

MSc. Stefanie Ane Valério de Souza
Consultora Técnica Especialista em Terapia Canabinóide

Relação da depressão com o sistema endocanabinóide, o estresse e a microbiota intestinal: como os canabinóides podem ajudar?

A **depressão** é uma doença psiquiátrica crônica que afeta mais de 350 milhões de pessoas em todo o mundo de acordo com a OMS. Também conhecida por transtorno depressivo maior (DM), a condição é generalizada e debilitante, provocando alterações no humor como tristeza profunda e forte sensação de desesperança, associados a sentimento de dor, angústia, amargura, culpa e baixa autoestima, entre outros. Os quadros variam de intensidade e duração e são classificados como leves, moderados e graves, podendo atingir inclusive crianças e adolescentes. Se não for tratada, a depressão pode levar ao suicídio, segunda principal causa de morte entre pessoas de 15 a 29 anos no mundo (IsHack et al., 2018).

A patologia está associada ao aumento da morbidade e mortalidade não só pela via do suicídio, mas também por aumentar o risco e/ou piorar o prognóstico de outras doenças crônicas, como doença coronária e o diabetes mellitus tipo 2. Mesmo que a maioria dos episódios, independente de tratamento, entre em remissão completa, diferentes trabalhos, incluindo o maior e mais longo estudo já realizado para avaliar o tratamento da depressão, mostram que a recorrência é mais regra que exceção (Lage, 2010; Sinyor et. Al., 2010).



É fundamental distinguir a tristeza patológica da transitória, provocada por acontecimentos difíceis e desagradáveis, mas que estão presentes na vida de todos, como a morte de um ente querido, a perda de emprego, desencontros amorosos, dificuldades financeiras, entre outros. A diferença está na maneira como o indivíduo se comporta perante aquela adversidade. As pessoas sem DM sofrem, ficam tristes, mas encontram uma forma de superar o ocorrido. Já nos quadros depressivos a tristeza não passa, mesmo sem ter uma causa aparente. O humor permanece deprimido praticamente o tempo todo, por muitos dias seguidos. A pessoa perde o interesse pelas atividades que antes lhe davam satisfação e prazer e acha que não existe possibilidade nem perspectiva de melhora.

O **DSM-V** (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição) define um episódio depressivo maior como: “quando o paciente está há mais de duas semanas com humor depressivo e/ou perda de interesse ou prazer, bem como pelo menos mais quatro – três, caso tenha ambos os sintomas referidos – sinais ou sintomas dentro dos seguintes: perda de peso ou aumento do apetite; insônia ou hipersônia; lentificação ou agitação psicomotoras; fadiga ou perda de energia; sentimento de desvalorização ou culpa desproporcional; indecisão ou perda de concentração ou da capacidade de pensamento; ideação ou tentativas de suicídio, ou pensamentos recorrentes acerca da morte. Este conjunto de sintomas tem de estar presentes quase todos os dias e causar mal-estar ou incapacidade funcional significativos, tendo-se também que excluir como etiologias um fármaco ou uma doença do foro médico”.

Mas apesar de existirem muitos antidepressivos eficazes, alguns desafios ainda são encontrados em relação ao tratamento da depressão. Por exemplo, esses medicamentos levam várias semanas para promover melhora significativa do humor e cerca de 40-45% dos pacientes respondem de maneira parcial ou não respondem. E como todos os medicamentos disponíveis afetam praticamente apenas a neurotransmissão monoaminérgica, ficou evidenciado que os pacientes poderiam se beneficiar mais com medicamentos que atuem de diferentes maneiras no organismo. Esses fatos iniciaram a busca por novos compostos não baseados em monoaminas, que poderiam superar as limitações dos antidepressivos em uso hoje. Nesse sentido, o canabidiol (CBD), fitocanabinóide sem atividade psicoativa, pareceu promissor pelo seu amplo espectro de ação em diferentes células e vias bioquímicas.

Há muito se reconhece que o estresse é um fator importante que predispõe os indivíduos à depressão, e que fatores genéticos podem influenciar a sensibilidade individual ao estresse, tornando o sujeito mais suscetível ou resiliente a eventos

adversos durante sua vida. Consequentemente, modelos animais envolvendo manipulações genéticas e exposição ao estresse têm sido cada vez mais usados para investigar os mecanismos neurobiológicos que fundamentam as disfunções comportamentais associadas à depressão.

A descoberta destes mecanismos não foi fácil, já que a maioria dos sintomas não são medidos ou validados em animais de laboratório com facilidade. Ainda assim existem diferentes modelos laboratoriais utilizados para estudar a depressão, todos baseados em dois princípios: o da eficácia contra um antidepressivo conhecido e nas respostas ao estresse. Esses modelos, como o conhecido **teste de nado forçado (TNF)** por exemplo, permitiram a formulação de hipóteses sobre a neurobiologia da depressão e dos mecanismos antidepressivos. Tais achados foram complementados por dados de estudos post mortem, de neuroimagem, caso-controle entre outros, para que a sua interpretação fosse a mais fidedigna possível e assim, translacionar essas informações para estudos em humanos com a devida segurança.

Na avaliação do potencial antidepressivo em testes como o TNF, o animal é exposto a uma situação estressante e inevitável (nadando em um cilindro e suspenso por uma cauda, respectivamente), enquanto a duração de sua imobilidade é medida. A administração de um agente com atividade antidepressiva reduz o tempo de imobilidade do animal. Esses testes têm boa validade preditiva e são capazes de detectar a atividade de substâncias de diversas classes químicas que são potencialmente eficazes em pacientes depressivos (Micale et al., 2013b).

Alterações macroscópicas também foram encontradas em diversas regiões encefálicas relacionadas com a depressão, como o **córtex pré-frontal, a amígdala, o córtex anterior do cíngulo e o hipocampo** que apresentam alterações volumétricas e da atividade. O **hipocampo** – a estrutura mais estudada no contexto da depressão – apresenta alterações importantes, como a diminuição da sua massa, dismorfologia mais frequente na depressão. Essa redução na massa hipocampal é inversamente proporcional ao número, duração e à gravidade dos episódios diagnosticados conforme os estudos. Já o volume hipocampal é estabilizado após a remissão e aumenta depois do tratamento eficaz com antidepressivos, mas ainda não se sabe ao certo se estes achados são ou não consequência da doença em si. O hipocampo também é especialmente vulnerável aos mecanismos de neurotoxicidade induzidos pelo estresse, dada sua localização “central”, interligando as múltiplas vias que regulam a resposta ao estresse, além de ser modulador do humor e crucial à formação de novas memórias.

Baseado em imagens de ressonância magnética, pesquisadores do Reino Unido analisaram dados de mais de 3000 cérebros adultos e demonstraram que as pessoas com depressão apresentam alterações na substância branca de seus cérebros. Eles afirmam que o grande tamanho da amostra adiciona um peso extra útil às descobertas, considerando a inconsistência dos resultados de estudos anteriores sobre a matéria cerebral e depressão (Shen et al., 2017).

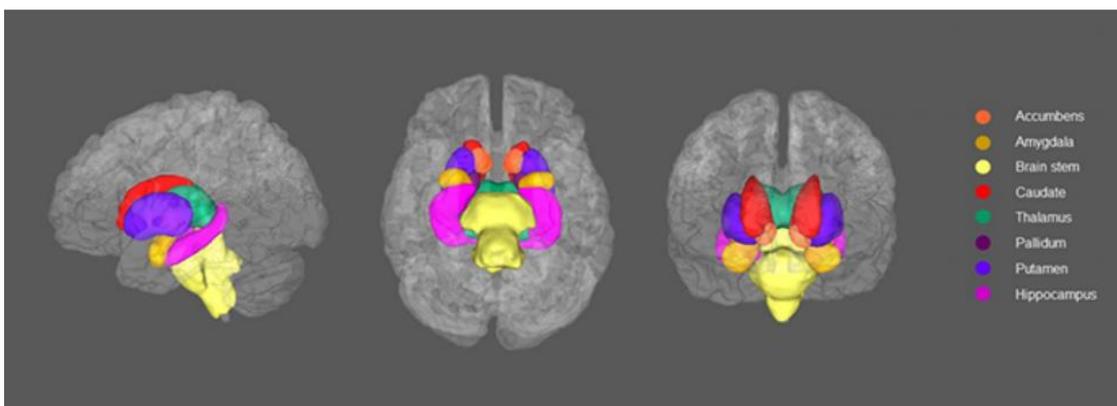


Figura 01. Varreduras de regiões subcorticais detalhadas revelaram ligações entre a substância branca e a depressão. Fonte: (Shen et al., 2017).

Já no córtex pré-frontal (PFC), três sub-regiões são mais frequentemente associadas a fisiopatologia da depressão: o PFC ventro-medial que medeia os aspectos conscientes relacionados com a dor física, a ansiedade e as ruminações depressivas que nos pacientes deprimidos apresenta fluxo sanguíneo aumentado e diminuição da substância cinzenta. O PFC orbital lateral, que normalmente suprime ou modula as respostas emocionais, está com atividade aumentada na depressão maior, talvez para compensar o excesso de atividade límbica. Por fim, o PFC dorsolateral que, pela interligação com a porção dorsal do córtex anterior do cíngulo, participa parcialmente da mediação da apatia, da lentificação psicomotora e das alterações de atenção e memória de trabalho. Em pacientes deprimidos, o PFC dorsolateral apresenta redução da atividade metabólica e da substância cinzenta (Lage, 2010).

A partir da observação nas alterações de humor em pacientes que estavam em tratamento com fármacos que alteravam (não como mecanismo principal) a neurotransmissão das monoaminas, foi sendo construída a **hipótese monoaminérgica da depressão**. Os pesquisadores perceberam que a reserpina, utilizada até então como anti-hipertensivo, também impactava negativamente as reservas neuronais de monoaminas, ocasionando uma **síndrome depressiva** em alguns pacientes. Os

compostos tricíclicos, inicialmente desenvolvidos como anti-histamínicos e hipnóticos, também demonstravam alterar o humor, com potente efeito antidepressivo devido ao aumento da neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica, bem como fármacos que impediam a degradação enzimática das monoaminas, como os inibidores da monoamino-oxidase (MAO).

