neuronal e com o papel de um mediador retrógrado no cérebro adulto (Rang et. al., 2007).

3.3.2-Inativação dos endocanabinoides:

Quanto ao término da ação, alguns neurotransmissores “clássicos” são metabolizados na fenda sináptica a exemplo da acetilcolina. Outros são recaptados e metabolizados predominantemente no interior dos neurônios, como a noradrenalina. Para os endocanabinóides, esses aspectos vem se mostrando bastante controversos (Di Marzo et. al, 1994; Cravatt et. al, 1996).

Todas as evidências indicam que a anandamida seja metabolizada após sua re-entrada nos neurônios, por uma hidrolase de amidas de ácidos graxos (Fatty Acid Amide Hydrolase, FAAH) (Fig 5) (Di Marzo et. al, 1994; Cravatt et. al, 1996). A enzima FAAH é encontrada intracelularmente sobre as membranas das organelas, principalmente em neurônios pós-sináptico, mostrando expressão complementar para CB1 (Egertova et. al., 1998; Gulyas et. al., 2004). Astrócitos reativos apresentam aumento da expressão para FAAH (Benito et. al., 2005; Benito et. al., 2007; Nunes et. al., 2008). FAAH é responsável pela degradação de anandamida, embora 2-AG possa também agir como um substrato (Di Marzo et. al., 1998; Goparaju et. al., 1998). A FAAH foi cristalizada, sendo uma serina hidrolase. Ela converte a anandamida a ácido araquidônico mais etanolamina e também hidrolisa o 2-AG, produzindo ácido araquidônico e glicerol. A expressão de seu gene é supra regulada pela leptina e pela progesterona e infra regulada por estrógenos e glicocorticóides (Rang et. al., 2007). Foram desenvolvidos compostos inibidores da FAAH. Eles aumentam a concentração endógena de endocanabinóides e mimetizam as ações dos agonistas de receptores canabinóides, possibilitando uma abordagem farmacológica (Beltramo et. al., 1997). Além da FAAH, a anandamida também pode sofrer

a ação de enzimas que metabolizam o ácido aracdônico, como a ciclo-oxigenase e a lipo-oxigenase, originando compostos cuja importância fisiológica e farmacológica ainda está por ser compreendida. Apesar de alguns aspectos ainda não elucidados, a etapa do metabolismo da anandamida está mais bem compreendida do que sua entrada para os neurônios (Moreira, 2008).

Uma das explicações para a internalização da anandamida é a de que ela poderia transpor a membrana neuronal sem a necessidade de uma proteína captadora. O processo ocorreria por difusão simples, governado pelo gradiente de concentração. Como a anandamida sofre a ação da FAAH dentro da célula, haveria um gradiente favorável ao influxo, secundário ao metabolismo no compartimento intracelular (Hillard and Jarrahian, 2003; Mc Farland and Barker, 2004). De acordo com esta hipótese, a inibição farmacológica da FAAH intensificaria as ações da anandamida por aumentar a concentração intracelular de anandamida e criar um gradiente desfavorável ao influxo, aumentando em seguida as concentrações extracelulares desse neurotransmissor (Moreira, 2008).

Porém, alguns resultados sustentam a hipótese da existência de um captador da anandamida. Os argumentos baseiam-se em dados de que a cinética da internalização tem propriedades características de processos mediados por uma proteína. Além disso, foram desenvolvidos compostos que, acredita-se, aumentem a concentração extracelular de anandamida não por inibirem a FAAH, mas por inibirem especificamente a sua internalização. A eficácia destes “inibidores da captação de anandamida” é bastante alterada por pequenas variações estruturais, o que realmente sugere a existência de um sítio de ação específico, ou seja de uma proteína captadora (Hillard and Jarrahian, 2003; Mc Farland and Barker, 2004).

Nenhuma dessas hipóteses foi definitivamente sustentada ou descartada. É possível que ambos os processos ocorram, mas há que se levar em conta alguns fatores que dificultam as interpretações dos estudos nessa área. Certas drogas propostas como inibidoras da captação também inibem a FAAH, de modo que a menor entrada de anandamida poderia ser secundária a inibição do metabolismo. Além disso, esse “captador de anandamida” permanece uma entidade obscura, uma vez que ele ainda não foi identificado ou caracterizado no âmbito molecular. Apesar dessas dificuldades, e mesmo considerando que muitos estudos ainda estão por serem conduzidos, tem sido de grande

interesse comparar os efeitos dos inibidores de internalização/metabolismo da anandamida com os dos agonistas dos receptores canabinóides (Moreira, 2008).

A inativação da 2-AG ocorre preferencialmente através de hidrolises da enzima monoacilglicerol lipase (MAGL), localizada pré-sinápticamente (Fig 5) (Rang et. al., 2007).

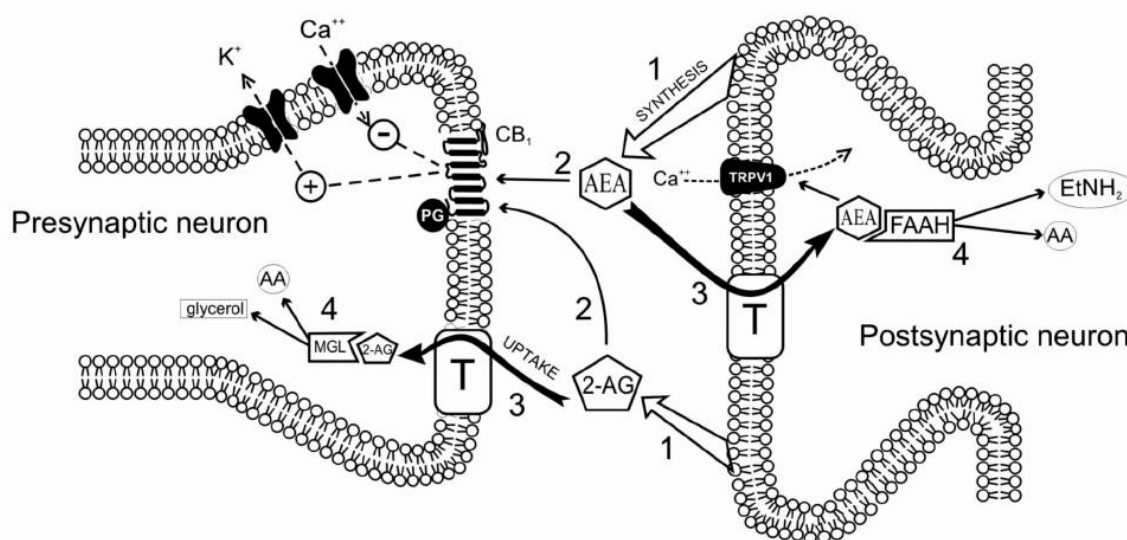


Fig. 5 – Biossíntese e inativação dos endocanabinóides. 2-AG, 2-araquidonoil glicerol; AA, ácido araquidônico; EtNH₂, etanolamina; FAAH, ácido graxo amida hidrolase; MGL, monoacil glicerol lípase; G, glicerol; AEA, anandamida; T, transportador endocanabinoide de membrana; TRPV1, receptor vaniloide.

Referência: Saito VM, Wotjak CT, Moreira FA. [Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders?]. Rev Bras Psiquiatr. 2010 May;32 Suppl 1:S7-14.

3.3.3-Mecanismos Fisiológicos dos endocanabinóides:

Os estímulos que liberam endocanabinóides, levando á ativação dos receptores CB, e sua vinculação com eventos posteriores, incluindo efeitos comportamentais ou psicológicos, estão muito incompletamente definidos. A concentração aumentada de Ca^{+2} intracelular é, provavelmente, um importante gatilho celular porque, como mencionado anteriormente, o Ca^{+2} ativa a NAPE-PLD e outras enzimas envolvidas na biossíntese de endocanabinóides (Rang et. al., 2007).

A ativação dos receptores CB está envolvida em um fenômeno conhecido como supressão da inibição induzida por despolarização (DSI). A DSI ocorre em células piramidais do hipocampo; quando estas são despolarizadas por um estímulo excitatório, ocorre supressão do estímulo inibitório mediado pelo GABA para as células piramidais, gerando um fluxo retrógrado de informações da célula piramidal despolarizada para os axônios inibitórios que terminam nela. Tal fluxo reverso de informações da célula pós para a célula pré-sináptica é uma característica de outros casos de plasticidade neuronal, tais como a “sonação temporal”(wind-up) nas vias nociceptivas e a potencialização a longo prazo no hipocampo, onde o óxido nítrico está envolvido como um mensageiro reverso excitatório que se difunde de neurônios despolarizados do hipocampo para um terminal axônico excitatório liberador de glutamato. A DSI é bloqueada pelo antagonista CB1 rimonabanto. A localização pré-sináptica dos receptores CB1 e as distribuições celulares das enzimas DAGL e MAGL compatibilizam-se bem com a idéia de que o endocanabinóide 2-AG poderia ser um mensageiro “retrógrado” na DSI (Rang et. al., 2007).

A nossa crescente compreensão dos papéis dos canabinóides endógenos sugeriu duas vias pelas quais os canabinóides podem ter impacto sobre processos de neurodegeneração; neuromodulação e imunomodulação. A ação dos endocanabinóides neuromoduladores foi bem caracterizado em vários estudos, receptores CB1 e CB2 e sinais de transdução foram detalhados em várias revisões (Felder et al., 1995; Mc Allister and Glass, 2002; Dalton et. al., 2009; Scotter et. al., 2009). Em suma, ficou demonstrado que os endocanabinóides sintetizados por despolarização pós- sináptica nos dendritos, particularmente a 2-AG (Kim and Alger, 2004), podem agir como ligantes retrógrados no receptor CB₁ localizado nos terminais pré-sinápticos para inibir a liberação de

neurotransmissores excitatórios ou inibitórios do neurônio pré-sináptico (Maejima et. al., 2001; Wilson and Nicoll, 2001).

