

# Aspecto dual da maconha na ansiedade e no humor

Dual aspect of marijuana on anxiety and mood

**Luara Augusta da Costa e Silva Braga Batista, Pedro Henrique Gobira Nunes, Fabricio de Araujo Moreira\***

*Universidade Federal de Minas Gerais*

\*Contato: fabriciomoreira@icb.ufmg.br;  
farmoreira@yahoo.com.br

**Resumo.** Recentes pesquisas têm demonstrado o envolvimento do sistema endocanabinoide na regulação das emoções. De fato, as alterações no humor e na ansiedade promovidas pela maconha constituem importantes características que motivam o seu uso recreacional. Entretanto, têm sido demonstrado experimentalmente que a ativação dos receptores canabinoides pode ocasionar efeitos bidirecionais sobre o estado emocional. Nesta revisão, baseada em artigos publicados até janeiro de 2013, estão sumarizadas as pesquisas envolvendo os efeitos de canabinoides no humor e na ansiedade, bem como as possíveis perspectivas de modulação farmacológica desse sistema para o tratamento desses transtornos psiquiátricos.

**Palavras-chave.** *Ansiedade; Humor; Depressão; Canabinoides; CB1; THC; Maconha.*

**Abstract.** Recent research has demonstrated the role of the endocannabinoid system in the regulation of emotions. These findings are in agreement with the fact that changes in mood and anxiety caused by marijuana consumption constitute important reasons for its recreational use. The research in humans and experimental animals, however, has demonstrated that the activation of cannabinoid receptors may cause bidirectional effects in emotional states. The present review, based on papers published until January 2013, summarizes the latest research regarding the role of the endocannabinoid system in mood and anxiety and the perspectives of pharmacological modulation of the system for the treatment of psychiatric disorders.

**Keywords.** *Anxiety; Mood; Depression; Cannabinoids; CB1; THC; Marijuana.*

Recebido: 07mai13  
Aceito: 28abr14  
Publicado: 13nov14

Revisado por  
Bryan Souza e  
Anônimo

## Efeito dual da maconha na ansiedade e no humor

Muito conhecida por sua atividade psicotrópica, a *Cannabis sativa* (maconha) é alvo de intensas pesquisas e debates científicos. Um dos fatores que impulsionam essas pesquisas é o fato de que os componentes ativos da planta, também denominados fitocanabinoides, exercem ações complexas e, às vezes, contraditórias em humanos e animais experimentais. Essa revisão abordará alguns desses efeitos contraditórios exercidos tanto por fitocanabinoides quanto por canabinoides sintéticos na ansiedade e no humor. Para que tal assunto seja compreendido, é necessário que se conheça a biologia do sistema endocanabinoide. Portanto, a revisão seguirá com uma breve descrição desse sistema para, posteriormente, apresentar os resultados de pesquisas que demonstram efeitos duais dos canabinoides na ansiedade e no humor, tanto em humanos quanto em animais de laboratório.

### Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide compreende os ligantes endógenos, denominados endocanabinoides, as enzimas responsáveis pela síntese e pela degradação dos endocanabinoi-

des e os receptores específicos. Os estudos sobre esse sistema originaram-se a partir de pesquisas sobre os constituintes da planta *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha. Esta planta produz cerca de 70 compostos denominados fitocanabinoides, dentre eles o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), proposto como o principal responsável pelos seus efeitos (Mechoulam et al., 1970; Elsohly e Slade, 2005), tais como: alteração na percepção temporal, euforia, prejuízo da memória de trabalho e alteração do controle motor, além de alterações no humor e na ansiedade (Ramaekers et al., 2006). Um outro fitocanabinoide, que contribui com a gama de efeitos gerados pela maconha, é o canabidiol (CBD, Mechoulam e Hanus, 2002). Diferentemente do  $\Delta^9$ -THC, o CBD não apresenta efeitos psicotomiméticos (Karniol et al., 1974). Entretanto, ele apresenta propriedades ansiolíticas, como será discutido no próximo tópico (Schier et al., 2012).

As investigações sobre o mecanismo de ação do  $\Delta^9$ -THC levaram à descoberta de um receptor canabinoide no sistema nervoso central, denominado CB1 (Devane et al., 1988). A descoberta desse receptor incitou a busca por ligantes endógenos e em 1992 e 1995 foram identificados a

N-aracdonoil-etanolamida (anandamida) e o 2-aracdonoil-glicerol (2-AG) como dois agonistas endógenos dos receptores CB1 (Devane et al., 1992; Mechoulam et al., 1995; Sugiura et al., 1995). Além do receptor CB1, um outro receptor canabinoide foi encontrado em células do sistema imune e nomeado CB2 (Munro et al., 1993; Howlett et al., 2002). Atualmente, há evidências para a presença desse receptor também no sistema nervoso central (Van Sickle et al., 2005; Onaivi, 2006).