Os sistemas monoaminérgicos se originam em pequenos núcleos no tronco cerebral e mesencéfalo e projetam-se pelo córtex e sistema límbico. Esses sistemas são compostos por neurônios que contêm norepinefrina (NE), serotonina (5-HT) e dopamina (DA). Junto com a acetilcolina (ACh), eles exercem efeitos de modulação e integração sobre outras atividades corticais e subcorticais e estão envolvidos na regulação do apetite, sono e humor. Segundo a hipótese monoaminérgica, a sua função está reduzida no encéfalo de pacientes deprimidos, incluindo a neurotransmissão dopaminérgica. Vários estudos clínicos e pré-clínicos reportaram achados que suportam esta hipótese, como a diminuição da densidade de receptores de serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA) no córtex pré-frontal e em estruturas límbicas, níveis aumentados da enzima MAO no cérebro de pacientes deprimidos, diminuição do número de neurônios do locus coeruleus (LC) e do núcleo dorsal da rafe, e o aumento do turnover da 5-HT em pacientes deprimidos quando comparado a indivíduos saudáveis.

A partir da década de 70 as pesquisas se voltaram mais a complexa interação entre os neurotransmissores. Daí veio a **hipótese permissiva da serotonina**, que postulava um efeito modulador do sistema serotoninérgico sobre NE e DA. A hipótese permissiva representou um avanço sobre hipóteses anteriores que enfatizavam a falta ou excesso de um único neurotransmissor, e permitiu a integração do conhecimento de que depressão e mania não são estados totalmente opostos, mas que compartilham alguns sintomas e achados biológicos. Os antidepressivos aumentam os níveis de NE e 5-HT algumas horas após administrados, mas demoram de 2 a 4 semanas para exercer o efeito terapêutico, atraso relacionado ao tempo que a neurogênese demora a ocorrer (Lafer e Vallada Filho, 1999).

De qualquer forma, **a hipótese monoaminérgica é até hoje a base dos tratamentos para depressão**. Porém, o foco das pesquisas mudou novamente, estando agora não centrado nos níveis de monoaminas, mas no que elas podem desencadear nas membranas pós-sinápticas, em segundos mensageiros e nas cascatas intracelulares. Assim, diversos estudos pré-clínicos colocaram ênfase no que aconteceria a nível sub-celular depois do aumento agudo da neurotransmissão

monoaminérgica e conforme esperado foi encontrada correlação positiva entre níveis de vários mediadores inflamatórios e a gravidade do episódio depressivo.

Mas as monoaminas não são os únicos neurotransmissores envolvidos nas perturbações do humor, e mesmo as suas ações são moduladas por outros neuromediadores. As **projeções glutamatérgicas** têm a função de regular a atividade dos neurônios monoaminérgicos, incluindo os dopaminérgicos da substância negra e da área tegumentar ventral, ligando as estruturas límbicas às áreas corticais. O glutamato atua através de receptores tanto tipo ionotrópico (NMDR e AMPA-kainato) quanto metabotrópico. Na depressão, vários estudos têm reportado que a ativação do receptor NMDA-sináptico (por aumento da atividade neuronal) aumenta a atividade da MAP-kinase e do fator de transcrição CREB, promovendo a síntese do BDNF. Contrariamente, a ativação do receptor com localização “extra-sináptica” produzirá a diminuição dos níveis de BDNF. Quando há um excesso de estimulação glutamatérgica, desencadeia-se um excesso de atividade enzimática dependente de cálcio, o que conduz à degradação do citoesqueleto dos dendritos e produção de radicais livres, com consequente morte neuronal por excitotoxicidade.

Estudos em animais experimentais sugerem um efeito antidepressivo dos antagonistas do receptor NMDA. Além disso, foram encontradas alterações do complexo NMDA-R no córtex frontal de encéfalos de suicidas. Os trabalhos apontam que o glutamato é capaz de induzir apoptose em alguns grupos neuronais, e que estes efeitos seriam potenciados por elevados níveis de cortisol de forma crônica, o que provoca um aumento de expressão do local de ligação do receptor NMDA durante o estresse (Lage, 2010).

Outra hipótese para o desenvolvimento da depressão vem do **eixo hipotálamo-pituitária-adrenal**, que de acordo com os estudos, se encontra hiperativo em aproximadamente 50% dos pacientes deprimidos. Nessa hipótese, a alteração estaria associada a resistência do receptor de glicocorticoide, já que o estresse afeta uma constelação de sistemas fisiológicos no corpo e evoca uma rápida mudança em muitos processos neurocomportamentais.

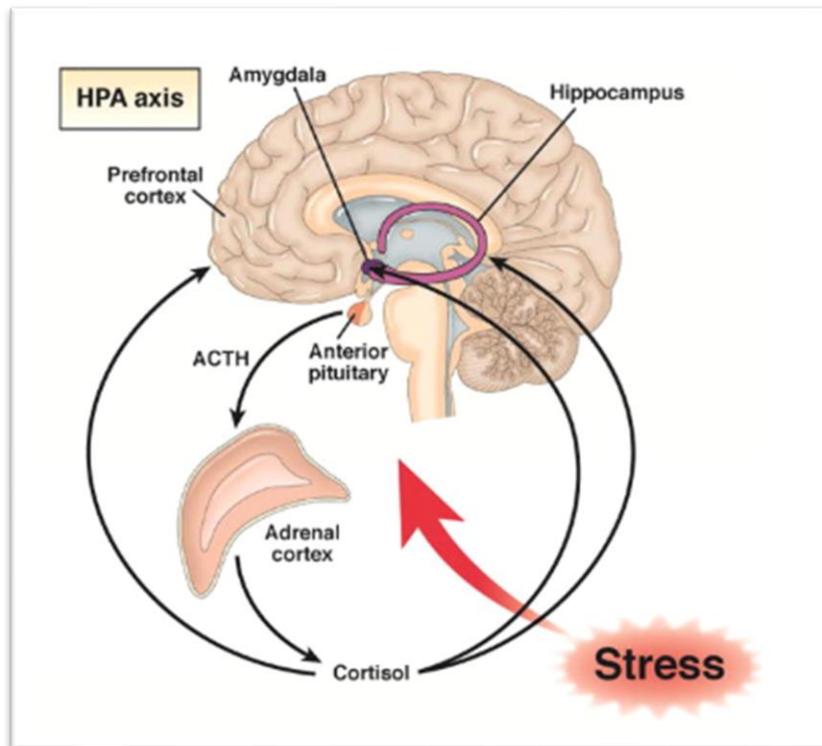


Figura 02. O eixo de estresse hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Os neuropeptídeos hormônio liberador de corticotropina (CRH) e arginina vasopressina (AVP) são expressos nos neurônios parvocelulares do núcleo hipotalâmico paraventricular. A liberação conjunta de CRH e AVP nos vasos sanguíneos portais leva à alta estimulação da secreção de ACTH da hipófise anterior e, por sua vez, da corticosterona das glândulas adrenais. Os efeitos da ativação do eixo HPA são neutralizados pelos efeitos inibitórios dos receptores de glicocorticóides expressos no hipocampo, hipotálamo e hipófise anterior.

Conhecido por desempenhar importante papel na regulação do humor e do estresse, o **sistema endocanabinóide (SEC)** também está envolvido na patogênese e no tratamento da depressão, embora seu papel na doença ainda não tenha sido totalmente compreendido. Efeitos pró e antidepressivos foram relatados após o consumo de Cannabis e uma série de estudos pré-clínicos demonstraram que tanto agonistas quanto antagonistas dos receptores canabinóides agem de forma semelhante aos antidepressivos (Micale et al., 2015). Essa inconsistência pode ser explicada de várias maneiras, como por diferenças em espécies e linhagens animais, desenho experimental, condições e paradigmas, agentes testados e dosagens (Griebel et al., 2005). No entanto, discrepâncias semelhantes são observadas na população humana. Patel e Hillard em 2009 tentaram explicar esse fenômeno pela existência de pools funcionais de receptores responsáveis pela manifestação do efeito pró-depressivo e antidepressivo. Ostadhadi e colaboradores não excluem a possibilidade de que outros receptores ou subtipos ainda não classificados possam estar envolvidos.

De acordo a literatura, ambos os ligantes endógenos e exógenos dos receptores canabinóides foram capazes de produzir respostas do tipo antidepressiva nas vias comportamentais reconhecidas em testes com roedores, dependendo do desenho experimental. Sua atividade biológica foi demonstrada no teste de natação forçada, bem como no teste de suspensão da cauda, os mais frequentemente usados para avaliar o potencial antidepressivo de novos compostos.