Além deste papel fundamental na regulação da atividade dos neurônios, os endocanabinóides também desempenham um papel fundamental na função imune no cérebro e no sistema periférico. Como mencionado, receptor CB₂ é expresso em várias células imune residentes ou circulantes, principalmente quando estas células são ativadas, e seu agonismo é tipicamente associado com uma diminuição nas suas atividades pró-inflamatória. Isto inclui a inibição de liberação de mediadores inflamatórios, incluindo óxido nítrico, interleucina-2 e TNF- α , inibição da ativação das células mediadas no processo imune, e inibição da proliferação e quimiotaxia (Ehrhart et. al., 2005; Coopman et.al., 2007; Maresz et. al., 2007; Romero-Sandoval et. al., 2009; and reviewed in Walter and Stella, 2004a).

3.3.4-Perspectivas Farmacológicas dos canabinoides:

Atualmente, as perspectivas farmacológicas mais importantes para o sistema canabinoide são em relação a transtornos de ansiedade e do pânico, esquizofrenia, patologias relacionadas ao controle motor, drogas de abuso, analgesia, além de ações antiemética e anorexígena. A maioria dos estudos ainda está em etapas pré-clínicas, utilizando modelos animais que apresentem preditabilidade farmacológica para esses diversos transtornos psiquiátricos e neurológicos (Moreira, 2008).

Há estudos mostrando que os agonistas CB1 induzem efeitos ansiolíticos, embora também existam resultados de efeitos ansiogênicos, havendo certa controvérsia na modulação da ansiedade por estes receptores. Em função desses aspectos, tem-se empregado estratégias alternativas aos agonistas CB1. Uma das mais interessantes tem sido a potencialização dos efeitos da anandamida por meio da inibição de sua internalização/metabolismo, utilizando-se, por exemplo, compostos inibidores da FAAH. Tem-se obtido sucesso em modelos animais, observando-se efeitos ansiolíticos sem as alterações motoras que se observam com o uso de agonistas CB1 (Kathuria et. al., 2003). Outra recente proposta é a de que os endocanabinoides sejam importantes mediadores da extinção de memórias condicionadas a eventos aversivos, o que teria aplicação para o

tratamento de depressão e transtorno de estresse pós-traumático, por exemplo (Marsicano et. al., 2002).

Os receptores canabinóides estão significativamente presentes em estruturas possivelmente envolvidas na fisiopatologia da esquizofrenia, tais como o córtex pré-frontal e o núcleo acúmbens. Além disso, tanto o uso da cannabis sativa quanto a administração de Δ^9 -THC (ou de outros agonistas CB1) pode induzir efeitos psicomiméticos. Com base nesses e em outros dados, foi levantada a hipótese de que a intensificação na neurotransmissão mediada pelos endocanabinóides poderia participar da fisiopatologia da esquizofrenia (Emrich et al. 1997). De fato, há dados de alterações no sistema endocanabinóides associadas a essa patologia, como níveis elevados de anandamida e de receptores CB1, embora ainda sem uma relação causal muito clara (Van der Stelt and Di Marzo, 2003). Nesse aspecto, resta esclarecer como ocorrem as interações neuroquímicas dos endocanabinóides com a dopamina e o glutamato (os principais neurotransmissores envolvidos na esquizofrenia) e se antagonistas de receptores de canabinóides apresentam efeitos consistentes em modelos preditivos para fármacos antipsicóticos (Moreira, 2008).

Considerando a marcante presença de receptores CB1 no núcleos da base e a já mencionada interação com a dopamina, vem-se estudando intensamente o possível envolvimento dos endocanabinóides em patologias relacionados ao controle motor, como as doenças de Parkinson e Huntington. Porém, a participação dos endocanabinóides nos processos fisiopatológicos ainda não está clara, e as abordagens farmacológicas ainda estão inconsistentes (Fernandez-Ruiz et al., 2002).

Muito interessante tem sido os efeitos dos canabinóides sobre as ações de drogas de abuso, em especial sobre os opióides. Aparentemente, há íntima relação entre os sistemas canabinóide e opióide na distribuição neuroanatômica, nos seus mecanismos de transdução de sinal e no controle de processos fisiológicos como dor e recompensa. O fenômeno de tolerância cruzada pode ocorrer para alguns efeitos dos agonistas canabinóides e opióides. Demonstrou-se também que tanto agonistas CB1 quanto inibidores de internalização/metabolismo da anandamida atenuam a síndrome de abstinência e a auto-administração de opióides, sugerindo que esta pode ser uma abordagem promissora para estudos clínicos (Van der Stelt and Di Marzo, 2003). Os antagonistas também têm sido estudado em modelos de auto-administração de opióides, etanol ou cocaína (Moreira, 2008).

O potencial analgésico dos canabinóides é conhecido de longa data. No SNC esse efeito analgésico pode ser mediado pelo receptor CB1, que está presente em estruturas responsáveis pelo controle da dor. Além disso, os agonistas seletivos para os receptores CB1 ou CB2 apresentam efeito mesmo se administrado de forma local e periférica. Um aspecto interessante é que, como os receptores CB2 parecem ter pouca importância no cérebro, a administração sistêmica de agonistas seletivos para estes receptores pode induzir antinocicepção sem os efeitos colaterais decorrentes do agonismo em receptores CB1 (Iversen and Chapman, 2002).

Também tem-se explorado a interação do sistema canabinoide com os opióides e receptores vanilóides, de modo a promover analgesia mais eficaz e duradoura e evitando-se o desenvolvimento de tolerância (Iversen and Chapman, 2002; Di Marzo et al., 2004). Os receptores vanilóides tem significativo papel na mediação de respostas nociceptivas por neurônios aferentes, além de encontrarem-se amplamente distribuídos no SNC. Esses receptores ligados a canais iônicos permeáveis a cátions foram inicialmente descobertos como receptores “órfãos” (sem um ligante conhecido). Seu ligante exógeno padrão é a capsaicina (8-metil-N-vanilil-6-nonenamida), a substância pungente presente em espécies de pimenta, como o *Capsicum frutescens*. A anandamida foi o primeiro ligante endógeno proposto para os receptores vanilóides, daí a conexão deste receptor com o sistema canabinoide (Van der Stelt and Di Marzo, 2004). Diversos outros ligantes dos receptores canabinóides atuam também sobre receptores vanilóides, mas ainda não estão claras quais as implicações fisiológicas e farmacológicas dessas interações (Piomelli, 2003; De Petrocellis et al., 2004). Portanto, este tem sido mais um intenso foco de pesquisas (Moreira, 2008).

Enfim, considerando-se o efeito dos canabinóides de estimularem o apetite, cabe mencionar sua utilização como orexígenos em pacientes com câncer ou AIDS. Em contrapartida, antagonistas CB1 vem sendo estudados como potenciais anorexígenos a serem empregados no tratamento de obesidade (Di Marzo et al., 2004).

Abaixo tabela com lista representativa de exemplos para cada estratégia de intervenção farmacológica.

Tabela 1 – Compostos que interferem com o sistema canabinóide: efeitos positivos e efeitos adversos:

Alvo	Efeitos Positivos	Efeitos Adversos
<p>Agonistas dos receptores CB1/CB2.</p> <p>Δ^9-THC nabilone, CP-55940, HU-210, WIN-55,212-2</p> <p>Agonista do receptor CB1.</p> <p>ACEA, R-(+)-methanandamida</p>	<p>-propriedades ansiolítica/antidepressiva</p> <p>- em uso clínico: anti-emético, estimulante de apetite, analgésico</p>	<p>- pode induzir estados aversivos (particularmente em altas doses), sedação, amnésia, adicção.</p>
<p>Agonistas alostéricos do receptor CB1.</p> <p>Org 275796, Org 29647</p>	<p>- poderia induzir ações mais sutis, com menos efeitos colaterais em comparação aos convencionais agonistas do receptor CB1.</p>	<p>- n.d.</p>
<p>Antagonistas do receptor CB1.</p> <p>Rimonabant (SR 141716^a), AM 251</p>	<p>- útil no tratamento da adicção.</p> <p>- efeitos benéficos na obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares (síndrome metabólica)</p>	<p>- pode facilitar a ocorrência de ansiedade e depressão</p>
<p>Antagonistas do receptor CB2.</p> <p>AM-1241, JWH-133</p>	<p>-evitar os problemas de ativação do receptor CB1</p> <p>- propriedades analgésicas</p>	<p>- n.d.</p>
<p>Antagonistas do receptor CB2.</p> <p>SR 1414528, AM 630</p>	<p>- n.d.</p>	<p>- n.d.</p>
<p>Agonistas TRPV1.</p> <p>Capsaicina, resiniferatoxina, Olvanil</p>	<p>- propriedades analgésicas no Sistema Nervoso Periférico</p>	<p>- pode facilitar ansiedade</p>

