



Eliane Aparecida Gomes

A INFLUÊNCIA DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE NA ANSIEDADE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora da Universidade Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Juiz de Fora
2020

Eliane Aparecida Gomes

A INFLUÊNCIA DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE NA ANSIEDADE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca
Examinadora da Universidade
Presidente Antônio Carlos, como
exigência parcial para obtenção
do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientador: Edilene Bolutari
Baptista

Juiz de Fora
2020

Eliane Aparecida Gomes

**A INFLUÊNCIA DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE NA
ANSIEDADE**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Edilene Bolutari Baptista

Prof. Ms. Anna Marcella Neves Dias

A INFLUÊNCIA DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE NA ANSIEDADE THE INFLUENCE OF THE ENDOCANABINOID SYSTEM IN ANXIETY

ELIANE APARECIDA GOMES¹, EDILENE BOLUTARI BAPTISTA²

Resumo

Introdução: Os transtornos de ansiedade são um dos problemas psicológicos mais constantes que vêm sendo observados por especialistas, sendo a indagação por um tratamento eficaz algo muito importante para a prática médica. Neste sentido o sistema endocanabinoide atraiu forte atenção de pesquisadores após sua descoberta, uma vez que existentes indícios de que este atua em áreas do cérebro diretamente ligadas ao controle de emoções e ansiedade, tornando-o um ótimo alvo molecular farmacológico. **Objetivo:** descrever o sistema endocanabinoide como alvo no tratamento da ansiedade. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura narrativa descritiva com abordagem teórica, utilizando fontes bibliográficas diversas relacionadas ao tema. Nos capítulos trabalhados, buscou-se observar as características dos transtornos de ansiedade, expor as estruturas envolvidas com este conjunto inovador e relatar sua relação e interferência na ansiedade. No referencial teórico utilizado constatou-se muitas evidências que afirmam o papel do sistema endocanabinoide no tratamento de ansiedade e medo, indicando ser este um novo alvo molecular para a criação de medicamentos para transtornos de ansiedade dos mais diversos graus. **Considerações finais:** Conclui-se aqui que a capacidade do canabinoides de modular respostas emocionais é extremamente interessante para o desenvolvimento de novos agentes ansiolíticos que tenham como alvo o SEC.

Descritores: Endocanabinoides. Receptor CB1 de Canabinoide. Transtornos de Ansiedade. Tratamento Farmacológico.

Abstract

Introduction: Anxiety disorders are one of the most constant psychological problems that have been observed by specialists, and the quest for an effective treatment is very important for medical practice. In this sense, the endocannabinoid system attracted strong attention from researchers after its discovery, since there is evidence that it acts in areas of the brain directly linked to the control of emotions and anxiety, making it an excellent pharmacological molecular target. **Objective:** to describe the endocannabinoid system as a target in the treatment of anxiety. **Methods:** A descriptive narrative literature review with a theoretical approach was carried out, using different bibliographic sources related to the theme. In the chapters worked on, we sought to observe

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora –MG

² Farmacêutica, Professora do Curso de Farmácia da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC/JF, doutorado

the characteristics of anxiety disorders, expose the structures involved with this innovative set and report their relationship and interference in anxiety. In the theoretical framework used, there was a lot of evidence that affirms the role of the endocannabinoid system in the treatment of anxiety and fear, indicating that this is a new molecular target for the creation of drugs for anxiety disorders of the most diverse degrees. **Final considerations:** We conclude here that the ability of cannabinoids to modulate emotional responses is extremely interesting for the development of new anxiolytic agents that target the SEC.

Keywords: Endocannabinoids. Cannabinoid CB1 receptor. Anxiety Disorders. Pharmacological Treatment.

INTRODUÇÃO

Adversidades relacionadas a traumas e ansiedade são algumas das enfermidades mais comuns – estando associados a diversas opções de tratamento que são, por vezes, inadequados às necessidades dos pacientes, gerando altos custos sociais e econômicos, bem como degradando o bem estar individual.¹

Os tratamentos psicológicos são frequentemente limitados ou temporários em sua eficácia, enquanto os medicamentos podem não ter eficácia ou ter efeitos colaterais indesejados em alguns pacientes. As terapias psicológicas também podem ser combinadas com medicamentos para melhorar o tratamento concomitantemente, contudo é possível que os resultados negativos destes tratamentos conjuntos devam ser considerados. Deste modo, a necessidade por identificar os melhores recursos terapêuticos para as necessidades específica de cada paciente. ²