Os receptores CB1 localizam-se na membrana do neurônio pré-sináptico e a ativação desse receptor pelos ligantes endógenos, anandamida ou 2-AG, leva a uma inibição da liberação de neurotransmissores (Katona et al., 1999; Tsou et al., 1999). Esse tipo de neurotransmissão é denominada retrógrada e a anandamida e o 2-AG podem ser considerados, portanto, neurotransmissores atípicos, promovendo a modulação da liberação de outros neurotransmissores como o glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA).

Além dos fitocanabinoides (produzidos pela *Cannabis sativa*) e endocanabinoides (produzidos em mamíferos), há ligantes sintéticos que atuam como agonistas neste receptor e que representam importantes instrumentos para estudos farmacológicos. Alguns destes canabinoides sintéticos são o WIN-55,212-2, o HU210, o CP55,940 e o ACEA (Schlicker e Kathmann, 2001). Além disso, antagonistas seletivos foram desenvolvidos, a exemplo do SR141716 (rimonabanto), o qual é, de fato, capaz de bloquear os efeitos da maconha em humanos (Huestis et al., 2001). Já o CBD não apresenta afinidade significativa por receptores CB1. Alguns de seus efeitos, na verdade, parecem ser mediados pelo receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub>, a exemplo do efeito ansiolítico (Russo et al., 2005; Campos et al., 2012). Assim, pelo menos dois sistemas de neurotransmissores parecem estar envolvidos com a gama de efeitos gerados pela maconha, o sistema endocanabinoide e o sistema serotoninérgico.

Os receptores CB1 localizam-se em regiões do encéfalo consideradas importantes para o controle motor, a memória, o humor e a ansiedade, como os núcleos da base, o hipocampo, o córtex pré-frontal e a amígdala. Essa ampla distribuição está de acordo com a diversidade de efeitos gerados pela maconha (Herkenham et al., 1990; Herkenham et al., 1991). A Figura 1 enfatiza algumas das estruturas encefálicas relevantes para a expressão das emoções, como o córtex pré-frontal, a amígdala, o hipocampo, o hipotálamo e a substância cinzenta periaquedutal, onde é possível encontrar esses recep-

tores.

Além dos fitocanabinoides, de seus análogos sintéticos e dos endocanabinoides, há compostos que interferem no sistema endocanabinoide sem ativar diretamente o receptor CB1. Um exemplo é o inibidor seletivo da hidrólise de anandamida, URB597 (Piomelli et al., 2006). Essa droga, ao inibir a hidrolase de amidas de ácidos graxos (fatty acid amide hydrolase, FAAH), eleva os níveis desse ligante na fenda sináptica, resultando em uma maior ativação de receptor CB1. Os principais componentes desse sistema estão ilustrados na Figura 2.

### Efeitos de canabinoides na ansiedade

A ansiedade pode ser uma resposta emocional frente a estímulos potencialmente ameaçadores, frequentemente acompanhada por manifestações autonômicas (taquicardia e sudorese, por exemplo) (McNaughton e Gray, 2000). Os roedores, por sua vez, ao se depararem com uma situação ameaçadora ou aversiva (ambientes abertos e iluminados ou predadores) apresentam uma série de comportamentos denominados defensivos, os quais são interpretados como expressões de medo e de ansiedade, alguns exemplos são a fuga e o congelamento (Blanchard e Blanchard, 1988). Alguns testes animais de ansiedade baseiam-se na expressão desses comportamentos e por meio deles é possível estudar como determinadas drogas, por exemplo, os canabinoides, alteram a ansiedade (Viana et al., 1994; File et al., 2004; Moreira e Wotjak, 2010).

Em humanos, é possível estudar os efeitos da maconha em si, dos fitocanabinoides separadamente ou ainda a interação entre esses fitocanabinoides. No que concerne os efeitos da maconha, são descritos efeitos ansiolíticos, ansiogênicos e ainda a ocorrência de ataques de pânico. Em uma pesquisa realizada na Nova Zelândia, Thomas (1996) concluiu que os efeitos adversos mais comuns associados ao uso da maconha eram ansiedade aguda e ataques de pânico (Thomas, 1996). A ocorrência desses efeitos relaciona-se a uma menor chance de uso posterior da droga. Usuários crônicos, por sua vez, relatam uma redução na ansiedade e alívio da tensão após o uso, efeitos que constituem uma das razões para o uso continuado da droga (Crippa et al., 2009). Alguns fatores que influenciam o efeito da maconha sobre a ansiedade em humanos são a dose utilizada, a experiência prévia e o contexto. Doses altas tendem a ser ansiogênicas e indivíduos que nunca utilizaram a droga tem maior chance de experienciarem