<p>Antagonistas TRPV1.</p> <p>Capsazepina, iodo-resiniferataxina, SB 366791</p>	<p>- propriedades ansiolítica/antidepressiva</p> <p>- pode agir, reorientando as ações da anandamida exclusivamente para receptor CB1</p>	<p>- n.d.</p>
<p>Inibidores da captação de endocanabinoides.</p> <p>AM 404, VDM 11, UCM 707, OMDM, AM 1172</p>	<p>- propriedades ansiolítica/antidepressiva</p> <p>- menos efeitos colaterais em comparação com agonistas do receptor CB1</p> <p>- baixo potencial de adicção</p>	<p>- alvo molecular permanece indefinido (Transportador de endocanabinoide)</p> <p>- falta de seletividade de algumas drogas</p> <p>-efeitos a longo prazo têm sido pouco investigados</p>
<p>Inibidores da FAAH.</p> <p>URB 597, MAFP</p>	<p>- aproveitar a demanda sobre as ações da anandamida</p>	<p>- em concentrações mais elevadas, a anandamida também pode ativar TRPV1, assim potencialmente ocluindo receptor CB1, que media efeitos favoráveis</p>
<p>Bloqueadores duplos de FAAH/TRPV1.</p> <p>AA-5HT</p>	<p>- mesmo efeito ansiolítico como os inibidores de FAAH puro, mas com maior eficácia</p>	<p>- n.d.</p>
<p>Inibidores de MAGL.</p> <p>URB 602, JZL 184</p>	<p>- aproveitar a demanda sobre as ações do 2-AG</p>	<p>- ao contrário dos inibidores de FAAH, podem mimetizar alguns efeitos típicos de receptores CB1</p>
<p>Inibidores da síntese de endocanabinoides</p> <p>O-3640, O-3841</p>	<p>- n.d.</p>	<p>- n.d.</p>

n.d. – não determinado

4.0-Transtornos de ansiedade e pânico:

Por experiência própria, ou por conhecimento, reconhecemos que os distúrbios de ansiedade podem causar grandes prejuízos à qualidade de vida. Nossa experiência, contudo, também nos faz admitir que determinados graus de ansiedade melhoram nosso desempenho em uma infinidades de tarefas diárias. Essa idéia foi descrita pela primeira vez por Robert Yerkes (1876-1956) e John Dillingham Dodson (1879-1955) em 1908, quando formularam uma relação entre ansiedade e desempenho através de uma curva em “U” invertido (Fig 6) (Fernandez&Silva, 2008).

Conhecido hoje como a lei de Yerkes-Dodson, esse princípio sustenta que toda tarefa possui um ponto ótimo de ansiedade para que ela possa ser executada da melhor forma possível. Níveis abaixo ou acima desse ponto tendem a prejudicar o desempenho da tarefa. A lei de Yerkes-Dodson sugere ainda que o ponto ótimo para a execução de uma determinada tarefa depende de seu grau de dificuldade. Como se pode observar na figura 6, a tarefa mais difícil requer um nível de ansiedade menor para ser executada da melhor forma possível em relação às tarefas de dificuldade média a fácil. Todavia, níveis exageradamente elevados de ansiedade sempre prejudicam a execução de uma tarefa, seja ela fácil, média ou difícil, caracterizando-se assim seu aspecto patológico (Fernandez&Silva, 2008).

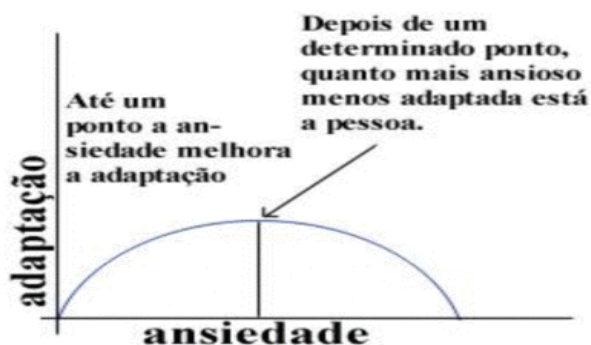


Fig. 6- Lei de Yerkes-Dodson (1908) ¹

¹Fig. da palestra proferida pelo PhD Prof. Frederico G. Graeff, no curso Neurobiologia dos transtornos de ansiedade, no Pré-Simposio do 4º Simposio de Neurociencias - UFMG, Belo Horizonte, 31 out. 2010

A ansiedade é um fenômeno complexo. Sua manifestação patológica pode expressar-se de três formas distintas: 1) atividade consciente, 2) reações comportamentais e 3) respostas fisiológicas. Dentre os sintomas conscientes, destacam-se as sensações de desconforto e apreensão, hipervigilância, insônia e perda de concentração. Estados de ansiedade podem também provocar confusões ou distorções da percepção, alterando o significado de acontecimentos registrados pelo indivíduo (Fernandez&Silva, 2008).

No entanto, uma das principais características da ansiedade é sua capacidade de inibir o curso normal de um conjunto de atividades diárias. Pessoas deixam de trabalhar, viajar e de se relacionar socialmente graças às sensações de ansiedade associadas a essas situações (Fernandez&Silva, 2008).

Todas essas sensações são mediadas por reações comandadas pelo sistema nervoso autônomo e pelo sistema hormonal (Fernandez&Silva, 2008).

4.1-Aspectos históricos e classificação dos transtornos de ansiedade:

Os primeiros modelos explicativos da natureza racional capazes de articular um pensamento lógico em relação aos distúrbios mentais surgiram na Grécia Antiga. Em torno de 400 a.C., Hipócrates (460-380 a.C.), além de classificar as enfermidades mentais em mania, melancolia e frenesi, descartou a influência de deuses como responsáveis pela origem de qualquer alteração da atividade mental (Fernandez&Silva, 2008).

Contudo, após o período da Grécia Antiga, explicações amparadas em crenças sobrenaturais reapareceram, persistindo por toda a Idade Média. Somente na virada do século XVII, com a publicação do Dictionnaire Universel, em 1690, Antoine Furetière (1619-1688) reconheceu o termo ansiedade como uma reação natural a uma situação de perigo (Fernandez&Silva, 2008).

A noção de ansiedade como uma disfunção da atividade mental surgiu somente no início do século XIX. Em 1813, Augustin-Jacob Landré-Beauvais (1772-1840) apontou a ansiedade como uma síndrome composta por aspectos emocionais de natureza consciente acompanhados de reações fisiológicas. Em 1844, Jean Baptiste Félix Descuret (1795 – 1872) publicou o livro A medicina das paixões, onde dedicou todo um capítulo às reações

de ansiedade e sua relação com problemas médicos. Em 1850, Otto Domrich descreveu o que hoje denominamos transtorno do pânico, apontando a presença de palpitações, tonturas e outros sintomas. Em 1871, Jacob Mendez Da Costa (1833 – 1900) realizou novas descrições desse mesmo transtorno, denominando-o “síndrome do coração irritável”. Em 1869, George Beard (1839 – 1883) introduziu o conceito de neurastenia para designar graus menores de ansiedade e depressão, incluindo a presença de exaustão profunda, dificuldade de concentração, dores crônicas, insônia e dificuldades sexuais. Em 1880, Karl Westphal (1833 – 1890) descreveu uma série de sintomas presentes em fobias simples, assim como no transtorno obsessivo-compulsivo. (Fernandez&Silva, 2008).

No entanto, foi somente com Sigmund Freud (1856 – 1939) que os transtornos de ansiedade adquiriram grande destaque clínico e diferentes quadros patológicos envolvendo ansiedade começaram a ser sistematicamente estudados. Freud (1886) descreveu com clareza várias disfunções relacionadas com a ansiedade, dentre elas a crise aguda de angústia, a neurose de angústia e a expectativa ansiosa, hoje denominada ataque de pânico, transtorno do pânico e ansiedade generalizada, respectivamente. Freud definiu também outros transtornos ansiosos, como, por exemplo, a neurose obsessiva-compulsiva (transtorno obsessivo-compulsivo), neurose fóbica (fobias específicas) e neurose traumática (transtorno do estresse pós-traumático). No entanto, este sistema de classificação psicanalítico tornou-se altamente inferencial e especulativo, calcando-se quase que exclusivamente em pressupostos teóricos que ainda carecem de validação empírica. (Fernandez&Silva, 2008).

Paralelamente a Freud, Emil Kraepelin (1856-1926), na virada do século XX, deu início a um sistema de classificação dos transtornos mentais análogo às enfermidades físicas, distinguindo-as de acordo com sua etiologia, sintomas, evolução e prognóstico. Essa tentativa de classificação nosológica dos transtornos mentais resultou em uma seção exclusiva dedicada às doenças mentais na Classificação Internacional de Doenças, em sua sexta edição (CID-6), publicada em 1948 pela Organização Mundial de Saúde. Esta classificação mostrou-se insatisfatória para psiquiatras americanos, de modo que a Associação Psiquiátrica Norte- Americana publicou, em 1952 uma classificação independente da CID-6, denominada Manual de Estatística e Diagnóstico dos Transtornos Mentais (DSM, do inglês, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). (Fernandez&Silva, 2008).

Dada a dificuldade de se entender ou mesmo descrever a complexidade dos transtornos mentais de uma forma geral e os de ansiedade em particular, o DSM e a CID vêm sofrendo uma série de alterações ao longo dos anos. (Fernandez&Silva, 2008).

A tabela a seguir apresenta os respectivos anos de publicação de cada uma das edições desses dois sistemas de classificação dos transtornos mentais (Fernandez&Silva, 2008).

Tabela 2 – Ano de publicação de cada uma das edições dos dois sistemas de classificação dos transtornos mentais: CID e DSM

CLASSIFICAÇÃO DOS TRANSTORNOS MENTAIS			
CID		DSM	
REVISÃO	ANO	REVISÃO	ANO
6	1948	I	1952
7	1955	II	1968
8	1965	III	1980
9	1975	III-R	1987
10	1992	IV	1994
		IV-TR	2000

Tanto o DSM-IV-TR como a CID-10 definem diferentes transtornos de ansiedade por meio de critérios claros, garantindo assim a formulação de diagnósticos mais precisos e confiáveis. (Fernandez&Silva, 2008).

No quadro abaixo temos uma comparação da classificação dos transtornos de ansiedade de acordo com o DSM-IV-TR e a CID-10 (Fernandez&Silva, 2008).