Com a descriminalização, a disponibilidade de substâncias químicas derivadas da *Cannabis sativa* – denominados canabinoides – e a evidência anedótica do potencial ansiolítico dos canabinoides, sua ingestão causa relaxamento e dá uma sensação de bem-estar, sendo o seu uso excessivo associado ao vício, ansiedade e transtornos de pânico. ^{3,4}

A sinalização endocanabinoide tem sido implicada na modulação do comportamento alimentar, dor, processos cognitivos e na regulação das respostas comportamentais ao estresse.⁵ O sistema endocanabinoide desempenha um papel importante na patogênese dos transtornos depressivos,

que são conhecidos por serem acompanhados por funções cognitivas e ansiedade debilitadas.⁶

Pesquisas⁶⁻⁸ sugeriram que a modulação dos sistemas de sinalização de canabinoides endógenos neuronais poderia representar uma nova abordagem para o tratamento de transtornos relacionados à ansiedade.

O sistema endocanabinóide é um sistema de sinalização lipídica no cérebro que consiste em endocanabinoides, receptores de canabinoides e enzimas envolvidas na biossíntese ou inativação do endocanabinóide.⁶

Deste modo, o objetivo do presente estudo foi descrever o sistema endocanabinoide como alvo no tratamento da ansiedade

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa explicativa e exploratória com abordagem teórica qualitativa, selecionando fontes teóricas pertinentes ao tema, utilizando livros, dissertações por meio de bancos de dados Google Acadêmico, Pubmed, Medline, Scielo.

REVISÃO DA LITERATURA

Fisiopatologia da Ansiedade

A ansiedade é uma parte normal da vida, pois, assim como a depressão, é uma emoção normal e um distúrbio psiquiátrico. Certa quantidade de ansiedade pode até melhorar o nível de funcionamento e, assim, melhorar o desempenho¹⁰. No entanto, alguns indivíduos atingem altos níveis de ansiedade que ultrapassam o limite considerado normal, seja por causa de uma reação anormal às circunstâncias normais, seja pela reação a circunstâncias anormais. Em casos assim, pode-se dizer que esses indivíduos têm um distúrbio de ansiedade.¹¹

Embora a inúmeros sejam os conceitos encontrados para a ansiedade, uma definição digna de reconhecimento sugere, em suma, que a ansiedade é um estado emocional que é tipificado por uma sensação de tragédia/desespero iminente e inclui sentimentos como a inquietação, apreensão e tensão.¹²

Os sintomas de ansiedade situam-se em uma escala ampla de gravidade, podendo se apresentar como dores de estômago, aumento da frequência cardíaca, falta de ar e outros, vindo em casos mais alarmantes causar grande sofrimento, interferindo tanto no funcionamento social e profissional quanto individual.¹¹⁻¹³

O termo transtorno de ansiedade é usado para descrever condições em que a ansiedade patológica é o fator predominante. Essas condições incluem distúrbios fóbicos, transtorno de pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno obsessivo-compulsivo.¹¹

Os transtornos de ansiedade têm uma alta prevalência e constituem alguns dos problemas psicológicos mais frequentes a terem sido observados na prática médica. Alguns estudos começaram a descrever como é difícil determinar o impacto do trauma e do estresse prévios em pacientes com pânico predominante, transtorno obsessivo-compulsivo ou outros perfis de ansiedade primária¹⁴. Foi sugerido que os dados de idade de início dos transtornos de ansiedade na infância apontam para uma progressão do desenvolvimento (fobia simples seguida até casos extremos como agorafobia).¹⁵

Conforme estudos observados várias regiões são responsáveis pelo recebimento e processamento de informações sensoriais.¹⁵

De acordo com modelos de roedores e estudos de imagens em humanos, várias regiões responsáveis por receber e processar informações sensoriais, como o córtex (frontal, pré-frontal, occipital, temporal, parietal, cíngulo e occipital)¹⁶, além de áreas como giro fusiforme, tálamo¹⁷, matéria cinzenta periaquedutal, amígdala e hipotálamo medial.¹¹

Além da atividade de cada região do cérebro, também é importante considerar os neurotransmissores que fornecem comunicação entre essas regiões. A elevação em níveis de atividade em regiões do cérebro responsáveis pelo processamento de emoção em pacientes que têm um transtorno de ansiedade pode ser resultante de uma sinalização inibitória diminuída pelo ácido gama aminobutírico (GABA) ou pelo aumento de neurotransmissões excitatórias causadas pelo glutamato.¹⁸