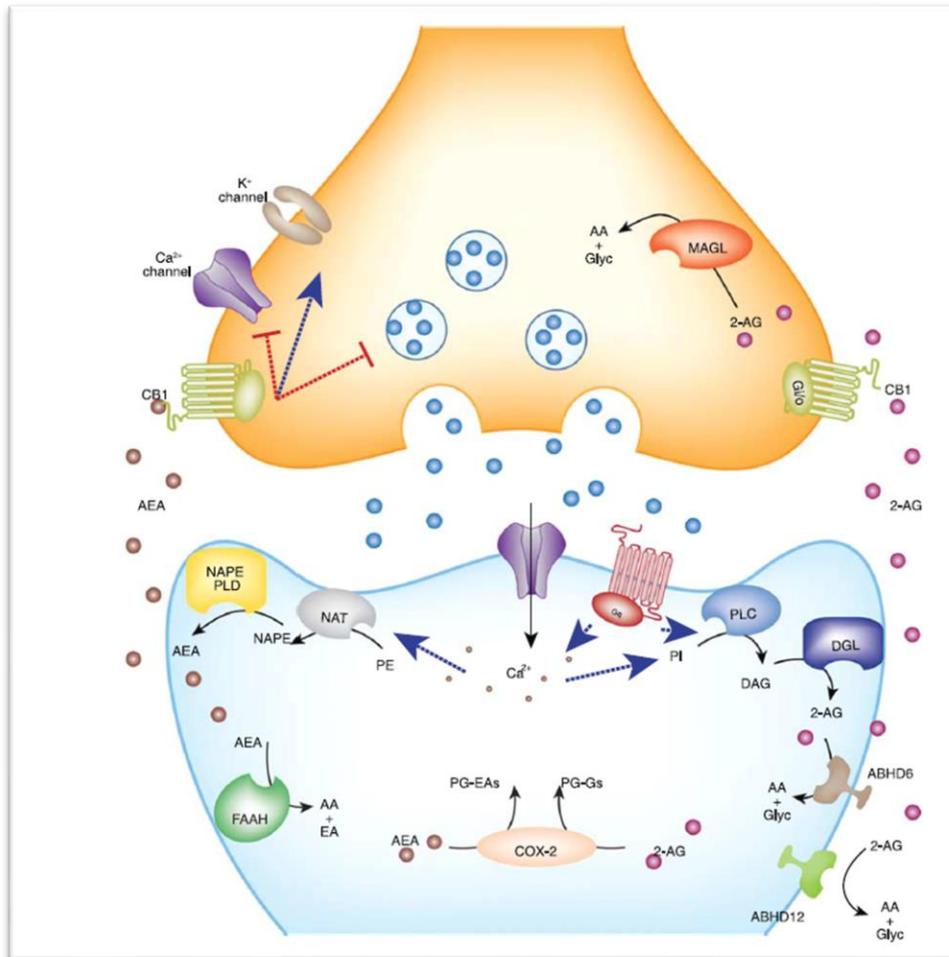


Figura 03. Modelo geral que ilustra a sinalização endocanabinóide retrógrada. Após a liberação do neurotransmissor (por exemplo, glutamato), a despolarização pós-sináptica causa níveis aumentados de Ca^{2+} intracelular por meio da ativação de AMPA, receptores NMDA e / ou receptores acoplados a Gq (por exemplo, mGluR1 / 5) e canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. A elevação intracelular de Ca^{2+} aumenta a biossíntese de endocanabinóides, embora haja evidências de formas independentes de Ca^{2+} e de síntese de endocanabinóides também. Este modelo ilustra as duas vias biossintéticas primárias para anandamida (AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG), respectivamente. AEA é sintetizado a partir de precursores de fosfolípidios (por exemplo, fosfatidiletanolamina, PE) por uma transacilase dependente de Ca^{2+} , N-aciltransferase (NAT), originando N-araquidonoil PE (NAPE). NAPE é então hidrolisado por uma fosfolipase D (NAPE-PLD) para produzir AEA. O influxo de Ca^{2+} e / ou a ativação de receptores acoplados a Gq estimulam a fosfolipase C (PLC), que hidrolisa o fosfatidilinositol (PI) em diacilglicerol (DAG). O DAG é convertido em 2-AG pela diacilglicerol lipase (DGL). AEA e 2-AG, então, migram dos neurônios pós-sinápticos para se ligar aos receptores canabinóides do tipo 1 (CB1) pré-sinápticos localizados. Uma vez ativados, os receptores CB1 se acoplam através

das proteínas Gi / o para inibir a adenilil ciclase e regular os canais iônicos e, finalmente, suprimir liberação de neurotransmissor. A sinalização endocanabinóide é então terminada pela degradação de enzimas. O AEA é principalmente hidrolisado em ácido araquidônico (AA) e etanolamina (EA) pela amida hidrolase de ácido graxo (FAAH), localizada pós-sinápticamente. 2-AG é hidrolisado pré-sinápticamente em AA e glicerol (Glyc) pela monoacilglicerol lipase (MAGL), que é responsável por ~ 85% da hidrólise de 2-AG, e pós-sinápticamente por alfa-beta-hidrolase 6/12 (ABHD6 / 12), que é responsável pelo restante da hidrólise de 2-AG. AEA e 2-AG também são oxigenados pela ciclooxigenase 2 (COX-2) para formar prostaglandina-etanolamidas (PG-EAs) e prostaglandina-gliceróis (PG-Gs) (Adaptado de: Morena et al., 2016).

Um crescente corpo de estudos aponta que o **sistema endocanabinóide é um regulador central da resposta ao estresse**. Os trabalhos mostram que o papel funcional da sinalização endocanabinóide está relacionado a mudanças bidirecionais nas duas moléculas anandamida (AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG). Ambas fornecem um papel inibidor de estresse, mas a redução na sinalização de AEA é relevante para o início e manifestação dos efeitos do estresse, enquanto o aumento em 2-AG é relevante para amenizar e encerrar a resposta ao estresse. Além disso, em quase todas as regiões do cérebro, a exposição ao estresse crônico causa uma regulação negativa dos receptores canabinóides tipo 1 (CB1).

Dados os efeitos do bloqueio do receptor CB1 durante o estresse agudo, o aumento no 2-AG parece contribuir para a analgesia induzida pelo estresse. A nível sináptico, a capacidade dos glicocorticóides de mobilizar a sinalização 2-AG também parece ser importante para muitas das mudanças na plasticidade sináptica que ocorrem em resposta ao estresse. Em condições de estresse crônico, não só o aumento progressivo na sinalização de 2-AG parece importante para a adaptação e habituação ao estresse, mas os níveis elevados de 2-AG também podem funcionar para restringir muitos aspectos do estresse, como bloqueio do receptor CB1 que resulta na exacerbação de muitos dos efeitos do estresse, como ansiedade e anedonia.

A diminuição da AEA contribui para a resposta ao estresse pela ativação do eixo HPA e pelo aumento no comportamento da ansiedade, enquanto o aumento da sinalização de 2-AG além de contribuir para finalização e adaptação do eixo HPA, ainda gera mudanças na percepção da dor, memória e plasticidade sináptica. Assim, a sinalização endocanabinóide em humanos parece ser um componente chave na regulação do estresse, e deficiências neste sistema podem estar envolvidas na vulnerabilidade a condições psiquiátricas incluindo a depressão (Morena et.al, 2016).

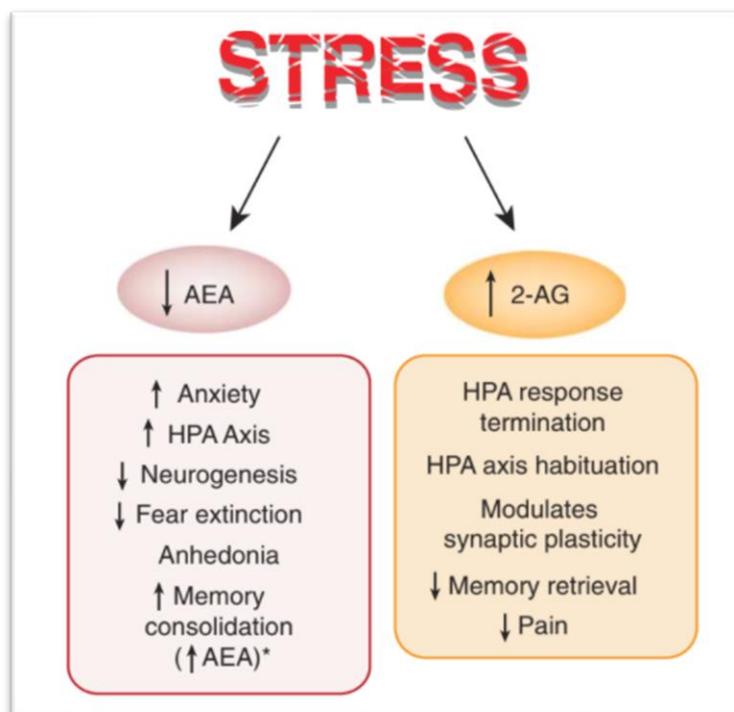


Figura 04. Ilustração esquemática de resultados comportamentais regulados pela interação entre estresse e endocanabinóides. A exposição ao estresse, tanto aguda quanto crônica, geralmente resulta em uma regulação bidirecional de anandamida (AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG), com AEA sendo reduzida e 2-AG sendo aumentada com o estresse. Embora as saídas comportamentais reguladas por AEA e 2-AG em alguns casos provavelmente se sobreponham, o declínio na sinalização de AEA parece contribuir principalmente não apenas para a manifestação de um estado de ansiedade, a ativação do eixo HPA, a supressão da neurogênese no hipocampo, e uma diminuição na extinção do medo, mas também pode ter um papel no desenvolvimento de anedonia e hiperalgesia. Ao contrário da AEA, as influências comportamentais do 2-AG são menos caracterizadas, já que ferramentas seletivas para manipular a sinalização do 2-AG foram desenvolvidas apenas recentemente. Acredita-se que o aumento induzido pelo estresse em 2-AG para amortecer e restringir os efeitos do estresse no cérebro, particularmente contribuindo para o término da ativação do eixo HPA induzida por estresse e promovendo a habituação ao estresse, para possivelmente contribuir para a capacidade do estresse agudo de mudar a plasticidade sináptica, para mediar os efeitos prejudiciais do estresse na recuperação da memória e contribuem para a analgesia induzida pelo estresse. * Curiosamente, com relação à consolidação da memória, parece que o estresse / dor associado ao procedimento de treinamento leva a um aumento nos níveis de AEA límbico, o que contribui para aumentar a consolidação da memória aversiva, eliminando esse efeito dos outros efeitos observados que estão relacionados ao declínio na sinalização de AEA normalmente visto após o estresse (Adaptado de: Morena et al., 2016).

A correlação entre citocinas inflamatórias e humor depressivo indica que a **imunidade celular** pode ser manipulada para prevenir alguns efeitos deletérios. A nível central, as citocinas pró-inflamatórias como TNF α , IL-1b e IL-6 exercem diversas ações: ativam a micróglia, que se diferencia em macrófagos, perpetuando assim a sua própria produção; aumentam a resistência central aos glicocorticóides e reduzem a neurotransmissão dos neurônios dopaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos do tronco cerebral. É também provável que essas citocinas provoquem apoptose

neuronal e alterações na interação glia-neurônio. Os astrócitos também são estimulados a produzir IL-1 e TNF- α , entre outras, amplificando então a sinalização pró-inflamatória vinda da periferia e da micróglia ativada.