Tabela 3 – Classificação dos transtornos de ansiedade

DSM-IV-TR		CID-10	
Código	Tipo de Transtorno	Código	Tipo de Transtorno
300.02	Transtorno de ansiedade generalizada	F41.1	Transtorno de ansiedade generalizada
300.23	Fobia Social	F40.1	Fobias Sociais
300.29	Fobia Específica	F40.2	Fobias Específicas
308.3	Transtorno de Estresse Agudo	F43.0	Reação Aguda ao Estresse
309.81	Transtorno de Estresse Pós-traumático	F43.1	Transtorno de Estresse Pós-traumático
300.3	Transtorno Obsessivo-compulsivo	F42.8	Outros Transtornos Obsessivo-compulsivos
300.01	Transtorno de Pânico sem Agorafobia	F41.0	Transtorno de Pânico
300.21	Transtorno de Pânico com Agorafobia	F40.01	Agorafobia com Transtorno de Pânico
300.22	Agorafobia sem História de Transtorno de Pânico	F40.00	Agorafobia sem Transtorno de Pânico
293.89	Transtorno de Ansiedade Devido a condição Médica Geral ou Induzido por substâncias	F06.4	Transtorno Orgânico de Ansiedade
300.00	Transtorno de Ansiedade sem outra especificação	F41.9	Transtorno de Ansiedade Não Especificado

Referencia:

Fernandez&Silva, 2008

4.2-Transtorno de pânico e agorafobia:

O transtorno de pânico se caracteriza pela ocorrência espontânea e inesperada de ataques de pânico, isto é, períodos distintos de medo intenso ou terror, sentimento de morte iminente e medo de estar ficando louco, acompanhado por taquicardia, hiperventilação, asfixia, hipertensão arterial, dores no peito, tontura e náuseas, que podem variar de vários ataques por dia a apenas poucos por ano. Ele costuma ser acompanhado de agorafobia, o medo de ficar só em lugares públicos, particularmente naqueles dos quais seria difícil uma saída rápida durante o curso de um ataque de pânico. (Kaplan&Sadock, 2007).

A agorafobia pode ser a mais incapacitante das fobias, uma vez que interfere de modo significativo na capacidade de desempenho do indivíduo no trabalho e em situações sociais fora de casa (Kaplan&Sadock, 2007).

4.3-Fobias específicas e fobia social:

O termo fobia se refere ao medo excessivo de objeto, circunstância ou situação específica (Kaplan & Sadock, 2007). A fobia específica é o medo irracional e excessivo, circunscrito a situações ou objetos específicos, tais como determinados animais, como, por exemplo, cães (cinifobia), gatos (ailurofobia), galinhas (alectorofobia), aranhas (aracnofobia), assim como o medo de certas situações específicas, como, por exemplo, de altura (acrofobia), de voar de avião (aviofobia) ou de espaços fechados (claustrofobia), enquanto a fobia social caracteriza-se por um medo acentuado e persistente de situações sociais que possam envolver o desempenho de uma atividade pública na qual o indivíduo pode se sentir envergonhado (Fernandez&Silva, 2008).

4.4-Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC):

As características essenciais do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) são obsessões ou compulsões recorrentes, suficientemente graves para causar sofrimento notável. As obsessões e compulsões consomem tempo e interferem de modo significativo na rotina normal do indivíduo, no desempenho ocupacional, nas atividades habituais e nos

relacionamentos. O paciente pode ter obsessão, compulsão ou ambas. (Kaplan&Sadock, 2007).

A obsessão é um pensamento, sentimento, idéia ou sensação recorrente e intrusiva. Em contraste com esta, que é um acontecimento mental, a compulsão é um comportamento. Especificamente, uma compulsão é um comportamento consciente, padronizado, recorrente, como contar, verificar ou evitar (Kaplan&Sadock, 2007).

4.5-Transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de estresse agudo:

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é uma condição que se desenvolve quando uma pessoa vê, ouve ou é envolvida por um estressor traumático externo. Ela reage a essa experiência com medo e impotência, revive de forma persistente o acontecimento e tenta evitar lembrar-se dele. Para se fazer o diagnóstico, os sintomas devem durar por mais de um mês após o acontecimento e afetar de modo significativo áreas importantes da vida, como a familiar e a profissional. A revisão do texto da quarta edição do DSM-IV-TR define uma condição que é semelhante ao TEPT, denominada transtorno de estresse agudo, que ocorre mais precisamente do que o primeiro (dentro de quatro semanas do acontecimento) e que tem remissão dentro de dois dias a quatro semanas. Se os sintomas persistem após esse tempo, o diagnóstico de TEPT é indicado (Kaplan&Sadock, 2007).

Os estressores que causam tanto o transtorno de estresse agudo como o TEPT levam a uma sobrecarga suficiente para afetar praticamente qualquer um. Podem se originar de experiências na guerra, tortura, catástrofes naturais, assaltos, estupro e acidentes graves, como, por exemplo, em carros e em edifícios incendiados (Kaplan&Sadock, 2007).

Ocorrem ainda sintomas como depressão, ansiedade e dificuldades cognitivas, como má concentração (Kaplan&Sadock, 2007).

4.6-Transtorno de ansiedade generalizada:

As pessoas que parecem ansiosas por tudo têm probabilidade de serem classificadas como tendo transtorno de ansiedade generalizada. A revisão de texto da quarta edição do DSM-IV-TR o define como ansiedade a preocupação excessiva sobre vários acontecimentos ou atividades, na maior parte dos dias, durante o último período de seis meses. A preocupação é difícil de se controlar e se associa a sintomas somáticos, como tensão muscular, irritabilidade, dificuldade de dormir e inquietação. A ansiedade não está relacionada a aspectos de outro transtorno do Eixo I, não é causada por uso de drogas ou por uma condição médica geral, e não ocorre somente durante um transtorno do humor ou psiquiátrico. Trata-se uma sensação difícil de controlar, perturbadora do ponto de vista subjetivo, que compromete áreas importantes da vida (Kaplan&Sadock, 2007).

4.7-Transtorno de ansiedade devido a uma condição médica geral:

Muitas doenças médicas se associam à ansiedade. Os sintomas podem incluir ataques de pânico, ansiedade generalizada, obsessões e compulsões e outros sinais de sofrimento. Em todos os casos, os sinais e sintomas decorrem de efeitos fisiológicos diretos da condição sistêmica (Kaplan&Sadock, 2007).

4.8-Neurobiologia:

Os transtornos de ansiedade estão entre as condições psiquiátricas mais prevalentes nos Estados Unidos e na maioria das populações estudadas. Além disso, os estudos têm mostrado de maneira persistente que eles produzem morbidade desordenada, uso de serviços de saúde e comprometimento do desempenho incomuns. Achados recentes também sugerem que transtornos crônicos de ansiedade podem aumentar a taxa de mortalidade relacionada a problemas cardiovasculares (Kaplan&Sadock, 2007).

Sob uma perspectiva neurobiológica, o estudo dos transtornos de ansiedade é fundamental (Kaplan&Sadock, 2007). No entanto, os mecanismos moleculares envolvidos nesses processos patológicos são poucos conhecidos (Hovatta et. al., 2005).

A presença de um quadro patológico é, muitas vezes, consequência de falhas no funcionamento de determinado sistema de grande valor adaptativo que foi adquirido ao longo de um processo natural de seleção. Partindo-se deste princípio, é possível compreender o transtorno de ansiedade generalizada como um distúrbio na atividade de um sistema saudável denominado medo. Este sistema é responsável pelo processamento de estímulos de perigo presente no mundo externo. É responsável também pela organização de um conjunto de respostas com o objetivo de lidar de maneira apropriada com esses estímulos que apresentam riscos ao indivíduo. Desse modo, para compreender os circuitos envolvidos na ansiedade deve-se inicialmente descrever como está organizada a circuitaria neural relacionada com o medo (Fernandez&Silva, 2008).

Dois tipos de estímulos de perigo podem acionar o circuito neural do medo: estímulos inatos ou aprendidos. Estímulos inatos foram selecionados ao longo da evolução filogenética como fonte de ameaça a todos os indivíduos de uma espécie, independente de qualquer forma de aprendizagem. Estímulos aprendidos são aqueles que dependem de uma aprendizagem associativa, tecnicamente denominada condicionamento clássico, respondente ou pavloviano, em homenagem a seu descobridor, o fisiologista russo Ivan Petrovich Pavlov (1849 – 1936). Durante esta forma de aprendizagem, um estímulo neutro fica associado à apresentação de um estímulo doloroso (Fernandez&Silva, 2008).

Após a transformação do estímulo em impulso neural através de um receptor sensorial, a informação entra no SNC e após algumas sinapses eventualmente chega até o tálamo. A partir do tálamo, esta informação pode tomar duas direções: a amígdala, e áreas sensoriais do cortex cerebral. A amígdala é a estrutura que está relacionada com as reações de medo a estímulos de perigo. As primeiras evidências que mostraram a relação da amígdala com esse processo emocional foram descobertas por Heinrich Kluver (1897-1979) e Paul Bucy (1904-1992). Projeções do tálamo para a amígdala dão origem a sensações vagas e toscas da eminência de perigo, bem como uma série de respostas contra o estímulo de perigo (Fernandez&Silva, 2008).