O sistema serotoninérgico é reconhecido como um importante substrato biológico na patogênese dos transtornos do humor, restando também

evidenciada a função moléculas sinalizadoras serotoninérgicas na neurobiologia da ansiedade. A serotonina cerebral (5-HT) desempenha um papel importante em vários processos fisiológicos e condições patológicas, sendo a utilização de inibidores seletivos da receptação da serotonina um dos principais métodos antidepressivos e, conseqüentemente, demonstram serem capazes de reduzir a ansiedade.^{2,11}

SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

A maconha, ou *Cannabis sativa*, tem sido valorizada por suas propriedades medicinais e psicotrópicas a muitos anos, durante os quais se constatou que esta substância e seus componentes selecionados possuem funções diversas, podendo auxiliar nos casos de ansiedade. Entre esses componentes está uma classe de compostos coletivamente conhecidos como canabinoides.^{2,5,19}

O Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) é o principal composto farmacologicamente ativo da maconha, a qual tem um conjunto impressionante de efeitos farmacológicos, em especial a ligação entre canabinoides e atividades cerebrais.¹⁹

Após a identificação do THC, diversos estudos foram realizados com o intuito de identificar seus alvos biológicos e contrapartes endógenas, de onde se identificaram os dois principais receptores canabinoides (RC), conhecidos como CB1 e CB2, bem como a descoberta de dois endocanabinoides mais relevantes, a anandamida (AEA) e o 2-AG.^{7,19}

A descoberta dos receptores de canabinoides foi seguida pela demonstração de que os tecidos de mamíferos podem produzir agonistas endógenos para esses receptores, os quais até agora provaram ser derivados do ácido araquidônico.^{7,8,19}

O 2-AG (2-araquidonoilglicerol) e a anandamida (N-araquidonoil etanolamina) servem como principais ligantes endógenos (endocanabinoides) dos RC CB1. Assim, tanto os RC, quanto os endocanabinoides e suas enzimas metabolizadoras compõem o sistema endocanabinoide (SEC) e funcionam como neuromoduladores e imunomoduladores.^{7,19,20}

O SEC está envolvido no controle de várias respostas neurofisiológicas e comportamentais. Estudos realizados em roedores^{19, 20} constataram que estes receptores tem participação direta no controle de inúmeras respostas comportamentais, ansiedade e estados depressivos, além de funções cognitivas, como memória e processos de aprendizagem. O SEC regula diversas funções fisiológicas, incluindo o balanço energético calórico e a função imunológica. Este sistema também é essencial para a regulação do comportamento emocional, sendo essencial para formas de plasticidade sináptica que determinam a aprendizagem e a resposta a eventos emocionalmente salientes, particularmente altamente aversivos.^{7,19}

Estudos recentes demonstraram que os endocanabinoides (EC) podem funcionar como mensageiros retrógrados, modulando a liberação de diferentes neurotransmissores, incluindo opióides e GABA.^{21,23} Os EC são derivados de ácidos graxos que são sintetizados sob demanda em resposta à despolarização neuronal.⁷

Os (RC) e seus ligantes endógenos estão localizados em todo o cérebro límbico, onde eles modulam a neurotransmissão sináptica. Dados pré-clínicos e clínicos convergentes sugerem um papel para a sinalização canabinoide endógena na modulação da ansiedade e depressão.²⁴

O aumento da sinalização EC tem efeitos ansiolíticos, enquanto o bloqueio ou a deleção genética dos receptores CB1 (RCB1) tem propriedades ansiogênicas, assim, conforme o evidenciado em alguns estudos,^{3,13,21} a sinalização EC apresenta um importante papel ansiolítico e antidepressivo, justificando o uso – controlado – de antagonistas do RC CB1 em pacientes com distúrbios de ansiedade preexistentes.