Os efeitos da *Cannabis* no humor são conhecidos há muitos anos. A atividade antidepressiva da Cannabis foi descrita em 1621 por Robert Burton, no tratado intitulado "*The Anatomy of Melancholy*", mas até hoje não existe um consenso sobre essa indicação terapêutica. Embora muitos pacientes se beneficiem da terapia com a Cannabis, o uso abusivo da planta é frequentemente associado à depressão e transtorno bipolar (El-Alfy et al., 2010). Em 2004, Hundgund e colaboradores demonstraram a regulação positiva dos receptores CB1 acompanhada pelo aumento da sinalização mediada pelo receptor CB1 no córtex pré-frontal dorsolateral das vítimas deprimidas de suicídio. Da mesma forma a equipe de Vinod relatou no ano seguinte níveis aumentados de AEA e 2-AG, bem como um aumento na sinalização da proteína G mediada pelo receptor CB1 no córtex pré-frontal de vítimas de suicídio alcoólico.

Muito provavelmente, o tipo de disfuncionalidade no sistema endocanabinóide depende do tipo de depressão, uma vez que a redução dos níveis séricos de 2-AG e / ou AEA (Hill et al., 2008; Miller et al., 2005) e a diminuição da densidade dos receptores CB1 nas células gliais da substância cinzenta do cérebro (Koethe et al., 2007) foram detectados em pacientes com depressão maior, e os níveis séricos aumentados de AEA foram encontrados em pacientes com depressão menor (Hill et al., 2008; Miller et al., 2005). Vinod et al. (2010) confirmou a importância da atividade FAAH no comportamento depressão e suicídio. Os receptores CB2 parecem desempenhar um papel secundário na depressão humana, embora Onaivi e colegas (2008) confirmaram um polimorfismo em seu gene em pacientes japoneses com depressão.

Outros dados da literatura mostram que os receptores CB1 também são responsáveis pela modulação da resposta ao estresse e pela regulação do eixo HPA (Micale e Drago, 2018). Diferentes equipes de pesquisa mostraram que a ativação do CB1 por Δ -9-THC, AEA ou agonistas endógenos induzem um aumento nos níveis plasmáticos de corticotropina e/ou hormônio adrenocorticotropina (ACTH) em ratos (Manzanares et al., 1999). No entanto, parece que a interação entre o sistema endocanabinóide e o eixo do estresse é mais complexo do que uma simples estimulação ou inibição.

A influência na neurotransmissão noradrenérgica, serotoninérgica e glutamatérgica na atividade neuroprotetora e na modulação do eixo HPA é mencionada como importante mecanismo nos efeitos antidepressivos/pró-depressivos dos

canabinóides. Tem sido demonstrado que o Δ -9-THC aumenta os níveis extracelulares de dopamina e glutamato junto com a diminuição dos níveis de GABA no córtex pré-frontal em ratos (Pistis et al., 2002) e inibe a recaptação de dopamina, noradrenalina e serotonina (Steffens e Feuerstein, 2004). Em contraste, Tzavara et al. (2003) mostrou que o bloqueio do receptor CB1 resultou em significativas alterações neuroquímicas nas regiões do cérebro relacionadas ao humor, e incluíram efluxo intensificado de noradrenalina, serotonina e dopamina em áreas do cérebro associadas à depressão.

Em um estudo recentemente publicado pela Nature, Shen e colaboradores demonstraram o importante papel do receptor CB1 na regulação da atividade sináptica em um circuito glutamatérgico e estabeleceram uma **relação de causalidade entre os níveis de CB1 e depressão**. Dessa forma, os **agonistas CB1 ou os inibidores da hidrólise de anandamida deveriam exercer efeitos antidepressivos e ansiolíticos** (Shen et al., 2019). Os receptores CB1 estão implicados ainda no término da atividade do HPA após a remoção de um estressor psicológico. A atividade dos neurônios de projeção do córtex pré-frontal medial é necessária para o término da atividade HPA, e a liberação de glicocorticóides induzida por estresse aumenta a sinalização do endocanabinoide dentro do córtex pré-frontal medial, ativando CB1. Dessa forma, o sistema endocanabinoide, mais especificamente a ativação do receptor CB1, inibe a atividade do eixo HPA.

Assim, o sistema endocanabinóide, como aquele que modula outras neurotransmissões cruciais para as emoções, evidentemente apresenta novas opções para o tratamento da depressão. Deve-se notar que as respostas aos agentes direcionados a essa sinalização são relativamente rápidas, em contraponto ao fato de que os antidepressivos convencionais precisam de pelo menos 2-3 semanas para produzir o efeito clínico, tal potencial de ação rápida seria uma grande vantagem (Poleszak et al., 2018).

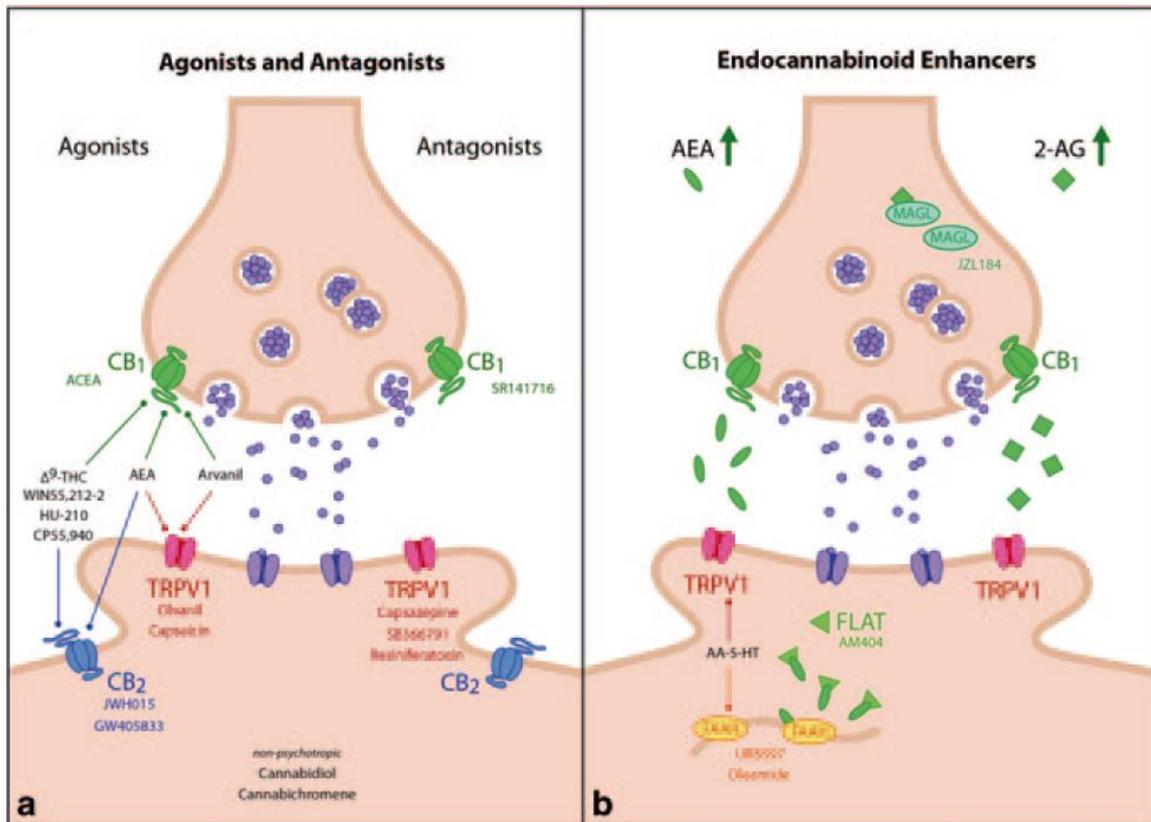


Figura 05. Ilustração esquemática da modulação farmacológica do sistema endocanabinóide em estudos pré-clínicos de depressão

Outro eixo importante na fisiopatologia da depressão está relacionado a comunicação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central (SNC), mais conhecido como **eixo intestino-cérebro**. Ele é capaz de influenciar a neurotransmissão e o comportamento por diferentes vias. A atividade aferente visceral é conhecida por modular o processo comportamental e cognitivo através dos núcleos do tronco encefálico e projeções colinérgicas e noradrenérgicas, para o córtex. Essa relação é fortalecida pela alta comorbidade entre alterações gastrointestinais e transtornos psiquiátricos. O desequilíbrio da microbiota intestinal, chamado **disbiose**, pode contribuir para a patogênese das doenças inflamatórias do intestino (DII) e da síndrome do intestino irritável (SII), comumente descritos como distúrbios do eixo intestino-cérebro. Essa inflamação crônica ou ativação imune, na DII e na SII, pode contribuir para predispor os indivíduos a doenças neurológicas e neurodegenerativas por meio da liberação de citocinas na corrente sanguínea (Russo et al., 2018).

A literatura mostra três linhas de evidência pelas quais a microbiota intestinal está correlacionada à depressão, ou seja, por meio da inflamação, do eixo HPA ou das vias de sinalização do neurotransmissor. Além disso, a vida pós-natal

precoce representa um estágio importante tanto para o sistema de resposta ao estresse quanto para a colonização pela microbiota intestinal, que pode influenciar o desenvolvimento da plasticidade cerebral. A depressão também é muito frequente em pacientes obesos, pessoas com SII e/ou distúrbios gastrointestinais, o que indica uma relação fundamental da microbiota intestinal com o eixo intestino-cérebro nesses distúrbios. A alteração na microbiota intestinal pode estar ligada a sintomas depressivos por meio **da resposta inflamatória**. Evidências sugerem o envolvimento das bactérias inflamatórias gram-negativas entéricas da família *Enterobacteriaceae* pelo aumento da permeabilidade da parede intestinal. Mas a depressão e alterações relacionadas ao estresse também podem afetar o perfil da microbiota, com pacientes deprimidos apresentando níveis elevados dos marcadores inflamatórios IL-6, TNF- α e IL-1 β (Russo et al., 2018).