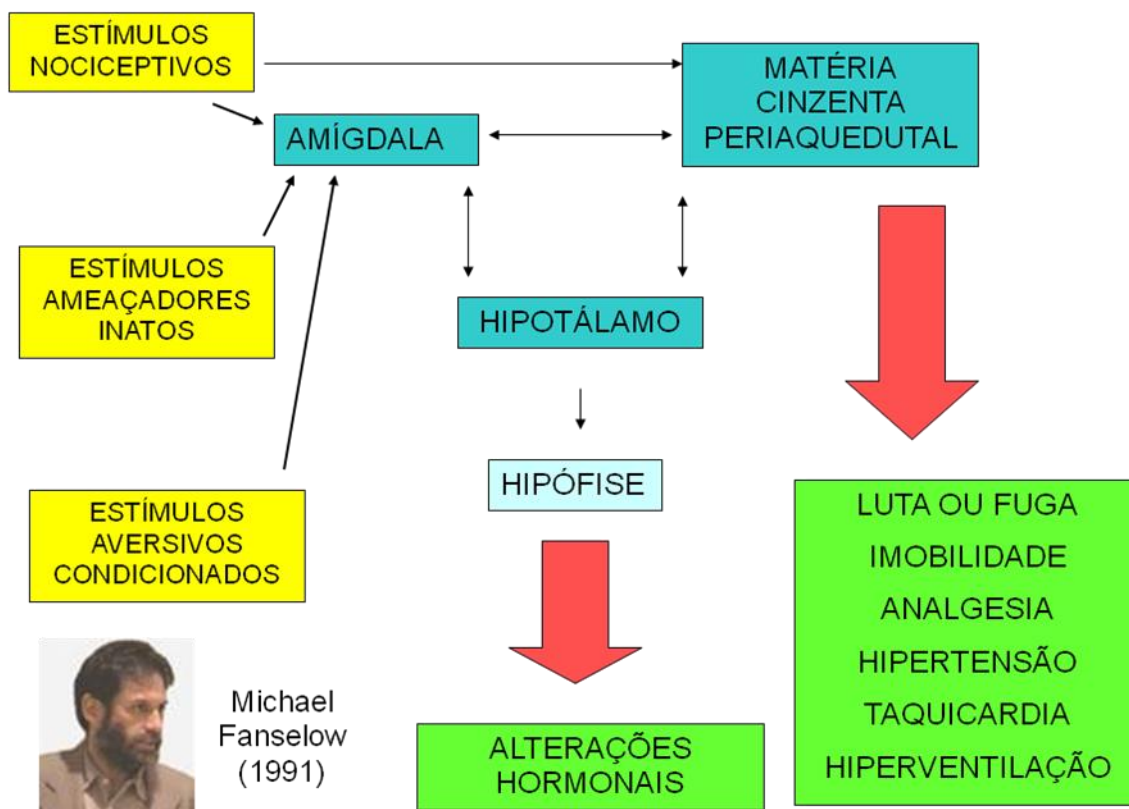
Projeções neurais da amígdala para a substância cinzenta periaquedutal ventral (SCPV) dão origem a um conjunto de reações comportamentais, tais como a exibição de determinadas expressões faciais, bem como a redução ou inibição da atividade motora (Fig 7). Esse padrão comportamental, denominado por Jeffrey Gray (1934-2004) sistema de

inibição comportamental, talvez seja o que melhor caracteriza um estado de ansiedade em animais e seres humanos (Fernandez&Silva, 2008).

Além de reações comportamentais, a amígdala também controla uma série de respostas fisiológicas através de projeções para o hipotálamo. Uma relacionada com o SNA, a outra relacionada com o sistema hormonal. O hipotálamo paraventricular (HPV) contém a maioria dos neurônios responsáveis pelo controle hormonal, enquanto que o hipotálamo lateral (HL) e o hipotálamo dorsomedial (HDM) participam da atividade do sistema nervoso autônomo (Fig 7). Em 1915, Walter Cannon (1871-1945) descobriu que situações de perigo são capazes de ativar o sistema nervoso simpático mediante uma reação que ficou conhecida como “reação de alarme”. (Fernandez&Silva, 2008).

Além do SNA, o sistema hormonal também participa da regulação da atividade fisiológica frente a estímulos sinalizadores de perigo. Trabalhos pioneiros, realizados em 1936 por Hans Selye (1907-1982), mostraram que a participação do hipotálamo no controle da atividade hormonal se dá através de neurônios localizados no HPV capazes de liberar o hormônio liberador de corticotrofina (corticotrophic release factor, CRF), capaz de ativar hipófise, glândula situada na base do cérebro. A hipófise libera na corrente sanguínea o hormônio adrenocorticotrófico (adrenal corticotrophic hormone, ACTH), que chega até a porção da glândula supra-renal, promovendo a liberação no sangue de glicocorticóides e outros hormônios esteróides, que tem efeitos sobre o metabolismo da maioria das células do organismo (Fernandez&Silva, 2008).

Sistema Cerebral de Defesa (Michael Fanselow-1991).

Fig.7- Sistema cerebral de defesa (Michael Fanselow - 1991)²

Além de participar da regulação de reações hormonais, o hipocampo também está envolvido com sistemas neurais que dão origem a memórias que chegam até a consciência. Desse modo, o hipocampo, ao processar as reações hormonais, pode ativar sistemas mnemônicos relacionados com situações de perigo, produzindo assim as preocupações excessivas e persistentes que caracterizam o transtorno de ansiedade generalizada. (Fernandez&Silva, 2008).

Os sintomas de ansiedade parecem também estar relacionados com uma supersensibilidade da amígdala, que estaria sendo continuamente acionada por estímulos sem qualquer propriedade aversiva. Neste caso, os circuitos neurais de medo seriam ativados sem que uma situação de ameaça real tenha ocorrido, caracterizando assim as

² Fig. da palestra proferida pelo PhD Prof. Frederico G. Graeff, no curso Neurobiologia dos transtornos de ansiedade, no Pré-Simposio do 4º Simposio de Neurociencias - UFMG, Belo Horizonte, 31 out. 2010

sensações de desconforto difuso presentes no transtorno de ansiedade generalizada. Desse modo, esse transtorno seria consequência de uma disfunção de circuitos envolvendo a amígdala e o hipocampo, que estariam ativando um conjunto de respostas, especialmente de natureza hormonal, a estímulos inofensivos. A consciência dessas reações fisiológicas seria responsável pelos aspectos subjetivos que caracterizam o transtorno de ansiedade generalizada (Fernandez&Silva, 2008).

Os três principais neurotransmissores associados à ansiedade, com base em estudos de animais, e às respostas a tratamentos com medicamentos são a norepinefrina, a serotonina e o ácido gama-aminobutírico (GABA). Boa parte da informação das ciências básicas sobre essa condição vem de experimentação animal envolvendo paradigmas de comportamento e agentes psicoativos (Kaplan&Sadock, 2007).

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. A liberação de GABA ativa um subtipo específico de receptor ($GABA_A$), resultando na abertura dos canais de cloro e no consequente aumento do influxo desses íons (Fernandez&Silva, 2008), que medeiam potenciais inibitórios pós-sinápticos (PIPSs) rápidos. A correta ação do GABA é crítica para o correto funcionamento do encéfalo: muita inibição resulta em coma, e pouca resulta em convulsões. Além destes sítios de ligação ao GABA, os receptores $GABA_A$ contem sítios nos quais drogas podem agir para modular fortemente as funções do canal (Bear et al., 2002).

A identificação de vários tipos de receptores serotoninérgicos estimulou a pesquisa sobre o papel desta na patogênese dos transtornos de ansiedade. Os corpos celulares da maioria dos neurônios serotoninérgicos estão localizados nos núcleos da rafe do tronco cerebral rostral e se projetam para o córtex cerebral, o sistema límbico (em especial para a amígdala e o hipocampo) e o hipotálamo (Kaplan&Sadock, 2007).

A teoria geral sobre o papel da noradrenalina nos transtornos de ansiedade é que os pacientes afetados podem ter um sistema noradrenérgico com problemas de regulação, com surtos ocasionais de atividade. Os corpos celulares estão principalmente localizados no locus ceruleus na ponte rostral, e projetam-se de seus axônios para o cortex cerebral, o sistema límbico, o tronco cerebral e a medula espinal. Experimentos em primatas demonstraram que a estimulação do locus ceruleus produz uma resposta de medo e que a ablação desta mesma área inibe ou bloqueia a capacidade dos animais de formar uma resposta de medo (Kaplan&Sadock, 2007).

5.0-Efeitos dos Canabinoides:

O Δ^9 -tetraidrocanabinol atua, principalmente, no SNC, produzindo uma mescla de efeitos psicomiméticos e depressores, juntamente com vários efeitos autonômicos periféricos mediados centralmente. Os principais efeitos subjetivos em seres humanos consistem nos seguintes:

- Sensações de relaxamento e bem-estar;
- Impressões de consciência sensorial aguçada, com sons e visões parecendo mais intensos e fanáticos.

Efeitos centrais que podem ser diretamente mensurados nos estudos em seres humanos e animais incluem:

- prejuízo da memória de curto prazo e de tarefas de aprendizagem simples- as percepções subjetivas de autoconfiança e criatividade aumentada não se refletem no desempenho real;
- prejuízo da coordenação motora;
- Catalepsia;
- Hipotermia;
- Analgesia;
- ação antiemética;
- estimulante do apetite.

Os principais efeitos periféricos da cannabis são:

- taquicardia, que pode ser evitada por fármacos que bloqueiam a transmissão sináptica;
- vasodilatação, que é particularmente marcante nos vasos da esclera e da conjuntiva, produzindo um aspecto de congestão sanguínea característica dos fumantes de cannabis;
- redução da pressão intra-ocular;
- broncodilatação.