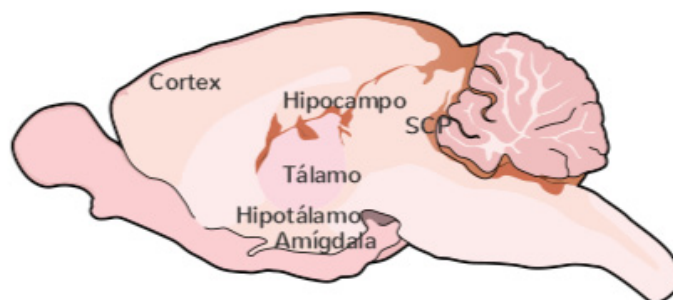


Figura 1. Ilustração de um encéfalo de rato mostrando algumas estruturas contendo receptores CB1 e que estão envolvidas na expressão das emoções (SCP, substância cinzenta periaquedutal).

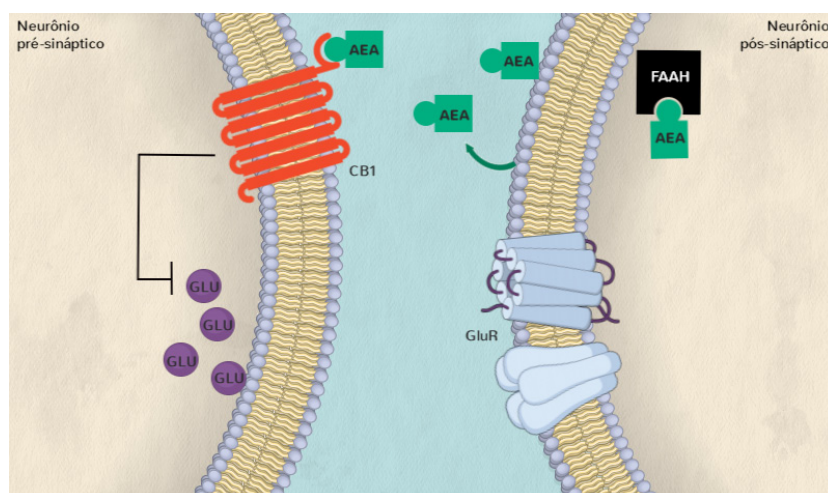


Figura 2. Esquema mostrando alguns elementos do sistema endocanabinoide. CB1 – receptor CB1. AEA – anandamida. FAAH – hidrolase de amidas de ácidos graxos, enzima que hidrolisa a AEA. GluR – receptores metabotrópicos e ionotrópicos de glutamato. Glu – glutamato. A ativação de receptor CB1 está associada à redução da excitabilidade neuronal representada pela inibição da liberação de glutamato.

um efeito ansiogênico do que usuários crônicos. Além disso, o uso da droga em um contexto estressante também está associado a um efeito ansiogênico (Crippa et al., 2009).

Estudos empregando administração intravenosa de  $\Delta 9$ -THC mostram principalmente um efeito ansiogênico da droga, embora ausência de efeitos na ansiedade também sejam relatados (Crippa et al., 2009). Esses resultados não excluem a possibilidade, no entanto, de o  $\Delta 9$ -THC por si só ser ansiolítico. Por exemplo, Phan e colaboradores demonstraram que o THC diminui a reatividade da amígdala durante a observação de sinais de ameaça de modo semelhante a drogas ansiolíticas (Phan et al., 2008). A amígdala é uma estrutura chave para a expressão do medo e da ansiedade, assim, é possível relacioná-la ao substrato neural do efeito ansiolítico do THC (Phan et al., 2008).