O CB1 é um receptor inibitório acoplado às proteínas G que tem como principais localizações os terminais nervosos e é expresso em neurônios GABA e glutamatérgico²⁹. O mecanismo primário pelo qual os ECs regulam a função sináptica é a sinalização retrógrada, em que os ECs produzidos pela despolarização do neurônio pós-sináptico ativam os RCB1 pré-sinápticos, levando à inibição da liberação de neurotransmissores.²¹

Além disso, RCB1 está envolvido no controle da dor, atuando nos níveis periférico, espinhal e supraespinhal. O envolvimento deste receptor nos

processos comportamentais e bioquímicos subjacentes à dependência de drogas também foi investigado.²²

O receptor CB2 (RCB2), por sua vez, foi originalmente descrito como um receptor canabinoide “periférico” e foi encontrado nos mais altos níveis nos tecidos do sistema imune, como o baço, a tonsila, o timo e os tecidos linfoides.²⁵

Contudo, devido destacar que os EC não se ligam apenas aos RCB1 e RCB2, havendo outros receptores como o TRPV1 (receptores de potencial transitório vanilóide tipo 1)²⁶ e o 5-HT1A²⁷.

Os TRPV1 estão geralmente envolvidos na regulação de temperatura corporal, funções da bexiga e percepção de dor, todavia, também existentes relações destes com regiões do cérebro – como o hipocampo, córtex pré-frontal medial e responsáveis pelo controle de estresse e emoções, bem como pela ansiedade.^{7,28}

A ativação dos RCB1 produz efeitos ansiolíticos em vários modelos de medo incondicionado, sendo de extrema relevância para inúmeros sintomas de transtornos de ansiedade. No que se refere ao medo, o efeito da ativação do RCB1 é complexo.^{24,26,27}

A ativação destes receptores pode aumentar ou reduzir a expressão do medo, dependendo da área cerebral e do ligante EC. No entanto, a sua ativação, em geral, aumenta a capacidade de aprendizagem acerca da extinção de memórias e pode prevenir a reaquisição do medo prevenido.²⁹

A redução da sinalização endocanabinoide entre a anandamida e o receptor CB1 na amígdala serve como um intermediário entre os efeitos ansiogênicos do hormônio liberador de corticotropina (CRH), e a ativação do CB1R é essencial para o feedback negativo da resposta neuroendócrina ao estresse e protege contra os efeitos adversos do estresse crônico.^{30,31}

Deste modo, a ativação dos RCB1 tem sido sugerida como um alvo para o desenvolvimento de tratamentos medicamentosos de ansiedade³¹⁻³³ – em diversos níveis. Os agentes propostos para estimular o aumento desta ativação incluem o THC³² – face ao fato deste ser um agonista potente e direto, agonistas sintéticos,⁷ inibidores da enzima hidrolase das amidas de ácidos gordos (FAAH)⁷ e outros.

Ainda que o canabidiol (CBD) tenha baixa afinidade em relação ao RCB1 ele exerce a função de agonista (indireto/antagonista), potencialmente via aumento da atividade constitucional do RCB1, ou via aumento da AEA através da inibição da FAAH.^{34,35} Embora o CBD tenha predominantemente efeitos ansiolíticos,^{3,36} alguns de seus efeitos podem ser contingentes ao estresse prévio e variam de acordo com a região do cérebro afetada.

Conforme será exposto a seguir, diversos estudos analisaram os efeitos dos agonistas e antagonistas do receptor CB1 para o tratamento de medo e ansiedade, devido ao fato do SEC ser um sistema vital para o controle e regulação emocional e da memória.³⁶

Estudos³⁷ – realizados em 2017 – indicam o SEC como um importante tratamento farmacológico para modulação, extinção e recuperação de memórias relacionadas a medos e traumas, exercendo assim um ótimo efeito de controle de ansiedade e estresse.

Outra pesquisa³⁸ – do ano de 2009 – já defendia tal teoria, apresentando resultados semelhantes quando analisados dados pré-clínicos, enfatizando os ECs têm um papel essencial na manutenção da homeostase emocional e na modulação da consolidação, recuperação e extinção da memória. Os autores neste caso constataram que o SEC é um excelente alvo para farmacoterapias que visem tratar distúrbios de humor e ansiedade.

Além disto, sugerem que a inibição da transmissão de ECs inibe de forma consideravelmente a extinção do medo, enquanto a sua estimulação acelera a extinção do medo.³⁸

Especificamente, os canabinoides facilitam fortemente a extinção de memória em animais, ao mesmo tempo em que prejudicam a recuperação da memória. Em ratos,³⁹ injeções sistêmicas do agonista inverso do RCB1, o AM251 aumentam tanto a aquisição quanto a expressão do condicionamento pelo medo da sugestão. Na pesquisa em questão foram administrados entre 2 e 8 mg de AM251 por kg e submetidos os animais aos testes de estresse e ansiedade envolvendo labirintos. Como conclusões constataram que o uso de agonistas inversos e antagonistas do RCB1 melhora o condicionamento psiquiátrico, mas que o AM251 não apresentou grandes efeitos colaterais relacionados à ansiedade.