(Rang et al., 2007)

5.1-Efeitos dos Canabinóides em ansiedade e pânico:

Estudos retrospectivos conduzidos em usuários de Cannabis sativa, onde seu principal componente psicoativo é o Δ^9 -THC, pequenos estudos clínicos, além de outros proveniente de experimentos conduzidos com animais de laboratório, tem mostrado um cenário complexo e geralmente contraditório para o impacto da cannabis sobre o comportamento e sobre as emoções (Arévalo, De Miguel; Hernandez-Tristan, 2001; Wachtel et al., 2002; Tournier et al., 2003). Em humanos, a droga produz uma série de efeitos que podem variar de relaxamento (sensação de bem estar) e euforia até ansiedade e ataques agudo de pânico (Zuardi et al., 1982). Em animais de laboratório, mostrou-se que os agonistas canabinóides podem exercer tanto ações ansiolíticas como ansiogênicas dependendo da linhagem, da dose e do contexto (Rodriguez De Fonseca et al., 1996; Chakrabarti; Ekuta; Onaivi, 1998; Sulcova; Mechoulam; Frider, 1998; Berrendero, Maldonado, 2002). Isto poderia ser explicado, primeiramente, pela presença de receptores canabinóides presentes em regiões do SNC que tem diferentes participações (inibitórias ou excitatórias) na regulação das emoções (Freund; Katona; Piomelli, 2003). Nesse sentido, uma segunda explicação poderia advir da localização diferencial dos receptores CB1 em áreas específicas do SNC, como o prosencéfalo, primariamente localizadas em terminais axônicos de interneurônios GABAérgicos (inibitório), onde seu efeito principal seria o de diminuir a liberação de GABA; associa-se a esse efeito um outro, devido à presença de receptores CB1 em terminais glutamatérgicos (excitatórios), cuja ativação inibiria a liberação de glutamato (Freund, Katona, Piomelli, 2003). Assim, como resultado dessa ampla e diversificada distribuição, a ativação de receptores CB1 poderia ter consequências comportamentais diferentes dependendo do balanço dos seus efeitos sobre a transmissão e o tonus GABAérgico e glutamatérgico (Gaetani; Cuomo; Piomelli, 2003). O fato é que, mostrou-se em ratos e camundongos, que o bloqueio farmacológico ou a ablação genética de CB1 produz estados de ansiedade, o que tem sugerido a existência de um tonus intrínseco mediado pelo sistema endocanabinoide na regulação das emoções (Navarro et al., 1997; Haller et al., 2002; Martin et al., 2002; Urigüen et al., 2004).

Conforme descrito, os canabinóides apresentam efeitos bifásicos sobre a atividade geral e a ansiedade em animais de laboratório: em altas doses induzem efeito estimulatórios/ansiogênico e em baixas doses induzem efeito inibitórios/ansiolítico (Viveros; Marco; File, 2005).

5.2-Possível participação do Sistema Endocanabinoide em Ansiedade e Pânico:

A ampla presença de receptores canabinoides em regiões cerebrais relacionadas com o controle emocional, como amígdala, o hipocampo e o córtex, são alguns dos dados que apontam a participação do sistema canabinoide endógeno na regulação dos estados de ansiedade. Tem-se estudos mostrando que os agonistas CB1 induzem efeitos ansiolíticos, embora também existam resultados de efeitos ansiogênicos, havendo certa controvérsia na modulação da ansiedade por estes receptores. Em função destes aspectos, tem-se empregado estratégias alternativas aos agonistas CB1. Uma das mais interessantes tem sido a potencialização dos efeitos da anandamida por meio da inibição de sua internalização e metabolismo, sendo a FAAH um alvo de intensas pesquisas destinadas a desenvolver inibidores potentes e seletivos desta enzima, que possam prolongar as ações da anandamida in vivo (Kathuria ET al. 2003).

Paralelo a inibição da FAAH, resultados semelhantes também podem ser observados farmacologicamente por bloqueio do sistema de transporte da anandamida, que é responsável pela captação intracelular de anandamida da fenda sináptica.

A razão pela qual a inibição da FAAH produz um conjunto de efeitos canabimiméticos, pode depender do mecanismo de síntese e liberação de endocanabinoides sobre a ativação neuronal e na seletividade do destino da droga. A estimulação neural em áreas específicas do cérebro, por exemplo, naquelas envolvidas na regulação das reações emocionais, resultaria num aumento de endocanabinoides nestas mesmas áreas, mas não necessariamente em outras áreas. Portanto a inibição da atividade do metabolismo de anandamida poderia ampliar a ativação dos receptores CB1, principalmente quando a liberação de anadamida é maior nestas áreas.

6.0-Discussão e Conclusão:

6.1-Aplicações e limitações do estudo:

O presente estudo procura mostrar as possíveis ações farmacológicas dos endocanabinoides nos transtornos de ansiedade e pânico.

As pesquisas com canabinoides são recentes, portanto, carecem de um estudo mais amplo e conclusivo, nos seus mecanismos de ação, bem como na sua fisiologia, para o

desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas, que poderiam se transformar em benefícios terapêuticos.

6.2-Conclusões:

O grande interesse na farmacologia dos canabinoides começou com a descoberta do Δ^9 -THC, principal princípio ativo da Cannabis sativa e cresceu com a descoberta de receptores canabinoides, denominados receptores CB, e de ligantes endógenos (endocanabinoides), juntamente com os mecanismos de síntese e metabolismo.

A grande distribuição de receptores canabinoides nos sistemas neurais responsáveis por processamento, interpretação e reação a estímulos que indicam situações potenciais ou reais de perigo, sugerem o envolvimento do sistema endocanabinoide nos transtornos de ansiedade e pânico.

Uma das vias de ação farmacológica mais intensamente pesquisada é a inativação da enzima FAAH, responsável pelo metabolismo dos endocanabinoides após sua re-entrada nos neurônios.

No seu conjunto, os dados apresentados neste trabalho indicam que o sistema canabinoide endógeno participa do controle da homeostasia emocional e sugere que a manipulação farmacológica deste sistema poderia ser uma opção para o tratamento dos transtornos de ansiedade e pânico.

No entanto é necessário uma compreensão mais aprofundada das características temporais, espaciais e funcionais deste sistema, para clarificar o seu papel nas respostas emocionais e promover avanços na sua exploração terapêutica.

7.0-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ABEL, E. L. *Marihuana: The First Twelve Thousand Years*. **New York: Plenum Press**, 1980.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 4th edition, Text Revision*. Washington DC: **American Psychiatry Association Press**, 2000.

ARÉVALO, C.; DE MIGUEL, R.; HERNÁNDEZ-TRISTÁN, R. Cannabinoid effects on anxiety-related behaviours and hypothalamic neurotransmitters. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, 70, 123-131, 2001.

BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. *Neurociências: Desvendando o sistema nervoso*, **Porto Alegre: Artmed** 148, 2^oed., 2002.

BELTRAMO, M; STELLA N.; CALIGNANO A.; LIN S.Y.; MAKRIYANNIS A.; PIOMELLI D. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. **Science** 1997;277:1094-7.

BENITO, C.; KIM, W.K.; CHAVARRIA, I.; HILLARD, C.J.; MACKIE, K.; TOLON, R.M.; WILLIAMS, K. & ROMERO, J. A glial endogenous cannabinoid system is upregulated in the brains of macaques with simian immunodeficiency virus-induced encephalitis. **J Neurosci**, 25, 2530-6, 2005.

BENITO,C.; NÚÑES, E.; TOLON, R.M.; CARRIER, E.J.; RÁBANO, A.; HILLARD, C.J.; ROMERO, J.; Cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are selectively overexpressed in neuritic plaque-associated glia in Alzheimer's disease brains. **Journal of Neuroscience** 23, 11136-41, 2003.

BENITO, C; ROMERO, J.P.; TOLON, R.M.; CLEMENTE, D; DOCAGNE, F.; HILLARD, C.J. et al. Cannabinoid CB1 and CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are specific markers of plaque cell subtypes in human multiple sclerosis. **J. Neurosci** 27, 2396-2402, 2007

BERRENDERO, F.; MALDONADO, R. Involvement of the opioid system in the anxiolytic-like effects induced by Delta (9)-tetrahydrocannabinol. **Psychopharmacology**, 163, 11-117, 2002.

BISOGNO, T.; MELCK, D.; BOBROV, M.; GRETSKAYA, N. M.; BEZUGLOV, V. V.; DE PETROCELLIS, L. e DI MARZO, V. N-acyl-dopamines: novel synthetic CB(1) cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. **Biochem J**, v.351 Pt 3, Nov 1, p.817-824. 2000.

CHAKRABARTI, A.; EKUTA, J.; ONAIVI, E.S. Neurobehavioral effects of anandamide and cannabinoid receptor gene expression in mice. **Brain Research Bulletin**, 45, 67-74, 1998.

CHILDERS, S. R. e BREIVOGEL, C. S. Cannabis and endogenous cannabinoid systems. **Drug Alcohol Depend**, v.51, n.1-2, Jun-Jul, p.173-187. 1998.

COOPMAN, K; SMITH, L.D.; WRIGHT, K.L.; WARD, S.G. Temporal variation in CB2R levels following T lymphocyte activation: evidence that cannabinoids modulate CXCL12 induced chemotaxis. **Int Immunopharmacol** 7, 360-371, 2007.

CRAVATT, B.F; GIANG, D.K; MAYFIELD, S.P; BOGER, D.L; LEMER, R.A; GILULA, N.B. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fattyacid amides. **Nature** 1996;384:82-87.

DALTON, G.D.; BASS, C.E.; VAN HORN, C.; HOWLETT, A.C. Signal Transduction via Cannabinoid Receptors. **CNS & Neurol Disord Drug Targets** 8, 422-431, 2009.

DAVIES, S. N.; PERTWEE, R. G; e RIEDEL, G. Functions of cannabinoid receptors in the hippocampus. **Neuropharmacology**, v.42, n.8, Jun, p.993-1007. 2002.

DEAKIN, J.F.W.; GRAEFF, F.G.; 1991. 5-HT and mechanisms of defense. **J. Psychopharmacology** 5, 305–315.

DE PETROCELLIS L.; CASCIO, M.G; DI MARZO, V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. **Br J Pharmacol** 2004; 141:765-74.