As investigações com o fitocanabinoide CBD, por sua vez, mostram efeitos ansiolíticos consistentes. Em um estudo de 1982, foi demonstrado que o CBD é capaz de bloquear o efeito ansiogênico do  $\Delta 9$ -THC (Schier et al., 2012). Dessa forma, é possível que a diversidade de efeitos gerados pela maconha na ansiedade seja causada pelas variações nas concentrações de CBD e  $\Delta 9$ -THC encontradas na planta (Schier et al., 2012). Uma outra hipótese que explicaria o efeito dual da maconha considera o  $\Delta 9$ -THC como ansiolítico em baixas doses e ansiogênico em altas doses. Essa última hipótese é sustentada por estudos com roedores em modelos animais de ansiedade. Os modelos mais utilizados são a caixa claro-escuro e o labirinto em cruz elevado. Ambos os modelos baseiam-se na tendência natural que os roedores têm de explorar ambientes novos, mas evitá-los caso sejam aversivos. No modelo da caixa claro-escuro o animal é exposto a uma caixa com dois compartimentos, um altamente iluminado e outro não. O compartimento iluminado é ao mesmo tempo um estímulo novo e aversivo para o animal, gerando um conflito entre aproximação e esquivas, representativo de um estado de ansiedade. Baixas doses de  $\Delta 9$ -THC aumentam a exploração no compartimento aversivo, enquanto doses altas reduzem esses parâmetros, constituindo efeitos ansiolíticos e ansio-

gênicos respectivamente. Já no labirinto em cruz elevado, os braços abertos e elevados de um labirinto constituem o estímulo novo, porém aversivo. Da mesma forma, baixas doses de  $\Delta 9$ -THC estimulam o comportamento exploratório nos braços abertos (número de entradas e tempo permanecido nos braços), enquanto doses altas diminuem esse comportamento (Onaivi et al., 1990; Berrendero e Maldonado, 2002; Valjent et al., 2002; Patel e Hillard, 2006; Braida et al., 2007; Rubino et al., 2007; Schramm-Sapota et al., 2007; O'Brien et al., 2013). É possível concluir, portanto, que o  $\Delta 9$ -THC apresenta um efeito bifásico em testes de ansiedade em animais experimentais.

Agonistas canabinoides sintéticos também apresentam um efeito bifásico em tais testes (Viveros et al., 2005; Moreira et al., 2012). Uma hipótese que explicaria o efeito bifásico dependente da dose desses canabinoides e do  $\Delta 9$ -THC é a de que a ativação de receptores CB1 em populações distintas de neurônios, como os GABAérgicos e os glutamatérgicos levariam a efeitos distintos na ansiedade (Viveros et al., 2005). Essa hipótese foi testada recentemente utilizando o agonista CP 55,940 (Rey et al., 2012). Foi demonstrado que a ativação de receptores CB1 em neurônios GABAérgicos é necessária para o efeito ansiogênico de doses relativamente altas da droga, enquanto a ativação de receptores CB1 em neurônios glutamatérgicos é necessária para o efeito ansiolítico de doses relativamente baixas (Rey et al., 2012). É importante ressaltar que esse estudo foi feito com um agonista sintético e que outros mecanismos podem estar envolvidos no efeito bifásico do  $\Delta 9$ -THC.

Considerando o fato de que os canabinoides interferem no estado de ansiedade de seres humanos e dos roedores, o sistema endocanabinoide é proposto como um alvo terapêutico para o controle dessa emoção (Moreira e Wotjak, 2010). Como os agonistas canabinoides apresentam um efeito bifásico, outras estratégias de manipulação do sistema são propostas para a redução da ansiedade, por exemplo, a utilização do URB597 (Kathuria et al., 2003). Essa droga apresenta efeitos ansiolíticos em modelos animais de ansiedade e, diferentemente dos agonistas, não são

descritos efeitos ansiogênicos.

#### Efeitos de canabinoides no humor

A depressão é um transtorno psiquiátrico que acomete cerca 7% da população masculina e 15% da feminina. Trata-se de um distúrbio incapacitante e que tem como característica o alto potencial para recidivas. Os sintomas podem englobar humor deprimido, diminuição do interesse por atividade prazerosa ou incapacidade de sentir prazer (anedonia), além de dificuldades para dormir, alterações do peso corporal, capacidade diminuída de pensar ou se concentrar e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (DSM-IV, 1994; Belmaker e Agam, 2008).

Os primeiros relatos do possível envolvimento do sistema canabinoide nesse distúrbio datam de centenas de anos quando povos de distintas culturas faziam uso da *Cannabis sativa* com o intuito de obter efeitos de melhoria do humor e diminuição do estresse (Zuardi, 2006; Pamplona e Takahashi, 2012). Atualmente, crescentes evidências clínicas e pré-clínicas sugerem que o sistema endocanabinoide desempenha um papel relevante na regulação do comportamento emocional (Hill e Gorzalka, 2009; Moreira et al., 2009; Gorzalka e Hill, 2011).