Tratando ainda sobre a administração de AM251, um estudo realizado em 2010⁴⁰ demonstrou um resultado diverso com o referido agonista inverso / antagonista seletivo, em que este acabou por prejudicar a evitação inibitória quando microinjetado na área hipocampal CA1. Por outro lado, constaram evitação inibitória relacionada ao medo quando microinjetados os agonistas – do RCB1 – WIN55,212-2 e um inibidor da recaptção e degradação do endocanabinóide AM404 (200 ng / lado) facilitaram a extinção da evitação inibitória. Durante os testes realizados concluíram, também, que o SEC pode ajudar no tratamento de distúrbios associados com processos de extinção e, conseqüente, o tratamento de transtorno de estresse e ansiedade.

De fato, o acúmulo de dados de estudos clínicos e pré-clínicos sugere que o direcionamento do SEC pode beneficiar a redução de ansiedade. Dadas as semelhanças entre procedimentos de extinção e psicoterapia baseada na exposição usada para o tratamento de distúrbios do medo em humanos, o SEC representa um novo alvo farmacológico para transtornos de ansiedade relacionados à retenção inapropriada de memórias aversivas e extinção de medo⁴¹ e ansiedade.⁴²

Estudos em humanos^{42, 43} sugeriram que os canabinoides podem ser usados como adjuvantes de terapias baseadas em extinção para transtornos de ansiedade. Nestas pesquisas se observaram, respectivamente, que pacientes que receberam 9-THC apresentaram maior memória de extinção, sendo efeitos semelhantes encontrados com a administração de canabidiol.

Estudos^{36, 44} demonstraram ainda que a ativação farmacológica da sinalização de ECs promove a extinção de memórias de medo. Uma destas pesquisas, publicada em 2013,⁴⁴ demonstrou que a administração sistêmica de Canabidiol, AM404 e WIN55,212-2 promove a extinção do medo condicionado.

Várias complexidades do sistema aqui estudado tem a capacidade de afetar o potencial dos agentes ativadores de RCB1 para servir como drogas ansiolíticas.⁴⁴

Alguns dos agonistas de RCB1, como é o caso do THC e AEA, têm uma característica de dualidade de efeitos, os quais apresentam grandes diferenças conforme algumas circunstâncias específicas. Em doses elevadas, podem apresentar ineficácia ou até mesmo efeitos ansiogênicos e, em doses reduzidas, apresentam características ansiolíticas.⁴⁵ Além disso, respostas

bimodais semelhantes foram encontradas usando antagonistas do receptor CB1 e outras drogas interferindo com o SEC.⁴⁶

Esta característica pode derivar da capacidade dos agonistas dos RCB1 para também ativar os receptores de TRPV1 quando administrados em uma dose alta. A ativação dos receptores TRPV1 é predominantemente ansiogênica e, portanto, um equilíbrio crítico dos níveis dos ECs, determinando a ativação do CB1 contra TRPV1, é proposto para governar o comportamento emocional.^{45,47}

Por fim, é devido ressaltar, que em níveis elevados, o canabidiol atua como um agonista do TRPV1, potencialmente interferindo na inativação da anandamida. Além da ativação dose-dependente dos canais TRPV1, o equilíbrio ansio/panicogênico *versus* ansiolítico dos agonistas do RCB1 também depende de fatores dinâmicos, incluindo estressores ambientais.⁴⁸

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão constatou-se que a capacidade dos canabinoides de modularem respostas emocionais é extremamente interessante para o desenvolvimento de novos agentes ansiolíticos que tenham como alvo o SEC. Mas para que sua administração seja segura, deve haver cautela para que assim, alcance o efeito desejado, indicando-se a realização de novos estudos em humanos para aprimorar os métodos existentes e criar novos fármacos que atendam às necessidades específicas de cada paciente.