DEVANE, WA, HANUS, L.; BREUER, A.; PERTWEE, R.G; STEVENSON, L.A; GRIFFIN, G. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoids receptor. **Science** 1992;258:1946-9.

DI MARZO, V.; BIFULCO, M.; DE PETROCELLIS, L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. 2004; 3:771-84.

DI MARZO, V., BISOGNO, T., DE PETROCELLIS, L., MELCK, D., ORLANDO, P., WAGNER, J.A. & KUNOS, G. Biosynthesis and inactivation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in circulating and tumoral macrophages. **Eur J Biochem**, 264, 258-67, 1999.

DI MARZO, V.; FONTANA, A.; CADAS, H.; SCHINELLI, S.; CIMINO, G.; SCHWARTZ, J.C.; PIOMELLI, D. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. **Nature**. 1994;372(6507):686-91.

DI MARZO, V.; FONTANA, A.; CADAS, H.; SCHINELLI, S.; CIMINO, G.; SCHWARTZ, J.C.; PIOMELLI, D.; Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. **Nature** 372, 686-91, 1994.

DI MARZO, V., MELCK, D., BISOGNO, T. e DE PETROCELLIS, L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. **Trends Neurosci**, v.21, n.12, Dec, p.521-8. 1998.

EGERTOVÁ, M.; GIANG, D.K.; CRAVATT, B.F.; ELPHICK, M.R.; A new perspective on cannabinoid signalling: complementary localization of fatty acid amide hydrolase and the CB1 receptor in rat brain. **Proc Biol Sci**. 1998;265(1410):2081-5.

EHRHART, J.; OBREGON, D.; MORI, T.; HOU, H.; SUN, N.; BAI, Y. et al. Stimulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) suppresses microglial activation. **J Neuroinflammation** 2, 29. 2005.

EMRICH, H.M.; LEWEKE, F.M.; SCHNEIDER, U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. **Pharmacol Biochem Behav** 1997;56:803-7.

FACCI, L.; DAL TOSO, R.; ROMANELLO, S.; BURIANI, A.; SKAPER, S.D. & LEON, A. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 92, 3376-80, 1995.

FELDER, C.C.; JOYCE, K.E.; BRILEY, E.M.; MANSOURI, J.; MACKIE, K.; BLOND, O.; LAI, Y.; MA, A.L. & MITCHELL, R.L. Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. **Mol Pharmacol**, 48, 443-50, 1995.

FERNANDEZ, J.L.&SILVA ,T.M. Intersecções entre Psicologia e Neurociencias. **Medbook** 11, 217-239, 2007

FERNANDEZ-RUIZ, J.; LASTRES-BECKER, I.; GONZÁLES, S.; RAMOS, J.A. Endocannabinoids and basal ganglia functionality. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**. 2002;66:257-67.

FOWLER, C.J. Oleamide: a member of the endocannabinoid family? **Br J Pharmacol**. 141, 195-196, 2004.

FREUND, T.F.; KATONA, I.; PIOMELLI, D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. **Physiol Rev**. 83, 1017-1066, 2003.

FRIDE, E.; MECHOULAM, R. Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist anandamide, a brain constituent. **Eur J Pharmacol** 1993; 231:313-4.

GAETANI, S.; CUOMO, V.; PIOMELLI, D. Anandamide hydrolysis: a new target for anti-anxiety drugs? **Trends in Molecular Medicine**, 9, 474-478, 2003.

GONG, J.P.; ONAIVI, E.S.; ISHIGURO, H.; LIU, Q.R.; TAGLIAFERRO, P.A.; BRUSCO, A.; Uhl, J.R.; Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. **Brain Research** 1071, 10-23, 2006.

GOPARAJU, S.K.; UEDA, N.; YAMAGUCHI, H.; YAMAMOTO, S. Anandamide amidohydrolase reacting with 2-arachidonoylglycerol, another cannabinoid receptor ligand. **FEBS Lett** 422, 69-73, 1998.

GRAY, J.A. Neuropsychology of anxiety: An Enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. **Oxford Press**, 2000.

GULYAS, A.I.; CRAVATT, B.F.; BRACEY, M.H.; DINH, T.P.; PIOMELLI, D.; BOSCIA, F. et al. Segregation of two endocannabinoid-hydrolyzing enzymes into pré- and postsynaptic compartments in the rat hippocampus, cerebellum and amygdala. **Eur J Neurosci** 20, 441-458, 2004.

HALL, W.; SOLOWIJ, N. Adverse effects of cannabis. **Lancet**. 1998;352(9140):1611-1616.

HALLER, J.; BAKOS, N.; SZIRMAY, M.; LEDENT, C.; FREUND, T.F. The effects of genetic and pharmacological blockade of the CB1 cannabinoid receptor on anxiety. **Eur J Neurosci** 16, 1395-1398, 2002.

HANUS, L.; ABU-LAFI, S.; FRIDE, E.; BREUER, A.; VOGEL, Z.; SHALEV, D. E.; KUSTANOVICH, I. e MECHOULAM, R. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.98, n.7, Mar 27, p.3662-3665. 2001.

HERKENHAM, M.; LYNN, A.B.; JOHNSON, M.R.; MELVIN, L.S.; DE COSTA, B.R.; RICE, K.C.; Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. **Journal of Neuroscience** 11, 563-83, 1991.

HILLARD, C.J.; JARRAHIAN, A. Cellular accumulation of anandamide: consensus and controversy. **Br J Pharmacol** 2003;140:802-8.

HOI PM, HILEY C.R. Vasorelaxant effects of oleamide in rat small mesenteric artery indicate action at a novel cannabinoid receptor. **Br J Pharmacol** 2006; 147:560-8

HOVATTA, I., TENNANT, R. S.; HELTON, R.; MARR, R. A.; SINGER, O.; REDWINE, J. M.; ELLISON, J. A.; SCHADT, E. E.; VERMA, I. M.; LOCKART, D. J.; BARLOW, C. Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. **Nature** 438: 662-666, 2005.

HOWLETT, A.C.; BARTH, F.; BONNER, T.I.; CABRAL, G.; CASELAS, P.; DEVANE, W.A.; et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. **Pharmacol Rev** 2002;54:161-202.

HOWLETT, A.C.; BARTH, F.; BONNER, T.I.; CABRAL, G.; CASELLAS, P.; DEVANE, W.A.; FELDER, C.C.; HERKENHAM, M.; MACKIE, K.; MARTIN, B.R.; MECHOULAM, R.; PERTWEE, R.G. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. **Pharmacol Rev.** 2002;54(2):161-202.

HUANG, S.M.; BISOGNO, T.; TREVISANI, M.; AL-HAYANI, A.; DE PETROCELLIS, L.; FEZZA, F.; TOGNETTO, M.; PETROS, T.J.; KREY, J.F.; CHU, C.J.; MILLER, J.D.; DAVIES, S.N.; GEPPETTI, P.; WALKER, J.M. & DI MARZO, V. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 99, 8400-5, 2002.

ISHAC, E.J.; JIANG, L.; LAKE, K.D.; VARGA, K.; ABOOD, M.E.; KUNOS, G.; Inhibition of exocytotic noradrenaline release by presynaptic cannabinoid CB1 receptors on peripheral sympathetic nerves. **British Journal of Pharmacology** 118, 2023-8, 1996.

IVERSEN, L.; CHAPMAN, V. Cannabinoids: a real prospect for pain relief? **Curr Opin Pharmacol** 2002;2:50-5.

JANSEN, E.M.; HAYCOCK, D.A.; WARD, S.J.; SEYBOLD, V.S. Distribution of cannabinoid receptors in rat brain determined with aminoalkylindoles. **Brain Research** 575, 93-102, 1992.

KAPLAN, H.I; SADOCK, B.J. *Compêndio de Psiquiatria Clínica: Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. 9º ed. Porto Alegre **Artmed** 630-685, 2007

KATHMANN, M.; BAUER, U.; SCHLICKER, E.; GOTHERT, M. Cannabinoid CB1 receptors-mediated inhibition of NMDA – and kainate- stimulated noradrenaline and dopamine release in the brain. **Naunyn Schmiedeberg's Archives Pharmacology** 359, 466-70, 1999.

KATHURIA, S.; GAETANI, S.; FEGLEY, D.; VALINO, F.; DURANTI, A.; TONTINI, A.; et al. Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. **Nature Med** 2003;9:76-81.

KIM, J.; ALGER, B.E. Inhibition of cyclooxygenase-2 potentiates retrograde endocannabinoid effects in hippocampus. **Nat Neurosci** 7, 697-698, 2004.

LAMBERT, D.M.; DI PAOLO, F.G.; SONVEAUX, P.; KANYONYO, M.; GOVAERTS, S.J.; HERMANS, E. et al. Analogues and homologues of N-palmitoylethanolamide, a putative endogenous CB(2) cannabinoid, as potential ligands for the cannabinoid receptors. **Biochim Biophys Acta** 1440, 266-274, 1999.

LEGGETT, J.D.; ASPLEY, S.; BECKETT, S.R.; D'ANTONA, A.M.; KENDALL, D.A. Oleamide is a selective endogenous agonist of rat and human CB1 cannabinoid receptors. **Br J Pharmacol** 141, 253-262, 2004.

MACKIE, K.; STELLA, N. Cannabinoid receptors and endocannabinoids: evidence for new players. **AAPS J** 8, E298-E306, 2006.

MAEJIMA, T.; OHNO-SHOSAKU, T. KANO, M. Endogenous cannabinoid as a retrograde Messenger from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. **Neurosci Res** 40, 205-210, 2001.

MARESZ,K.; PRYCE, G.; PONOMAREV, E.D.; MARSICANO, G.; CROXFORD, J.L.; SHRIVER, L.P. et al. Direct suppression of CNS autoimmune inflammation via the cannabinoid receptor CB1 on neurons and CB2 on autoreactive T cells. **Nat Med** 13, 492-497, 2007.