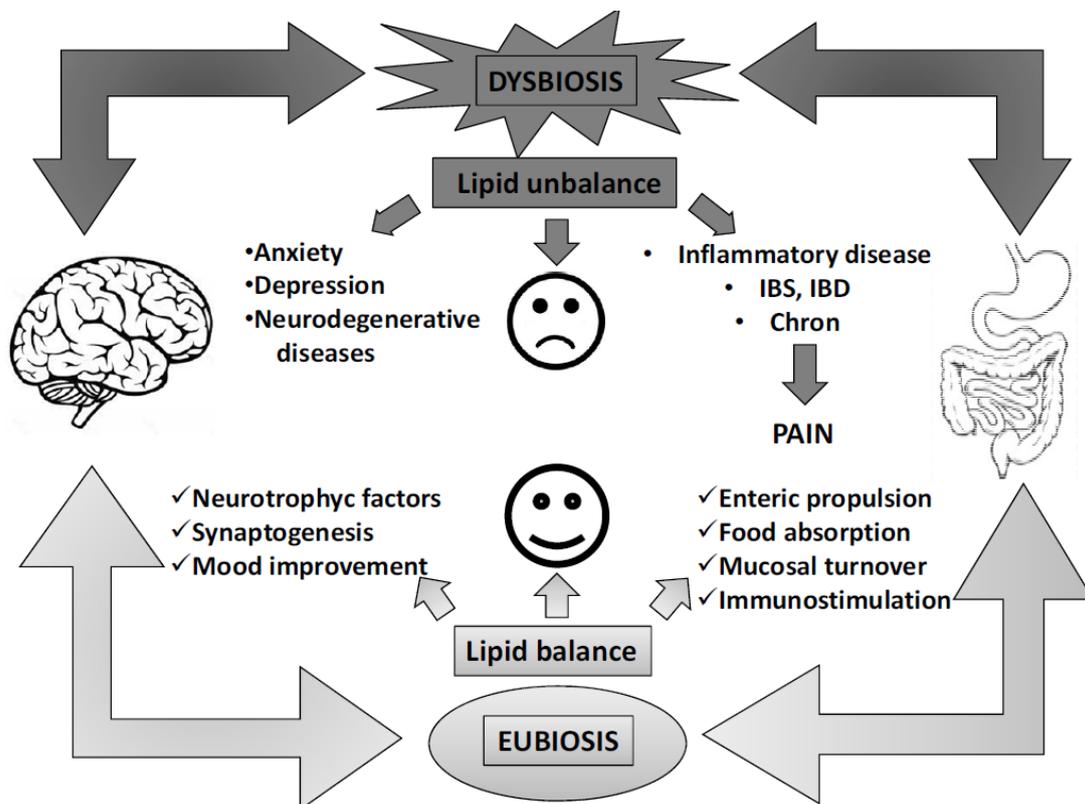


Figura 06. Comunicação intestino- cérebro na saúde e na doença. Uma microbiota intestinal estável é essencial para a fisiologia intestinal normal (eubiose) e contribui para a sinalização adequada ao longo do eixo cérebro-intestino e para o estado saudável do indivíduo, conforme mostrado na parte inferior da figura, o que também é obtido graças a uma concentração regular de lipídios. Por outro lado, como mostrado no topo da figura, a disbiose intestinal pode influenciar adversamente a fisiologia intestinal, levando à sinalização inadequada do eixo intestino- cérebro com consequências para as funções do SNC (ansiedade, depressão, doenças neurodegenerativas) e estados de doença (doença inflamatória, IBS, IBD, Crohn), neste contexto os lipídios estão em desequilíbrio (RUSSO et al., 2018).

Evidências pré-clínicas

Vários estudos em animais relataram sintomas depressivos, como estado anedônico, comportamento passivo de enfrentamento e déficits cognitivos em modelos de ratos e camundongos knock-out para CB1 (Martin et al., 2002; Rubino et al., 2008, 2009). Além disso, o antagonismo nos receptores CB1 com o rimonabanto foi associado à ocorrência de estados semelhantes aos depressivos (Moreira e Crippa, 2009; Hill e Gorzalka, 2005), enquanto o CBD mostrou efeitos antidepressivos e pró-hedônicos em modelos pré-clínicos (Zanelati et al., 2010; Shoval et al., 2016; El-Alfy et al., 2010; Sartim et al., 2016).

As moléculas presentes na planta da Cannabis, como fitocanabinóides e terpenos, têm uma aplicação potencial para a modulação do sistema endocanabinóide e do receptor 5HT1A, o que fornece um efeito antidepressivo. O efeito antidepressivo agudo do CBD parece depender da facilitação da neurotransmissão mediada pelo receptor 5HT1A, tanto diretamente quanto por meio da interação do receptor CB1 (Sartim et al., 2016; Zanelati et al., 2010). Em modelos animais, o mecanismo acima pode estar associado também a níveis extracelulares de serotonina e glutamato aumentados no córtex pré-frontal ventromedial, que foram considerados uma possível explicação para os efeitos antidepressivos agudos induzidos por CBD (Linge et al., 2016; Micale et al., 2013). Além disso, o CBD pode estar associado a uma ação indireta nas vias da serotonina por meio de uma elevação dos níveis de triptofano (Jenny et al., 2010).

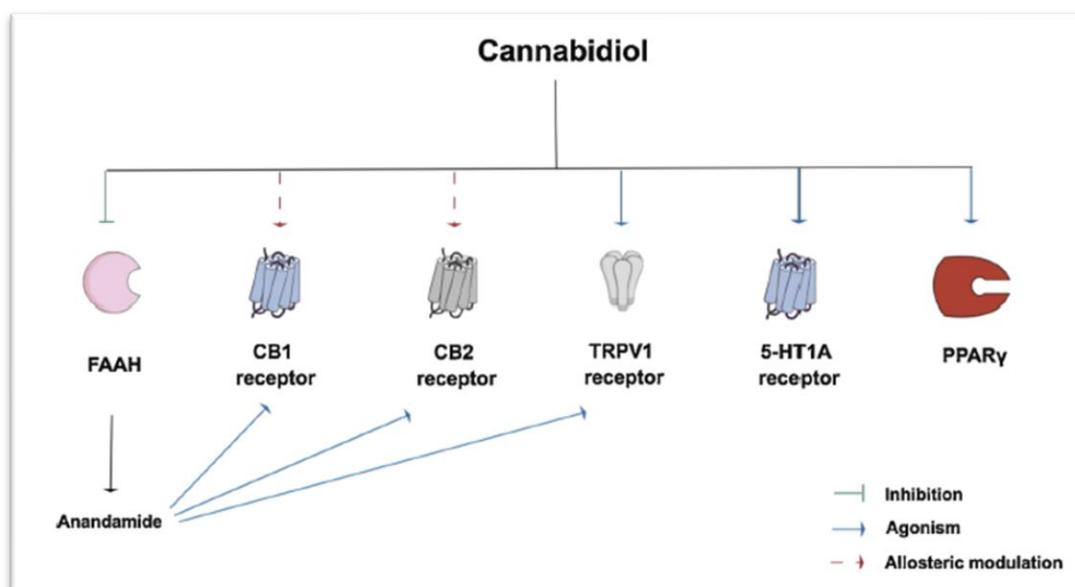


Figura 07. Principais alvos farmacológicos do canabidiol investigados em experimentos in vitro e in vivo. Apesar de ter baixa afinidade para os receptores CB1 e CB2, o CBD pode atuar como um modulador alostérico nesses receptores. O CBD inibe a degradação enzimática e a absorção de anandamida, aumentando assim os níveis de anandamida e facilitando a sinalização de endocanabinoides por meio de CB1, CB2 e do vaniloide receptor 1 (TRPV1). As evidências também indicam que o CBD pode se ligar diretamente aos receptores 5-HT1 A e aos receptores PPAR γ (Silote et al., 2019)

Vários autores indicaram que a ativação direta ou indireta dos receptores CB1 tem potencial antidepressivo, enquanto déficits nessa sinalização podem ser depressogênicos. Na verdade, uma alta densidade de receptores CB1 é observada nas estruturas cerebrais diretamente envolvidas no controle do humor, ou seja, o hipocampo, córtex pré-frontal e amígdala (Viveros et al., 2005).

A avaliação farmacológica de canabinóides isolados também indicou que a ativação dos receptores CB1 pelo seu agonista parcial Δ -9-THC administrado em uma dose de 2,5 mg / kg resulta em uma redução estatisticamente significativa no tempo de imobilidade no teste do nado forçado dos roedores testados. Curiosamente, a atividade observada de Δ -9-THC tem um padrão em forma de U. Além disso, o comportamento antidepressivo de camundongos que recebem canabinóides não psicoativos (ou seja, canabidiol e canabicromeno) também foi demonstrado. Tanto o canabidiol (200 mg / kg) quanto o canabicromeno (20 mg / kg) foram eficazes no teste, enquanto uma atividade anti-imobilidade foi detectada apenas para o último composto (administrado em uma dose de 40 ou 80 mg/kg) (El-Alfy et al., 2010).

Na verdade, esses canabinóides derivados de plantas têm chamado a atenção como substâncias terapeuticamente atraentes que exercem efeitos positivos em vários distúrbios do SNC (Micale et al., 2013a; Micale et al., 2015). Os mecanismos exatos da atividade farmacológica são multidirecionais e ainda não são muito claros, uma vez que os fitocanabinóides interagem não apenas com os receptores CB1, mas também com outras vias, incluindo aquelas implicadas na fisiopatologia da depressão (El-Alfy et al., 2010; Micale et al., 2013a). Além de exercerem o efeito do tipo antidepressivo por si próprios, as moléculas que agem como agonistas dos receptores CB1, inibidores FAAH, inibidores MAGL e bloqueadores da captação de endocanabinóides são capazes de potencializar a atividade dos antidepressivos típicos.

Aso e colaboradores (2011) mostraram que camundongos sem os receptores CB1 apresentam mudanças significativas na expressão cerebral de vários genes relacionados ao desenvolvimento da depressão. Além disso, os camundongos knock-

out CB1 apresentaram desregulação no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e liberação de glicocorticóide como bem como uma liberação prejudicada do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) do hipocampo. Em experimentos conduzidos por Steiner et al. (2008), ratos knock-out para CB1 apresentaram níveis elevados de corticosterona no plasma, tanto em condições basais como de estresse. Quando submetidos ao TST, os camundongos sem os receptores CB1 exibiram aumento do comportamento de desespero, o que foi abolido pela administração hipocampal de BDNF (Aso et al., 2008).