REFERÊNCIAS

- 1- da Cruz LP, Vedana KG, do Carmo Mercedes BP, Miasso AI. Dificuldades relacionadas à terapêutica medicamentosa no transtorno de ansiedade. Revista Eletrônica de Enfermagem. 2016.
- 2- Cordioli AV. Psicofármacos nos transtornos mentais. 2005 [Nov/ 2011]; . Disponível em: [http://www.ufrgs.br/psiq/Caballo% 206_8. pdf](http://www.ufrgs.br/psiq/Caballo%206_8.pdf), 2005b.
- 3- Crippa JA, Zuardi AW, Hallak JE. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. Revista brasileira de psiquiatria. 2010.
- 4- Almeida EB, Prêcoma DB, Marques AC, Ribeiro M, Laranjeira RR, Andrada NC. Abuso e Dependência de Maconha. Projeto Diretrizes AMB. 2012.
- 5- Ribeiro JA. A cannabis e suas aplicações terapêuticas [Doctoral dissertation]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2014.
- 6- Fonseca BM, Costa MA, Almada M, Soares A, Correia-da-Silva G, Teixeira NA. O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. Acta Farmacêutica Portuguesa. 2013; 2(2): 37-44.
- 7- Saito VM, Wotjak CT, Moreira FA. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2010 May 1;32(suppl 1):57-14.
- 8- Hakimizadeh E, Oryan S. Endocannabinoid system and TRPV1 receptors in the dorsal hippocampus of the rats modulate anxiety-like behaviors. Iranian journal of basic medical sciences. 2012 May;15(3):795.
- 9- Depression WH. Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization. 2017:1-24.
- 10- Vieira LF, Teixeira CL, Vieira Filho JL. Autoeficácia e nível de ansiedade em atletas jovens do atletismo paranaense. Rev bras cineantropom desempenho hum. 2011;13(3):183-8.
- 11- Braga JE, Pordeus LC, Da Silva AT, Pimenta FC, Diniz MD, de Almeida RN. Ansiedade patológica: bases neurais e avanços na abordagem psicofarmacológica. Revista Brasileira de Ciências da Saúde. 2011; 27;14(2):93-100.
- 12- Patriquin MA, Mathew SJ. The neurobiological mechanisms of generalized anxiety disorder and chronic stress. Chronic Stress. 2017.
- 13- Jain A, Sharma R, Gahalain N. Anxiety disorder: an overview. International Journal of Pharmacy and Life Sciences (IJPLS). 2010;1(7):410-2.

- 14- Wiseman TA, Curtis K, Lam M, Foster K. Incidence of depression, anxiety and stress following traumatic injury: a longitudinal study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2015;23(1):29.
- 15- Caíres MC, Shinohara H. Transtornos de ansiedade na criança: um olhar nas comunidades. *Revista Brasileira de Terapias Cognitivas*. 2010;6(1):62-84.
- 16- Santana CC, Bião MA. Eficácia do neurofeedback no tratamento da ansiedade patológica e transtornos ansiosos: revisão sistemática da literatura. *Psicologia, Saúde e Doenças*. 2018;19(2):234-42.
- 17- Barreto JE, Ponte L. Sistema límbico e as emoções. *Revista Neurociências*. 2010;18(3):386-94.
- 18- Mota JR. O papel dos neurosteróides na depressão e ansiedade. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2016.
- 19- Assis AB. Participação do sistema endocanabinóide no núcleo leito da estria terminal sobre respostas de ansiedade em ratos [Doctoral dissertation] Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2017.
- 20- Mitvin Y, Phan A, Hill MN, Pfaff DW, McEwen BS. CB1 receptor signaling regulates social anxiety and memory. *Genes, Brain and Behavior*. 2013;12(5):479-89.
- 21- Costa JL, Maia LO, Orlandi-Mattos P, Villares JC, Esteves MA. Neurobiology of Cannabis: from the endocannabinoid system to cannabis-related disorders. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2011;60(2):111-22.
- 22- Ascensão MD, Lustosa VR, da Silva LJ. Canabinoides no tratamento da dor crônica. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*. 2017 Mar 2;5.
- 23- Vilela FC. Endocanabinóides modulam os efeitos inibitórios dos glicocorticóides sobre as respostas neuroendócrinas e comportamentais durante a lactação. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2019.
- 24- Costa RD. Análise das evidências científicas do uso do canabidiol em doenças psiquiátricas e neurológicas. Florianópolis; Universidade Federal de Santa Catarina; 2017.
- 25- Francischetti EA, Abreu VG, VIRGINIA G. O sistema endocanabinóide: nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico. *Arq. Bras. Cardiol*. 2006;87:548-58.
- 26- da Costa LA, Batista SB, Nunes PH, de Araujo Moreira F. Aspecto dual da maconha na ansiedade e no humor. *Revista da Biologia*. 2014;14.
- 27- Crippa JA, Zuardi AW, Hallak JE. Therapeutical use of the cannabinoids

in psychiatry. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2010;32:556-66.