MARSICANO G, WOTJAK CT, AZAD SC, BISOGNO T, RAMMES G, CASCIO MG, et al. The endogenous cannabinoid system controls the extinction of aversive memories. **Nature** 2002;418:530-4.

MARTIN M, LEDENT C, PARMENTIER M, MALDONADO R, VALVERDE O. Involvement of CB1 cannabinoid receptors in emotional behaviour. **Psychopharmacology** (Berl). 2002;159(4):379-87.

MC ALLISTER, S.D.; GLASS, M. CB1 and CB2 receptor-mediated signalling: a focus on endocannabinoids. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**. 66, 161-171, 2002.

MC FARLAND MJ, BARKER EL. Anandamide transport. **Pharmacol Ther** 2004; 104:117-35.

MECHOULAM R. Marihuana chemistry. **Science** 1970;168:1159-66.

MECHOULAM R, BEN-SHABAT S, HANUS L, LIGUMSKY M, KAMINSKI NE, SCHATZ AR, GOPHER A, ALMOG S, MARTIN BR, COMPTON DR, PERTWEE RG, GRIFFIN G, BAYEWITCH M, BARG J, VOGEL Z. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. **Biochem Pharmacol**. 1995;50(1):83-90.

MOREIRA, FA; LUTZ, B. The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. *Addict Biol*. 2008;13(2):196-212.

NAVARRO, M.; HERNÁNDEZ E.; MUÑOZ, R.M.; DEL ARCO, I.; VILLANÚA, M.A.; CARRERA, M.R.; RODRÍGUEZ DE FONSECA, R. Acute administration of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A induces anxiety-like responses in the rat. **Neuroreport**, 8, 491-496, 1997.

NUNES, E.; BENITO, C.; TOLON, R.M.; HILLARD, C. J.; GRIFFIN, W.S.; ROMERO, J. Glial expression of cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hidrolase are beta amyloid-linked events in Down's syndrome. **Neuroscience** 151, 104-110, 2008.

Organização Mundial de Saúde. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. Porto Alegre: **Artes médicas**, 1993.

O'SHAUGNESSY, W. B. On the Cannabis indica or indian hemp. **Pharmacol J Trans**, v.2, p.594. 1843.

PATON WDM. Pharmacology of marijuana. **Annu Rev Pharmacol** 1975;281:151-61.

PERTWEE, R.G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. **Pharmacol Ther**, 74, 129-80, 1997.

PIOMELLI D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. **Nature Rev Neurosci** 2003; 4:873-84.

PORTER, A. C., SAUER, J. M., KNIERMAN, M. D., BECKER, G. W., BERNA, M. J., BAO, J., NOMIKOS, G. G., CARTER, P., BYMASTER, F. P., LEESE, A. B.; FELDER, C. C. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. **J Pharmacol Exp Ther**, v.301, n.3, Jun, p.1020-1024. 2002.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K.; FLOWER, R.J. Farmacologia. 6 ed°. Rio de Janeiro: **Elsevier Editora**, 2007.

RYBERG, E.; LARSSON, N.; SJOGREN, S.; HJORTH, S.; HERMANSSON, N.O.; LEONOVA, J. et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. **Br J Pharmacol** 152, 1092-1101, 2007.

RODRÍGUEZ DE FONSECA, R.; RUBIO, P.; MENZAGHI, F.; MERLO-PICH, E.; RIVIER, J.; KOOB, G. F.; NAVARRO, M. Corticotropin-releasing factor (CRF) antagonist [D-Phe¹², Nle²¹, 38, C alpha MeLeu³⁷] CRF attenuates the acute actions of the highly potent cannabinoid receptor agonist HU-210 on defensive-withdrawal behavior in rats. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 276, 56-64, 1996.

ROMERO-SANDOVAL, E.A.; HORVATH, R.; LANDRY, R.P.; DELEO, J.A. Cannabinoid receptor type 2 activation induces a microglial anti-inflammatory phenotype and reduces migration via MKP induction and ERK dephosphorylation. **Mol Pain** 5, 25, 2009.

SADOCK, B.J.; SADOCK, V.A. *Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica*, 9º Ed. Porto Alegre, **Artmed** 16, 631-685, 2007.

SAITO VM, WOTJAK CT, MOREIRA FA. [Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders?]. **Rev Bras Psiquiatr.** 2010 May;32 Suppl 1:S7-14.

SCOTTER, E.; GRAHAM, S.; GLASS, M. Cannabinoid receptor signal transduction pathways. In: Reggio PH (Ed.). *The Cannabinoid Receptors*. **Humana Press: New York**, 153-172, 2009.

SHEN, M.; PISER, T.M.; SEYBOLD, V.S.; THAYER, S.A. Cannabinoid receptor agonists inhibit glutamatergic synaptic transmission in rat hippocampal cultures. **Journal of Neuroscience** 16, 4322-4334, 1996.

SHOWALTER, V.M.; COMPTON, D.R.; MARTIN, B.R.; ABOOD, M.E. Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. **J Pharmacol Exp Ther** 278, 989-999, 1996.

STELLA, N.; PIOMELLI, D. Receptor-dependent formation of endogenous cannabinoids in cortical neurons. **Eur J Pharmacol** 425, 189-196, 2001.

SUDHAHAR, V.; SHAW, S.; IMIG, J.D. Mechanisms involved in oleamide-induced vasorelaxation in rat mesenteric resistance arteries. **Eur J Pharmacol** 607, 143-150, 2009.

SZABO, B.; DÖRNER, L.; PFREUNDTNER, C.; NÖRENBERG, W.; STARKE, K. Inhibition of GABAergic inhibitory postsynaptic currents by cannabinoids in rat corpus striatum. **Neuroscience** 85, 395-403, 1999.

SUGIURA, T., KONDO, S., KISHIMOTO, S., MIYASHITA, T., NAKANE, S., KODAKA, T., SUHARA, Y., TAKAYAMA, H. & WAKU, K. Evidence that 2-arachidonoylglycerol but not N-palmitoylethanolamine or anandamide is the physiological ligand for the cannabinoid CB2 receptor. Comparison of the agonistic activities of various cannabinoid receptor ligands in HL-60 cells. **J Biol Chem**, 275, 605-12, 2000.

SUGIURA, T., KONDO, S., SUKAGAWA, A., NAKANE, S., SHINODA, A., ITOH, K., YAMASHITA, A.; WAKU, K. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. **Biochem Biophys Res Commun**, v.215, n.1, Oct 4, p.89-97. 1995.

SULCOVA, E.; MECHOULAM, R.; FRIDE, E. Biphasic effects of anandamide. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, 59, 347-352, 1998.

TSUBOI, K.; SUN, Y.X.; OKAMOTO, Y.; ARAKI, N.; TONAI, T.; UEDA, N. Molecular characterization of N-acyl ethanolamine-hydrolyzing acid amidase, a novel member of the choloylglycine hydrolase family with structural and functional similarity to acid ceramidase. **J Biol Chem** 280, 11082-11092, 2005.

TOURNIER, M.; SORBARA, F.; GINDRE, C.; SWENDSEN, J.D.; VERDOUX, H. Cannabis use and anxiety in daily life: a naturalistic investigation in a non-clinical population. **Psychiatry Research**, 118, 1-8, 2003.

URIGÜEN, L.; PÉREZ-RIAL, S.; LEDENT, C.; PALOLMO, T.; MANZANARES, J. Impaired action of anxiolytic drugs in mice deficient in cannabinoid CB1 receptors. **Neuropharmacology**, 46, 966-973, 2004.

VAN DER STELT M, DI MARZO V. The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders. **Eur J Pharmacol** 2003;480:133-50.

VAN DER STELT M, DI MARZO. Endovanilloids: putative endogenous ligands of transient receptor potential vanilloid 1 channels. **Eur J Biochem** 2004; 271:1827-34.

VIVEROS, M. P., MARCO, E. M.; FILE, S. E. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. **Pharmacol Biochem Behav**, v.81, n.2, Jun, p.331-42. 2005.

WACHTEL, S.R.; ELSOHLY, M.A.; ROSS, S.A.; AMBRE, J.; DE WIT H. Comparison of the subjective effects of Delta (9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. **Psychopharmacology**, 161, 331-339, 2002.

WAGNER, J.A.; VARGA, K.; ELLIS, E.F.; RZIGALINSKI, B.A.; MARTIN, B.R.; KUNOS, G. Activation of peripheral CB1 cannabinoid receptors in haemorrhagic shock. **Nature** 390, 518-521, 1997.

WALTER, L.; FRANKLIN, A.; WITTING, A.; MOLLER, T.; STELLA, N. Astrocytes in culture produce anandamide and other acylethanolamides. **J Biol Chem** 277, 20869-20876, 2002.

WALTER, L.; FRANKLIN, A.; WITTING, A. WADE, C.; XIE, Y.; KUNOS, G. et al. Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. **J Neurosci** 23, 1398-1405, 2003.

WALTER, L.; STELLA, N. Cannabinoids and neuroinflammation. **Br J Pharmacol** 141, 775-785, 2004a .

WILSON, R.J.; NICOLL, R.A. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. **Nature** 410, 588-592, 2001.

WILSON, R.I.; NICCOL, R.A. Endocannabinoid signalling in the brain. **Science** 296, 678-82, 2002.

YERKES, R.M.; DODSON, J.D. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. **Journal Comparat Neurol Psychol** 18, 459-82, 1908.

ZUARDI, A.W.; SHIRAKAWA, I.; FINKELFARH, E.; KAMIOL, I.G. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by Delta 9-THC in normal subjects. **Psychopharmacology**, 76, 245-250, 1982.