Sobre o envolvimento dos receptores CB2 na fisiopatologia da depressão, também existem várias publicações, porém os resultados não são consistentes. Onaivi e colegas (2006) descobriram que a exposição de 4 semanas ao estresse crônico leve, um procedimento que induz sintomas semelhantes à depressão em animais, expressão aumentada dos receptores CB2 do cérebro em camundongos, enquanto García-Gutiérrez et al. (2010) relataram uma densidade hipocampal diminuída dos receptores CB2 neste modelo. Parece que, da mesma forma que os ligantes do receptor CB1, ambos CB2 agonistas de receptores (Hu et al., 2009) e antagonistas (García-Gutiérrez et al., 2010) têm potencial para induzir um efeito semelhante a um antidepressivo em testes comportamentais em roedores, dependendo de o desenho do estudo.

Evidências clínicas

A planta Cannabis pode exercer impacto bidirecional, com relatos do seu potencial antidepressivo e efeitos benéficos nos transtornos depressivos, mas outros estudos apontam uma associação entre o abuso de Cannabis e depressão ou doença bipolar (El-Alfy et al., 2010). Os estudos em animais experimentais apontam para um efeito antidepressivo da planta, especialmente do canabidiol (CBD), mas é importante ressaltar que até o presente momento, **nenhum ensaio clínico randomizado foi publicado sobre o papel dos canabinóides nos transtornos do humor, com a depressão como desfecho primário.**

Em outras condições de saúde, mais de 10 estudos clínicos avaliaram os sintomas afetivos, principalmente depressivos, como desfechos secundários. Em geral, esses estudos mostraram um bom perfil de segurança de canabidiol, sem induzir disforia, ansiedade ou sintomas psicóticos e com poucos efeitos adversos. No entanto, em relação aos sintomas de humor, os resultados foram conflitantes, mostrando tanto melhorias significativas em sintomas depressivos como a ausência de diferenças

significativas. Esses resultados provavelmente se devem às diferenças metodológicas entre os estudos.

Uma revisão sistemática publicada recentemente revelou considerável heterogeneidade e variações metodológicas entre os ensaios em vários aspectos. Entre os oito estudos incluindo pelo menos uma fase de randomização e cegamento, avaliou-se os efeitos do canabidiol puro ou com THC em participantes saudáveis e os sintomas afetivos avaliados foram disforia e euforia. Todos os trabalhos avaliaram sintomas depressivos, mas em pacientes com diferentes condições de saúde. Além disso, alguns estudos investigaram o canabidiol puro e outros avaliaram combinações de canabidiol e THC. As doses diárias de canabidiol também variaram de 2,5 mg a 600 mg / dia entre os estudos. Em termos de escalas de avaliação clínica, o MADRS avaliado pelo clínico, 83 uma escala de classificação amplamente utilizada como uma medida de resultado em ensaios clínicos de transtornos do humor, foi usado em apenas um estudo, enquanto o BDI autônomo foi usado em três estudos, e diferentes medidas foram utilizadas nos estudos restantes (Pinto et. al., 2020).

Outro estudo avaliou 483 indivíduos que usaram CBD para o tratamento de várias condições médicas trouxe dados interessantes (Corroon e Phillips, 2018). Cerca de 40 pacientes relataram o uso de CBD para obter efeitos de melhoria do humor, e 250 pacientes relatando que o CBD funcionou “muito bem por si só”. No mesmo estudo, os efeitos colaterais mais comuns relatados foram boca seca, fome e euforia, que provavelmente podem estar relacionados ao THC. Como o estudo não discriminou as diferentes fontes de CBD (natural vs. sintético), não é possível excluir um possível papel do THC nessas observações.

Em um ensaio clínico randomizado, uma combinação de aproximadamente 1:1 de THC: CBD (Sativex) melhorou significativamente os escores totais de dor. Curiosamente, os escores de dor melhoraram em maior extensão em pacientes deprimidos (versus não deprimidos) com neuropatia diabética crônica. Weber mostrou que pacientes com dor neuropática central crônica ou fibromialgia que receberam prescrição de THC (dronabinol) suplementar a medicação existente relatou melhora dos sintomas de ansiedade e depressão após sete meses de tratamento, conforme avaliado pela Escala de Ansiedade e Depressão do Hospital. Esses efeitos benéficos devem ser moderados, pelo fato de que quase 25% dos pacientes desistiram devido aos efeitos colaterais intoleráveis do dronabinol.

Três estudos avaliando nabiximol administrado por via oral para outras condições (esclerose múltipla e abstinência de Cannabis) não encontraram nenhum

efeito significativo no resultado secundário da depressão. É importante notar que um estudo envolvendo pacientes com câncer usando nabiximol mostrou uma redução significativa no humor para aqueles que usaram a dose mais alta (11–16 pulverizações por dia) em comparação com o placebo. Além disso, algumas evidências epidemiológicas revelaram um maior nível de sintomas depressivos em usuários pesados de cannabis em comparação com usuários leves e não usuários. Devido a isso (curva em U invertido), **uma dose mais elevada de THC deve ser evitada em pessoas com transtorno depressivo maior ou baixo humor**. Mesmo assim, uma pesquisa transversal sobre os padrões de uso e eficácia percebida mostrou que em mais de 1429 participantes identificados como usuários de cannabis medicinal, **mais de 50% relataram o uso especificamente para a depressão** (Sarris et al., 2020).

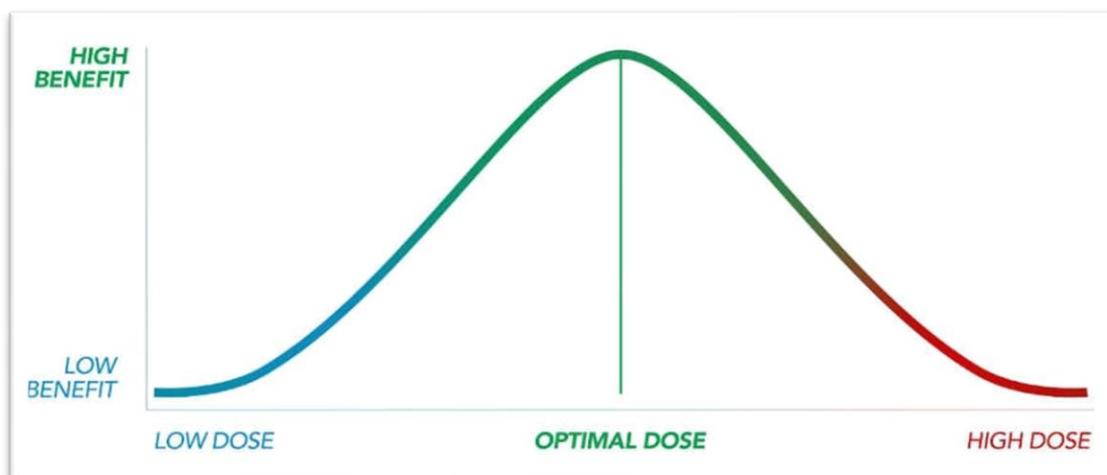


Figura 08. Esquemática da curva dose-resposta em U invertido dos fitocanabinóides isolados.

Os fitocanabinóides representam uma estratégia terapêutica potencialmente nova para a depressão, com mecanismo de ação distinto da medicação antidepressiva tradicional, que tem como alvo as vias monoaminérgicas. Está bem estabelecido que cerca de um terço dos pacientes com DM são resistentes ao tratamento com tais medicamentos, e o canabidiol pode ser uma nova abordagem terapêutica para esta população, seja como monoterapia ou terapia complementar.

Mas apesar de sua segurança geral e bom perfil de tolerabilidade, os estudos mostraram interações medicamentosas críticas dos fitocanabinóides com medicamentos comumente usados para tratar transtornos de humor, como benzodiazepínicos, valproato e outros anticonvulsivantes. Esse fato destaca a necessidade de monitoramento e acompanhamento cuidadoso quando testado em pacientes com transtornos de humor, especialmente o bipolar. Os estudos em animais

experimentais apontam para um efeito antidepressivo, especialmente para o CBD, mas conforme já mencionado, nenhum ensaio clínico foi publicado até o momento sobre o papel dos canabinóides com a depressão como desfecho primário. Assim, destaca-se a necessidade da realização de ensaios clínicos controlados avaliando esses efeitos como desfecho primário em pacientes deprimidos.

MATERIAL COMPLEMENTAR

Tabela 01. Principais alvos farmacológicos do canabidiol com relevância para o tratamento e neurobiologia da depressão. Fonte:

Biological System	Target	Potential effect	References
eCBD	CB1 allosteric receptor	Antidepressant	(Parolaro et al., 2010; Thomas et al., 2007).
	CB2 allosteric receptor	antidepressant	(Parolaro et al., 2010; Thomas et al., 2007).
	FAAH inhibitor	↑ AEA: antidepressant	(Bisogno et al., 2001; Campos et al., 2013; Leweke et al., 2012; Parolaro et al., 2010; Petrosino et al., 2018).
	AEA uptake inhibitor	↑ AEA: antidepressant	(Bisogno et al., 2001; Campos et al., 2013; Leweke et al., 2012; Parolaro et al., 2010; Petrosino et al., 2018).
	TRPV1 agonist	Mixed (antidepressant and depressant)	(Bisogno et al., 2001; De Gregorio et al., 2018; Fonseca et al., 2018; Petrosino et al., 2018; Poleszak et al., 2018).
	TRPA1 agonist	ND	(De Moura et al., 2014; De Petrocellis et al., 2008).
	TRPM8 antagonist	ND	(De Petrocellis et al., 2008).
Serotonin	TRPV2 agonist	ND	(Cherif et al., 2015; Eubler et al., 2018; Nabissi et al., 2015; Qin et al., 2008; Robbins et al., 2012).
	GPR55 antagonist	ND	(Cherif et al., 2015; Hill et al., 2018; Hurst et al., 2017; Walsh et al., 2015).
Serotonin	5-HT1 A agonist	antidepressant	(Campos et al., 2012; De Gregorio et al., 2018; Fogaça et al., 2014; Gomes et al., 2011; Hind et al., 2016; Myers et al., 2018; Resstel et al., 2009; Russo et al., 2005; Sartim et al., 2016; Zanelati et al., 2010; Żmudzka et al., 2018).
	5-HT2A agonist	mixed	(Long et al., 2012; Pelz et al., 2017; Russo et al., 2005; Żmudzka et al., 2018).
	5-HT3 agonist	prodepressant	(Xiong et al., 2012; Żmudzka et al., 2018).
Opioid	Tryptophan degradation inhibitor	Antidepressant?	(Jenny et al., 2009; Stahl and Felker, 2008).
	Mu-opioid ligand	antidepressant	(Callaghan et al., 2018; Rodríguez-Muñoz et al., 2012; Viudez-Martínez et al., 2018).
Adenosine	Sigma-opioid ligand	?	(Callaghan et al., 2018; Rodríguez-Muñoz et al., 2012).
	Adenosine uptake inhibitor and indirect A2A agonist	?	(Carrier et al., 2006; Cheffer et al., 2018; Liou et al., 2008; Mecha et al., 2013; Mijangos-Moreno et al., 2014; Nazario et al., 2015; Oláh et al., 2014).
Other	PPAR γ agonist	Antidepressant?	(Hind et al., 2016; Vallée et al., 2017).
	GABAA positive allosteric modulator	Antidepressant?	(Almeida et al., 2018; Long et al., 2012; Meltzer-Brody et al., 2018).
	$\alpha 7$ nicotinic acetylcholine antagonist	?	(Mahgoub et al., 2013; Zhao et al., 2017).
	Regulator of intracellular calcium	?	(Drysdale et al., 2006; Nanou and Catterall, 2018).
	iNOS inhibitor	antidepressant	(Esposito et al., 2006; Joca et al., 2015; Montezuma et al., 2012).
	NF- κ B inhibitor	antidepressant	(Décario-Spain et al., 2018; Esposito et al., 2006; Fulenwider et al., 2018).
COX-1 and 2 inductor	?	(Müller, 2013; Wheal et al., 2014).	

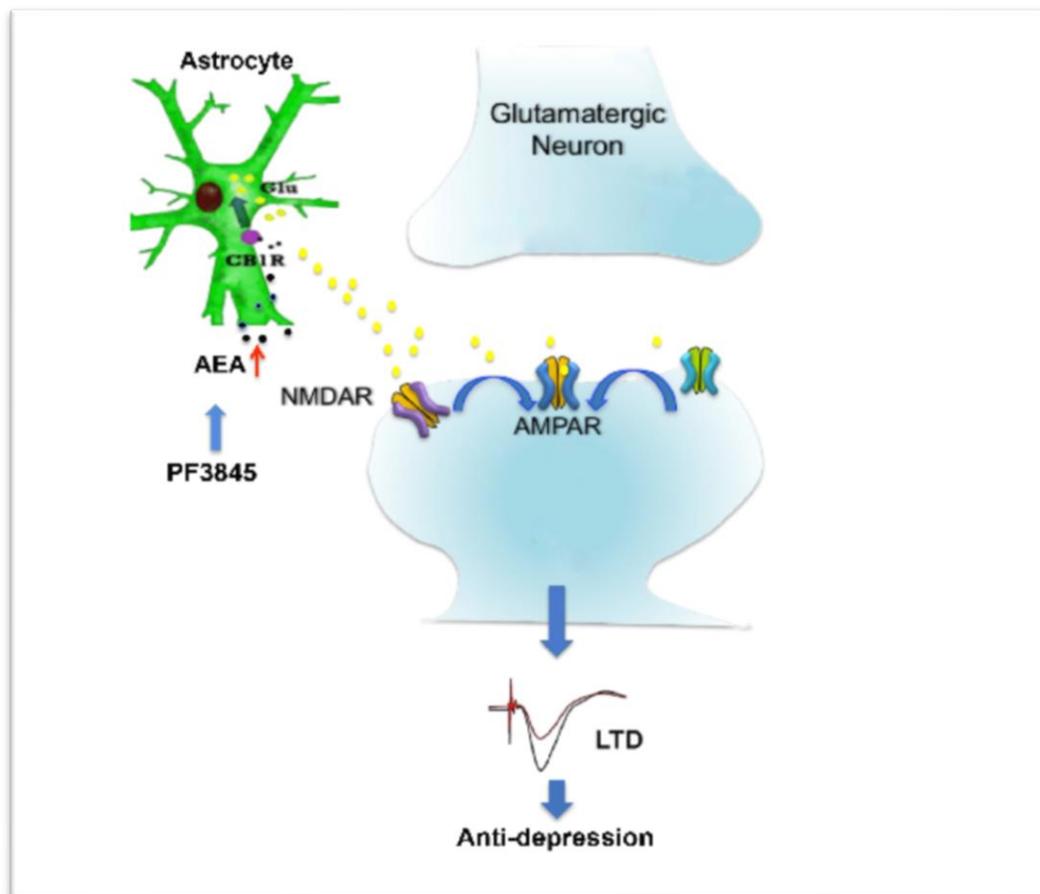


Figura 1. Modelo proposto para efeitos antidepressivos de PF3845 em camundongos virgens expostos ao estresse agudo. O PF3845 produz respostas comportamentais antidepressivas através da seguinte via de sinalização: PF3845 aumenta os níveis extracelulares de AEA e, em seguida, ativa o CB1R astroglial, que aumenta as concentrações extracelulares de glutamato e, em seguida, ativa sequencialmente NMDAR pós-sináptico e produz endocitose de AMPAR, levando à indução de LTD in vivo no glutamatérgico sinapses CA3-CA1. Fonte: Wang et al., 2017.

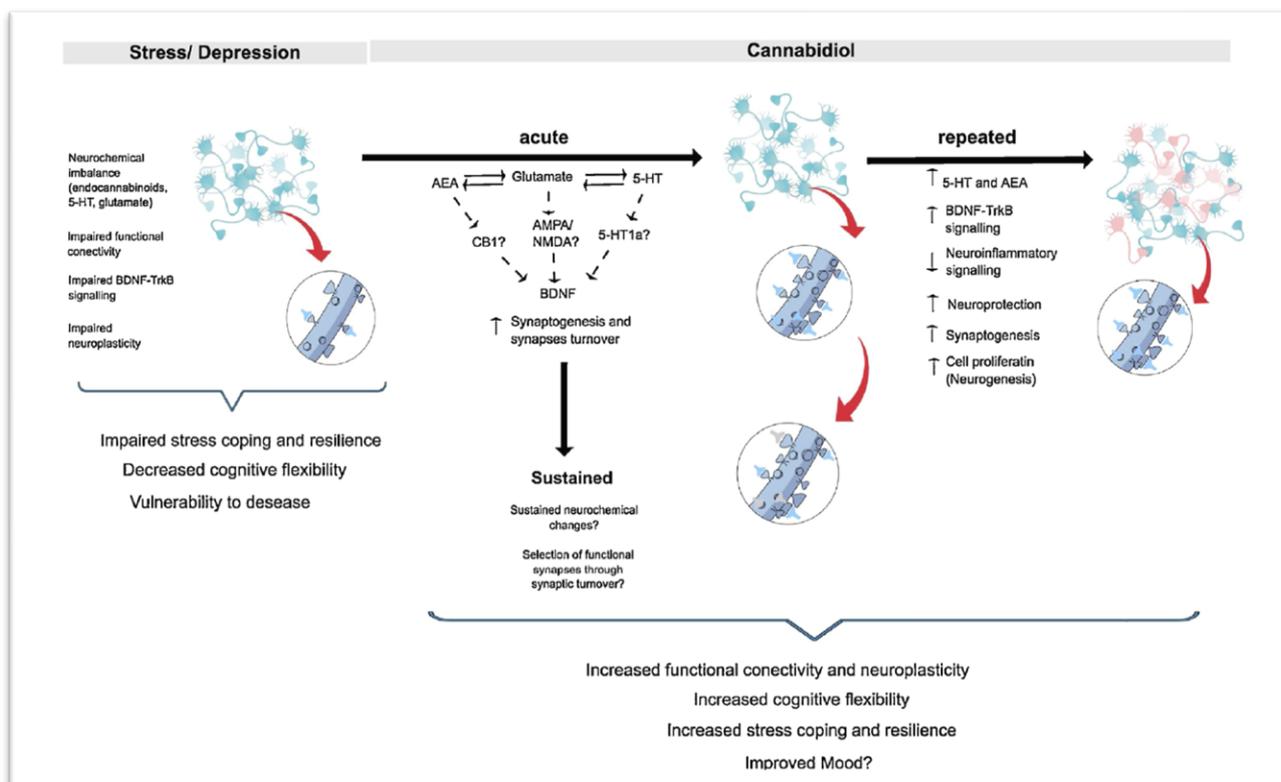


Figura 2. Potenciais mecanismos neuroquímicos e de neuroplasticidade envolvidos no efeito antidepressivo do CBD. Estresse e depressão são frequentemente associados a neuroquímicos desequilíbrio e neuroplasticidade prejudicada (redução da sinaptogênese e / ou neurogênese) nas regiões do cérebro límbico, principalmente PFC e hipocampo. Nisso cenário, o efeito antidepressivo agudo do CBD estaria associado a mudanças rápidas nos níveis de neurotransmissores, incluindo serotonina e endocanabinoides, em essas regiões do cérebro. Isso poderia desencadear um rápido aumento no BDNF e promover a sinaptogênese. Após o tratamento repetido, neuroquímica e neuroplasticidade adicionais mecanismos ocorreriam promovendo o comportamento de enfrentamento do estresse e resiliência ao estresse crônico. AEA: anandamida. Referências: Campos et al., 2013; Linge et al., 2016; Fogaça et al., 2018; Sales et al., 2018a, 2018b. Fonte: Silote et al., 2019.