Trabalhos recentes demonstraram que os receptores canabinoides são extensamente expressos em regiões cerebrais envolvidas na regulação dos comportamentos emocionais, tais como hipotálamo, amígdala, córtex pré-frontal e hipocampo (Howlett et al., 2002). Estudos de neuroimagem revelaram, ainda, que essas estruturas são, de fato, ativadas em indivíduos que utilizam *Cannabis sativa* (Chang e Chronicle, 2007). Ademais, o sistema endocanabinoide parece modular diferentes mecanismos fisiológicos que se mostram alterados na depressão, como o sistema de monoaminas (Haj-Dahmane e Shen, 2011), a atividade do eixo pituitário-adrenal, (Lee e Gorzalka, 2012) bem como a liberação e ativação de fatores neurotróficos que promovem neuroplasticidade (Gorzalka e Hill, 2011). Esses dados sustentam a hipótese de que o sistema endocanabinoide participa na regulação do humor.

Considerando isso, tem-se investigado o envolvimento desse sistema em animais experimentais submetidos a certos estímulos aversivos inescapáveis. Ensaios de imobilidade em roedores, por exemplo, são utilizados para se investigar o efeito antidepressivo de diversas drogas (Yan et al., 2010). Um desses ensaios é o teste do nado forçado, no qual se avalia o tempo que o animal permanece flutuando sem exercer movimentos ao ser colocado em um recipiente contendo água (Porsolt et al., 1978). Esse comportamento, o qual acredita-se estar relacionado a um comportamento de desespero, é revertido pelo tratamento com antidepressivos utilizados na clínica, a exemplo da fluoxetina (Cryan et al., 2005).

O tratamento com análogos sintéticos do  $\Delta^9$ -THC também tem apresentado semelhante eficácia antidepressiva nesse teste, um efeito robusto que é obtido tanto com agonistas diretos quanto com drogas que elevam os níveis de endocannabinoides (Hill e Gorzalka, 2005b). Ao contrário do que ocorre com os agonistas canabinoides, o bloqueio dos receptores CB1 tem apresentado respostas controversas nos testes de imobilidade. Há dados mostrando que o tratamento agudo com antagonistas promove aumento no tempo de imobilidade, embora outros mostrem o oposto ou nenhum

efeito (Gobbi et al., 2005; Bambico et al., 2007; Steiner et al., 2008b). Por outro lado, o tratamento crônico com Rimonabanto promove um efeito tipo-depressivo (Steiner et al., 2008a). Estudos com animais geneticamente modificados que não expressam esses receptores demonstraram um perfil semelhante de respostas complexas nesse modelo (Valverde e Torrens, 2012).

Estudos pré-clínicos que avaliam outros parâmetros preditivos dos sintomas da depressão tais como anedonia, diminuição do peso corporal, redução da alimentação e atrofia hipocampal, demonstram que tanto a deleção gênica, como o bloqueio farmacológico dos receptores CB1 promovem alterações que se assemelham às observadas em pacientes depressivos, ratificando a importância desses receptores na modulação da emocionalidade (Hill e Gorzalka, 2005a; Valverde e Torrens, 2012).

Outra forma de avaliar, no animal experimental, comportamentos análogos aos da depressão consiste na exposição do mesmo a estresses crônicos. Assim, quando os animais são submetidos a uma bateria de situações estressantes imprevisíveis e variáveis eles apresentam, por exemplo, perda de peso e anedonia a qual, em animais, se manifesta como uma diminuição do consumo de sacarose (Nestler et al., 2002). Tais efeitos são revertidos quando os animais são pré-tratados com drogas que elevam os níveis de endocannabinoides (Bortolato et al., 2007). Além disso, a expressão de receptores CB1 se mostra diminuída após as sessões de estresse e os níveis do endocanabinoide 2-AG se mostram elevados em um possível mecanismo compensatório (Hill et al., 2005). O sistema canabinoide também parece ser importante no modelo de privação do convívio materno, a qual gera um componente estressor que mimetiza o surgimento da depressão em adultos (Macri e Laviola, 2004).

Apesar da relevância desses estudos, eles apresentam algumas limitações, tais como as variações nas doses e espécies utilizadas. Nesse contexto, uma evidência interessante que tornou ainda mais clara a participação do sistema endocanabinoide no transtorno da depressão foi obtida após a comercialização do fármaco rimonabanto. Essa substância foi aprovada para o tratamento da obesidade em diferentes países, mediante estudos clínicos que demonstraram sua eficácia em reduzir massa corporal. Havia, entretanto, poucas informações sobre o risco da utilização a longo prazo dessa droga (Pi-Sunyer et al., 2006; Moreira e Crippa, 2009). De fato, efeitos adversos graves foram observados nesses pacientes, sobretudo os de caráter psiquiátrico. Sintomas relacionados a transtornos de ansiedade e depressão começaram a acontecer em diversas parcelas dos pacientes que utilizavam o rimonabanto. Esse quadro acometia pacientes sem histórico de doenças psiquiátricas e parecia exacerbar sintomas depressivos já existentes. Tais efeitos foram tão contundentes que a comercialização da droga foi suspensa em definitivo, pouco tempo depois do início da sua utilização (Moreira e Crippa, 2009; Moreira et al., 2009).