28- Mascarenhas DC. Papel dos receptores vaniloides TRPV1 da matéria cinzenta periaquedutal na ansiedade e na antinocicepção induzida pelo medo em camundongos [tese]. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara; 2013.

29- Korem N, Zer-Aviv TM, Ganon-Elazar E, Abush H, Akirav I. Targeting the endocannabinoid system to treat anxiety-related disorders. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2016;27(3):193-202.

30- Morena M, Leidl KD, Vecchiarelli HA, Gray JM, Campolongo P, Hill MN. Emotional arousal state influences the ability of amygdalar endocannabinoid signaling to modulate anxiety. *Neuropharmacology*. 2016;111:59-69.

31- Lutz B, Marsicano G, Maldonado R, Hillard CJ. The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16(12):705.

32- Korem N, Zer-Aviv TM, Ganon-Elazar E, Abush H, Akirav I. Targeting the endocannabinoid system to treat anxiety-related disorders. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2016;27(3):193-202.

33- Patel S, Hill MN, Cheer JF, Wotjak CT, Holmes A. The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;76:56-66.

34- McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *British journal of pharmacology*. 2015;172(3):737-53.

35- Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British journal of pharmacology*. 2015;172(20):4790-805.

36- Moreira AM, de Medeiros FC, Cardoso RA. Utilização do Canabidiol como ansiolítico. *E-RAC*, 2015. 18; 5.

37- Lisboa SF, Gomes FV, Terzian AL, Aguiar DC, Moreira FA, Resstel LB, Guimaraes FS. The endocannabinoid system and anxiety. In *Vitamins and hormones* 2017; 103:193-279).

38- Hill MN, Gorzalka BB. The endocannabinoid system and the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2009 1;8(6):451-8.

39- Sink KS, Segovia KN, Collins LE, Markus EJ, Vemuri VK, Makriyannis A,

Salamone JD. The CB1 inverse agonist AM251, but not the CB1 antagonist AM4113, enhances retention of contextual fear conditioning in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2010;95(4):479-84.

40- Abush H, Akirav I. Cannabinoids modulate hippocampal memory and plasticity. *Hippocampus*. 2010;20(10):1126-38.

41- do Monte FH, Souza RR, Bitencourt RM, Kroon JA, Takahashi RN. Infusion of cannabidiol into infralimbic cortex facilitates fear extinction via CB1 receptors. *Behavioural brain research*. 2013; 1:23-7.

42- Rabinak CA, Angstadt M, Sripada CS, Abelson JL, Liberzon I, Milad MR, Phan KL. Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans. *Neuropharmacology*. 2013 Jan 1;64:396-402.

43- Lee JL, Bertoglio LJ, Guimarães FS, Stevenson CW. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. *British journal of pharmacology*. 2017 Oct 1;174(19):3242-56.

44- de Bitencourt RM, Pamplona FA, Takahashi RN. A current overview of cannabinoids and glucocorticoids in facilitating extinction of aversive memories: potential extinction enhancers. *Neuropharmacology*. 2013 Jan 1;64:389-95.

45- Ruehle S, Rey AA, Remmers F, Lutz B. The endocannabinoid system in anxiety, fear memory and habituation. *Journal of psychopharmacology*. 2012 Jan;26(1):23-39.

46- Gorzalka BB, Dang SS. Minireview: Endocannabinoids and gonadal hormones: bidirectional interactions in physiology and behavior. *Endocrinology*. 2012 Mar 1;153(3):1016-24.

47- Moreira FA, Aguiar DC, Terzian AL, Guimaraes FS, Wotjak CT. Cannabinoid type 1 receptors and transient receptor potential vanilloid type 1 channels in fear and anxiety—two sides of one coin. *Neuroscience*. 2012 Mar 1;204:186-92.

48- Peres FF, Lima AC, Hallak JE, Crippa JA, Silva RH, Abílio VC. Cannabidiol as a promising strategy to treat and prevent movement disorders *Frontiers in pharmacology*. 2018;9.