Referências:

Bartoli F, Bachi B, Calabrese A, Moretti F, Crocamo C, Carrà G. Cannabidiol for Mood Disorders: A Call for More Research. *Can J Psychiatry*. 2021 Feb;66(2):182-183. doi: 10.1177/0706743720926798. Epub 2020 May 14. PMID: 32406255; PMCID: PMC7918874.

Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf*. 2011;6(4):237-49

Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C, O'Carroll CM, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Feb;35(3):764-74. doi: 10.1038/npp.2009.184. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19924114; PMCID: PMC3055598.

Bloomfield MAP, Hindocha C, Green SF, Wall MB, Lees R, Petrilli K, Costello H, Ogunbiyi MO, Bossong MG, Freeman TP. The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. *Pharmacol Ther*. 2019 Mar;195:132-161. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.10.006. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30347211; PMCID: PMC6416743.

Bonaccorso S, Ricciardi A, Zangani C, Chiappini S, Schifano F. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. *Neurotoxicology*. 2019 Sep;74:282-298.

Calapai G, Mannucci C, Chinou I, et al. Preclinical and Clinical Evidence Supporting Use of Cannabidiol in Psychiatry. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019; 2019:2509129. Published 2019 Aug 29. Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimaraes FC. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Phil Trans R Soc B*. 2012; 367:3364-78.

Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front Immunol*. 2018; 9:2009.

Crowe, M.S., et al. The endocannabinoid system modulates stress, emotionality, and inflammation. *Brain Behav. Immun.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2014.06.007>

de Mello Schier AR, de Oliveira Ribeiro NP, Coutinho DS, Machado S, Arias-Carrión O, Crippa JA, et al. Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of Cannabis sativa. *CNS Neurol Disord Drug Targets* (2014) 13:953–60.

Fusar-Poli P, Allen P, Bhattacharyya S, Crippa JA, Mechelli A, Borgwardt S et al (2010) Modulation of effective connectivity during emotional processing by delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Int J Neuropsychopharmacol* 13: 421–432.

Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R et al. (2009). Distinct effects of {delta}9tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch Gen Psychiatry* 66: 95–105. Glass M., Dragunow M., Faull R.L.M. Cannabinoid receptors in the human brain: A detailed

anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience*. 1997;77:299–318. [PubMed: 9472392]

Hill MN, Bierer LM, Makotkine I, Golier JA, Galea S, McEwen BS, et al. Reductions in circulating endocannabinoid levels in individuals with post-traumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38:2952–61.

Hill MN, Miller GE, Carrier EJ, Gorzalka BB, Hillard CJ. Circulating endocannabinoids and N-acyl ethanolamines are differentially regulated in major depression and following exposure to social stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:1257–62.

Hoch E, Niemann D, von Keller R, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW, Hasan A, Pogarell O. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Feb;269(1):87-105.

IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M, Dascal J, Marcia L, Gohar Y, Eskander L, Yadegar J, Hanna S, Sadek A, Aguilar-Hernandez L, Danovitch I, Louy C. Pain and Depression: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2018 Nov/Dec;26(6):352-363. doi: 10.1097/HRP.000000000000198. PMID: 30407234.

Khan R, Naveed S, Mian N, Fida A, Raafey MA, Aedma KK. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review. *J Cannabis Res*. 2020 Jan 2;2(1):2. doi: 10.1186/s42238-019-0012-y. PMID: 33526132; PMCID: PMC7819291.

Kruk-Slomka M, Michalak A, Biala G. Antidepressant-like effects of the cannabinoid receptor ligands in the forced swimming test in mice: mechanism of action and possible interactions with cholinergic system. *Behav Brain Res*. 2015 May 1;284:24-36. doi: 10.1016/j.bbr.2015.01.051. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25660201.

Lafer Beny, Vallada Filho Homero Pinto. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [Internet]. 1999 May [cited 2020 Nov 09] ; 21(Suppl 1): 12-17. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000500004&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500004>.

Lage, J T. Neurobiologia da depressão. Mestrado integrado em medicina. Revista: Acta Médica Portuguesa Abril, 2010 Lev-Ran S, Roerecke M, Le Foll B, George TP, McKenzie K, Rehm J. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Med*. 2014 Mar;44(4):797-810. doi: 10.1017/S0033291713001438. PMID: 23795762.

Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

McGill University. "Cannabis: Potent Anti-depressant In Low Doses, Worsens Depression At High Doses." *ScienceDaily*. ScienceDaily, 24 October 2007. Disponível em www.sciencedaily.com/releases/2007/10/071023183937.htm

Micale, Vincenzo & Ruda-Kucerova, Jana & Drago, Filippo & Micale, V & Tabiova, - & Kucerova, - & Drago, F. (2014). Role of the Endocannabinoid System in Depression: from Preclinical to Clinical Evidence. 10.1007/978-1-4939-2294-9_5.

Morena M, Patel S, Bains JS, Hill MN. Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Jan;41(1):80-102. doi: 10.1038/npp.2015.166. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26068727; PMCID: PMC4677118.

Neumeister A. The endocannabinoid system provides an avenue for evidence-based treatment development for PTSD. *Depress Anxiety* 2013;30:93-96.

Ostadhadi S, Haj-Mirzaian A, Nikoui V, Kordjazy N, Dehpour AR. Involvement of opioid system in antidepressant-like effect of the cannabinoid CB1 receptor inverse agonist AM-251 after physical stress in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016 Feb;43(2):203-12. doi: 10.1111/1440-1681.12518. PMID: 26609670.

Papagianni EP, Stevenson CW. Cannabinoid Regulation of Fear and Anxiety: an Update. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(6):38. Published 2019 Apr 27. doi:10.1007/s11920-019-1026-z

Pinto JV, Saraf G, Frysch C, Vigo D, Keramatian K, Chakrabarty T, Lam RW, Kauer-Sant'Anna M, Yatham LN. Cannabidiol as a Treatment for Mood Disorders: A Systematic Review. *Can J Psychiatry*. 2020 Apr;65(4):213-227. doi: 10.1177/0706743719895195. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31830820; PMCID: PMC7385425.

Patel S, Hillard CJ. Role of endocannabinoid signaling in anxiety and depression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2009;1:347-71. doi: 10.1007/978-3-540-88955-7_14. PMID: 21104391; PMCID: PMC3808114.

Poleszak E, Wośko S, Sławińska K, Szopa A, Wróbel A, Serefko A. Cannabinoids in depressive disorders. *Life Sci*. 2018 Nov 15;213:18-24. doi: 10.1016/j.lfs.2018.09.058. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30290188.

Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain*. 2012;13(5):438–49.

Rey AA, Purrio M, Viveros MP, Lutz B. Biphasic effects of cannabinoids in anxiety responses: CB1 and GABA_B receptors in the balance of GABAergic and glutamatergic neurotransmission. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37:2624–2634

Russo R, Cristiano C, Avagliano C, De Caro C, La Rana G, Raso GM, Canani RB, Meli R, Calignano A. Gut-brain Axis: Role of Lipids in the Regulation of Inflammation, Pain and CNS Diseases. *Curr Med Chem*. 2018;25(32):3930-3952. doi: 10.2174/0929867324666170216113756. PMID: 28215162.

Saito Viviane M., Wotjak Carsten T., Moreira Fabrício A.. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [Internet]. 2010 May [cited 2020 Nov 09] ; 32(Supl 1): 57-514. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462010000500004&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462010000500004>.

Sales AJ, Fogaça MV, Sartim AG, Pereira VS, Wegener G, Guimarães FS, Joca SRL. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. *Mol Neurobiol*. 2019 Feb;56(2):1070-1081. doi: 10.1007/s12035-018-1143-4. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29869197.

Sarris J, Sinclair J, Karamacoska D, Davidson M, Firth J. Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review. *BMC Psychiatry*. 2020 Jan 16;20(1):24. doi: 10.1186/s12888-019-2409-8. PMID: 31948424; PMCID: PMC6966847.

Shen CJ, Zheng D, Li KX, Yang JM, Pan HQ, Yu XD, Fu JY, Zhu Y, Sun QX, Tang MY, Zhang Y, Sun P, Xie Y, Duan S, Hu H, Li XM. Cannabinoid CB1 receptors in the amygdalar cholecystokinin glutamatergic afferents to nucleus accumbens modulate depressive-like behavior. *Nat Med*. 2019 Feb;25(2):337-349. doi: 10.1038/s41591-018-0299-9. Epub 2019 Jan 14. Erratum in: *Nat Med*. 2019 Jan 30;: PMID: 30643290.

Shen X, Reus LM, Cox SR, Adams MJ, Liewald DC, Bastin ME, Smith DJ, Deary IJ, Whalley HC, McIntosh AM. Subcortical volume and white matter integrity abnormalities in major depressive disorder: findings from UK Biobank imaging data. *Sci Rep*. 2017 Jul 17;7(1):5547. doi: 10.1038/s41598-017-05507-6. PMID: 28717197; PMCID: PMC5514104.

Silote GP, Sartim A, Sales A, Eskelund A, Guimarães FS, Wegener G, Joca S. Emerging evidence for the antidepressant effect of cannabidiol and the underlying molecular mechanisms. *J Chem Neuroanat*. 2019 Jul;98:104-116. doi: 10.1016/j.jchemneu.2019.04.006. Epub 2019 Apr 27. PMID: 31039391.

Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: a review. *Can J Psychiatry*. 2010 Mar;55(3):126-35. doi: 10.1177/070674371005500303. PMID: 20370962.

Sloan ME, Grant CW, Gowin JL, Ramchandani VA, Le Foll B. Endocannabinoid signaling in psychiatric disorders: a review of positron emission tomography studies. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;40(3):342-350.

Wang Y, Zhang X. FAAH inhibition produces antidepressant-like effects of mice to acute stress via synaptic long-term depression. *Behav Brain Res*. 2017 May 1;324:138-145. doi: 10.1016/j.bbr.2017.01.054. Epub 2017 Feb 11. PMID: 28193523.

Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, Bernardo SA, Hallak JEC, Guimarães FS, Crippa JAS. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Front Pharmacol*. 2017 May 11;8:259. doi: 10.3389/fphar.2017.00259. PMID: 28553229; PMCID: PMC5425583.