Apesar do indicativo de que o bloqueio dos receptores canabinoides em humanos pode induzir sintomas análogos aos da depressão, a eficácia antidepressiva do  $\Delta^9$ -THC, bem como de outros agonistas canabinoides, em humanos ainda não foi demonstrada (Di Forti et al., 2007). Embora os re-

sultado obtidos com animais experimentais sejam bastante favoráveis, pouco tem sido estudado acerca do papel de agonistas canabinoides em humanos. Basicamente, os estudos vigentes estão relacionados às respostas obtidas em usuários da *Cannabis sativa* (Leweke e Koethe, 2008). Tais trabalhos têm apresentado evidências complexas com relação ao uso da planta e os transtornos do humor (Moreira et al., 2009). Enquanto um estudo apontou que que usuários frequentes de maconha demonstram menos sintomas depressivos e humor melhor do que não consumidores da planta (Denson e Earleywine, 2006), não é incomum pacientes depressivos apresentarem um agravamento dos sintomas após o uso exacerbado da planta (Leweke e Koethe, 2008). Outro trabalho encontrou uma associação modesta entre o uso de *Cannabis* normal de início precoce (antes da idade de 17 anos) e posterior depressão (Lynskey et al., 2004). Tais dados se mostram inconclusivos ainda sendo necessário mais experimentos de modo a elucidar melhor o papel dos agonistas canabinoides nos sintomas da depressão em humanos.

Coletivamente, este corpo de evidências demonstra um convincente papel funcional do sistema endocanabinoide na depressão. Diante do fato de uma parcela significativa dos pacientes diagnosticados com depressão serem pouco responsivos às terapias farmacológicas vigentes, o sistema endocanabinoide desponta como um possível alvo para o desenvolvimento de novas classes de antidepressivos.

## Conclusão

As investigações sobre os efeitos de canabinoides, de inibidores da hidrólise de endocanabinoides e de antagonistas de receptores CB1 na ansiedade e no humor permitem a elucidação das funções e da biologia do sistema endocanabinoide. Como essas emoções estão envolvidas com a manifestação de transtornos psiquiátricos, tais estudos abrem novas possibilidades do ponto de vista da neurobiologia e da farmacologia. Dessa forma, a diversidade de efeitos gerados pela maconha e pelos canabinoides continuará despertando grande interesse e polêmica.

## Referências

- Bambico FR, Katz N, Debonnel G e Gobbi G.2007. Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience* 27: 11700-11.
- Belmaker RH e Agam G.2008. Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine* 358: 55-68.
- Berrendero F e Maldonado R.2002. Involvement of the opioid system in the anxiolytic-like effects induced by Delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology* 163: 111-7.
- Blanchard DC e Blanchard RJ.1988. Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. *Annual Review of Psychology* 39: 43-68.
- Bortolato M, Mangieri RA, Fu J, Kim JH, Arguello O, Duranti A, et al.2007. Antidepressant-like activity of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 in a rat model of chronic mild stress. *Biological Psychiatry* 62: 1103-10.
- Braida D, Limonta V, Malabarba L, Zani A e Sala M.2007. 5-HT1A receptors are involved in the anxiolytic effect of Delta9-tetrahydrocannabinol and AM 404, the anandamide transport inhibitor, in Sprague-Dawley rats. *European Journal of Pharmacology* 555: 156-63.
- Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA e Guimaraes FS.2012. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 367: 3364-78.
- Chang L e Chronicle EP.2007. Functional imaging studies in cannabis users. *Neuroscientist* 13: 422-32.
- Crippa JA, Zuardi AW, Martin-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, et al.2009. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Human Psychopharmacology* 24: 515-23.
- Cryan JF, Valentino RJ e Lucki I.2005. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neuroscience Biobehavioural Review* 29: 547-69.
- Denson TF e Earleywine M.2006. Decreased depression in marijuana users. *Addiction Behaviour* 31: 738-42.
- Devane WA, Dysarz FA, 3rd, Johnson MR, Melvin LS e Howlett AC.1988. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology* 34: 605-13.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al.1992. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258: 1946-9.
- Di Forti M, Morrison PD, Butt A e Murray RM.2007. Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? *Current Opinion Psychiatry* 20: 228-34.
- DSM-IV 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association ed. Washington.
- Elsohly MA e Slade D.2005. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences* 78: 539-48.
- File SE, Lippa AS, Beer B,Lippa MT.2004. Animal tests of anxiety. *Current Protocols in Neuroscience - Chapter 8: Unit* 83.
- Gobbi G, Bambico FR, Mangieri R, Bortolato M, Campolongo P, Solinas M, et al.2005. Antidepressant-like activity and modulation of brain monoaminergic transmission by blockade of anandamide hydrolysis. *Proceedings of the National Academy of Science U S A* 102: 18620-5.
- Gorzalka BB e Hill MN.2011. Putative role of endocannabinoid signaling in the etiology of depression and actions of antidepressants. *Progress in Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry* 35: 1575-85.
- Haj-Dahmane S e Shen RY.2011. Modulation of the serotonin system by endocannabinoid signaling. *Neuropharmacology* 61: 414-20.
- Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR e Rice KC.1991. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *The Journal of Neuroscience* 11: 563-83.
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al.1990. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87: 1932-6.
- Hill MN e Gorzalka BB.2005a. Is there a role for the endocannabinoid system in the etiology and treatment of melancholic depression? *Behavioural Pharmacology* 16: 333-52.
- Hill MN e Gorzalka BB.2005b. Pharmacological enhancement of cannabinoid CB1 receptor activity elicits an antidepressant-like response in the rat forced swim test. *European Neuropsychopharmacology* 15: 593-9.

- Hill MN e Gorzalka BB.2009. The endocannabinoid system and the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Neurological Disorders Drug Targets* 8: 451-8.
- Hill MN, Patel S, Carrier EJ, Rademacher DJ, Ormerod BK, Hillard CJ, et al.2005. Downregulation of endocannabinoid signaling in the hippocampus following chronic unpredictable stress. *Neuropsychopharmacology* 30: 508-15.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al.2002. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews* 54: 161-202.
- Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, et al.2001. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Archives of General Psychiatry* 58: 322-8.
- Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A e Carlini EA.1974. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. *European Journal of Pharmacology* 28: 172-7.
- Kathuria S, Gaetani S, Fegley D, Valino F, Duranti A, Tontini A, et al.2003. Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nature Medicine* 9: 76-81.
- Katona I, Sperlagh B, Sik A, Kafalvi A, Vizi ES, Mackie K, et al.1999. Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. *The Journal of neuroscience* 19: 4544-58.
- Lee TT e Gorzalka BB.2012. Timing is everything: evidence for a role of corticolimbic endocannabinoids in modulating hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity across developmental periods. *Neuroscience* 204: 17-30.
- Leweke FM e Koethe D.2008. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addiction Biology* 13: 264-75.
- Lynskey MT, Glowinski AL, Todorov AA, Bucholz KK, Madden PA, Nelson EC, et al.2004. Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Archives General Psychiatry* 61: 1026-32.
- Macri S e Laviola G.2004. Single episode of maternal deprivation and adult depressive profile in mice: interaction with cannabinoid exposure during adolescence. *Behavioral Brain Research* 154: 231-8.
- McNaughton N e Gray JA.2000. Anxiolytic action on the behavioural inhibition system implies multiple types of arousal contribute to anxiety. *Journal of Affective Disorders*. 61: 161-76.
- Mechoulam R e Hanus L.2002. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. *Chemistry and physics of lipids* 121: 35-43.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al.1995. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical pharmacology* 50: 83-90.
- Mechoulam R, Shani A, Edery H e Grunfeld Y.1970. Chemical basis of hashish activity. *Science* 169: 611-2.
- Moreira FA e Crippa JA.2009. The psychiatric side-effects of rimonabant. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 31: 145-53.
- Moreira FA e Wotjak CT.2010. Cannabinoids and anxiety. *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 2: 429-50.
- Moreira FA, Aguiar DC, Resstel LB, Lisboa SF, Campos AC, Gomes FV, et al.2012. Neuroanatomical substrates involved in cannabinoid modulation of defensive responses. *Journal of Psychopharmacology* 26: 40-55.
- Moreira FA, Grieb M e Lutz B.2009. Central side-effects of therapies based on CB1 cannabinoid receptor agonists and antagonists: focus on anxiety and depression. *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism* 23: 133-44.
- Munro S, Thomas KL e Abu-Shaar M.1993. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365: 61-5.
- Nestler EJ, Gould E, Manji H, Buncan M, Duman RS, Greshenfeld HK, et al.2002. Preclinical models: status of basic research in depression. *Biological Psychiatry* 52: 503-28.
- O'Brien LD, Wills KL, Segsworth B, Dashney B, Rock EM, Limebeer CL, et al.2013. Effect of chronic exposure to rimonabant and phytocannabinoids on anxiety-like behavior and saccharin palatability. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 103: 597-602.
- Onaivi ES, Green MR e Martin BR.1990. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 253: 1002-9.
- Onaivi ES.2006. Neuropsychobiological evidence for the functional presence and expression of cannabinoid CB2 receptors in the brain. *Neuropsychobiology* 54: 231-46.
- Pamplona F e Takahashi R.2012. Psychopharmacology of the endocannabinoids: far beyond anandamide. *Journal of Psychopharmacology* 26: 7-22.
- Patel S e Hillard CJ.2006. Pharmacological evaluation of cannabinoid receptor ligands in a mouse model of anxiety: further evidence for an anxiolytic role for endogenous cannabinoid signaling. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 318: 304-11.
- Paxinos G, Watson C. 1997. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. New York: Academic Press.
- Phan KL, Angstadt M, Golden J, Onyewuenyi I, Popovska A e de Wit H.2008. Cannabinoid modulation of amygdala reactivity to social signals of threat in humans. *The Journal of neuroscience* 28: 2313-9.
- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J e Rosenstock J.2006. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 295: 761-75.
- Piomelli D, Tarzia G, Duranti A, Tontini A, Mor M, Compton TR, et al.2006. Pharmacological profile of the selective FAAH inhibitor KDS-4103 (URB597). *CNS Drug Reviews* 12: 21-38.
- Porsolt RD, Bertin A e Jalfre M.1978. "Behavioural despair" in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. *European Journal of Pharmacology* 51: 291-4.
- Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E e Moeller MR.2006. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology* 31: 2296-303.
- Rey AA, Purrio M, Viveros MP e Lutz B.2012. Biphasic effects of cannabinoids in anxiety responses: CB1 and GABA(B) receptors in the balance of GABAergic and glutamatergic neurotransmission. *Neuropsychopharmacology* 37: 2624-34.
- Rubino T, Sala M, Vigano D, Braida D, Castiglioni C, Limonta V, et al.2007. Cellular mechanisms underlying the anxiolytic effect of low doses of peripheral Delta9-tetrahydrocannabinol in rats. *Neuropsychopharmacology* 32: 2036-45.
- Russo EB, Burnett A, Hall B e Parker KK. 2005. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochemical Research* 30: 1037-43.
- Schier AR, Ribeiro NP, Silva AC, Hallak JE, Crippa JA, Nardi

- AE, et al.2012. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 34: S104-10.
- Schlicker E e Kathmann M.2001. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends in pharmacological sciences* 22: 565-72.
- Schramm-Sapota NL, Cha YM, Chaudhry S, Wilson WA, Swartzwelder HS e Kuhn CM.2007. Differential anxiogenic, aversive, and locomotor effects of THC in adolescent and adult rats. *Psychopharmacology* 191: 867-77.
- Steiner MA, Marsicano G, Nestler EJ, Holsboer F, Lutz B e Wotjak CT.2008a. Antidepressant-like behavioral effects of impaired cannabinoid receptor type 1 signaling coincide with exaggerated corticosterone secretion in mice. *Psychoneuroendocrinology* 33: 54-67.
- Steiner MA, Wanisch K, Monory K, Marsicano G, Borroni E, Bachli H, et al.2008b. Impaired cannabinoid receptor type 1 signaling interferes with stress-coping behavior in mice. *Pharmacogenomics J* 8: 196-208.
- Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, et al.1995. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 215: 89-97.
- Thomas H.1996. A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence* 42: 201-7.
- Tsou K, Mackie K, Sanudo-Pena MC e Walker JM.1999. Cannabinoid CB1 receptors are localized primarily on cholecystokinin-containing GABAergic interneurons in the rat hippocampal formation. *Neuroscience* 93: 969-75.
- Valjent E, Mitchell JM, Besson MJ, Caboche J e Maldonado R.2002. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *British Journal of Pharmacology* 135: 564-78.
- Valverde O e Torrens M.2012. CB1 receptor-deficient mice as a model for depression. *Neuroscience* 204: 193-206.
- Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, et al.2005. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 310: 329-32.
- Viana MB, Tomaz C, Graeff FG. 1994. The elevated T-maze: a new animal model of anxiety and memory. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 49: 549-554.
- Viveros MP, Marco EM e File SE.2005. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 81: 331-42.
- Yan HC, Cao X, Das M, Zhu XH e Gao TM.2010. Behavioral animal models of depression. *Neuroscience Bulletin* 26: 327-37.
- Zuardi AW.2006. History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 28: 153-7.