



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
CURSO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - TURMA IV
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA



**Avaliação dos efeitos comportamentais induzidos pelo HU-502, um
análogo sintético do canabidiol**

DÉBORA AKEMI ENDO COLODETE

Ribeirão Preto

2020

DÉBORA AKEMI ENDO COLODETE

**Avaliação dos efeitos comportamentais induzidos pelo HU-502, um
análogo sintético do canabidiol**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como parte das exigências para a
conclusão da ênfase em Ciências Básicas da Saúde e para a obtenção do grau de
bacharel em Ciências Biomédicas.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Silveira Guimarães

Co-orientadora: Dr^a Nicole Rodrigues da Silva

Ribeirão Preto

Dezembro de 2020

**Aos meus pais, Midori e Hécio, ao
meu irmão Yassuo, à minha cunhada
Marília e ao meu sobrinho Pedro por
todo o amor, carinho, apoio, abraços
e sorrisos que tornaram os meus
anos de graduação mais leves.**

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, aos meus pais Midori e Hécio por terem lutado tanto durante a vida para conseguirem me proporcionar oportunidades que achei que seriam inalcançáveis. Obrigada por serem a minha base, por toda dedicação, carinho, por todos os abraços e pela esperança em mim. Obrigada por me ensinarem o verdadeiro significado de humildade, educação e respeito ao próximo. Agradeço também ao meu irmão Yassuo, a minha cunhada Marília, ao meu sobrinho Pedro, a minha madrinha Romina e a minha pseudo-sobrinha Helena por todo o amor, por todas as distrações e brincadeiras e por tornarem minha vida mais leve. O meu amor por vocês é imensurável.

À minha família por parte de pai, do Espírito Santo, e à minha família por parte de mãe, do Rio de Janeiro e de Salvador, por me apoiarem e por serem presentes, mesmo com a distância física.

À minha irmã de outra mãe, Karen Reis, pelas nossas conversas diárias, por sempre me apoiar e me aconselhar, e por compartilhar todos os momentos comigo. Tenho certeza que nossa amizade será eterna.

Aos meus amigos de Salvador, Ana Clara, Carolina Maia, Mariana Coutinho, Amanda Calmon, Ana Beatriz, Flávia Perez, Bianca Silvany, Mila Senna, Kethyren Reis, Manuela Nóvoa, Marina Habib, Julia Darzé, Rafael Vaz, Tauan Telles, Vinícius Harfush, Ricardo Cohen e Pedro Valadares por serem meu porto seguro e estarem ao meu lado, literalmente, a minha vida toda.

Aos meus amigos da graduação Larissa Andrade, Yurie Sato, Carolinne Fogagnolo, Bruna Ferreira, Andressa Mayara, Luiza Proença, Alana Guessi, Juliana Bolsoni, Ana Rossoni, Jéssica Bellotto, Maria Luiza, Julia Degrande, Amanda Tavares, Rafaela Castro, Maria Vitória, Maria Oliveira, Giulia Cancelliero, Isabela Maruyama, Gabriella Chiari, Beatriz Moraes, Glaucia Almeida, Lara Campos, Leticia Rossi, Luana Alexandrina, Vinícius Carneiro, Daniel Rodrigues, Luan Reis, Filipe Rodrigues, Guilherme Sivaldi, Edismauro Garcia, João Raphael, Alan Andrade, Arthur Coelho, Matheus Toller, Marlon Fortes, Vinícius Bottura, Willian Sakuda, Victor Pantoni e vários outros por todo o companheirismo, por todas as festinhas, por todos os conselhos e aprendizados, por compartilharem das minhas conquistas e por me fortalecerem.

Às minhas amigas da República Coronelas por toda a amizade.

Aos meus companheiros do Centro Voluntariado Universitário (CVU), pela experiência incrível de servir e de poder fazer uma pequena diferença na vida dos que precisam.

Às minhas amigas do Luciana Junqueira, Yasmin, Ana, Isa, Marcela e Giovanna por fazerem minha vida mais leve por meio da dança.

Às minhas colegas de laboratório de Neuropsicofarmacologia, Nicole Rodrigues e Isadora Cortez, por confiarem em mim, por me auxiliarem, me aconselharem e por

me ajudarem muito em tudo que precisei. Sou muito grata a todos os nossos momentos no laboratório, no Toco's e nos churrascos. Um obrigado especial à Nicole, por ter sido, além de minha co-orientadora, uma amiga incrível, por ter tido paciência comigo, por ter me ensinado as técnicas e me acompanhado durante os experimentos. Sem você minha iniciação científica e meu trabalho de conclusão de curso não teriam sido possíveis. Obrigada também à Naielly, Fran, Mel e Marquinhos por toda a ajuda quando precisei. Vocês todos são incríveis.

Agradeço também ao Leonardo Lima por ter sido, além meu amigo, um professor de inglês científico incrível. Obrigada por enriquecer meus conhecimentos em relação à ciência e ao inglês, e me apoiar durante essa minha caminhada.

Agradeço à professora Elaine Guimarães, por ter me proporcionado realizar experimentos em seu laboratório. Obrigada também ao pós-doutorando João Francisco por ter me auxiliado nesses ensaios.

Agradeço ao meu orientador Professor Dr. Francisco Guimarães, por ter me aceitado e me acolhido em seu laboratório. Obrigada pela influência extremamente enriquecedora em relação à minha trajetória durante a graduação, aumentando os meus conhecimentos científicos e permitindo que eu ampliasse meus horizontes. Obrigada por ter me apresentado a pessoas maravilhosas que fazem parte desse laboratório. Obrigada pelos conhecimentos culturais e científicos, pelas dicas de viagens, pelas cartas de recomendação e pelos conselhos dados.

Obrigada também ao Professor Felipe Villela Gomes pelas discussões científicas e conselhos, por ter me ajudado muito com o planejamento dos meus experimentos e com as interpretações dos resultados.

À todos os funcionários da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), que estão sempre contribuindo para manter a organização e a harmonia desse lugar.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento da minha pesquisa e pelo incentivo ao crescimento da ciência no Brasil.

Obrigada a cada um que, de alguma maneira, foi especial para mim e contribuiu positivamente para a minha formação não só acadêmica, mas pessoal e profissional. Sou imensamente grata a todos vocês, obrigada por tudo, de verdade!

RESUMO

O canabidiol (CBD), um fitocanabinóide desprovido dos efeitos psicotomiméticos do principal componente ativo da *Cannabis sativa*, o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), possui grande potencial terapêutico em transtornos psiquiátricos, como depressão, ansiedade e esquizofrenia. No entanto, o CBD apresenta uma baixa biodisponibilidade, o que pode comprometer seu uso clínico. Além disso, os múltiplos efeitos farmacológicos do CBD ocorrem por diferentes mecanismos, envolvendo, por exemplo, componentes do sistema endocanabinoide. Assim, no presente estudo, nós avaliamos os efeitos induzidos por um derivado fluorado do CBD, o HU-502, com a perspectiva de que este composto apresentasse propriedades semelhantes ao CBD, porém com maior potência. Para isso, o efeito de diferentes doses do HU-502 foi testado em grupos independentes de camundongos suíços machos submetidos a diferentes testes comportamentais preditivos para o efeito de drogas com propriedades ansiolíticas, antidepressivas, anticomulsivas e antipsicóticas. Também foi avaliado se o HU-502 produziria a téttrade canabinóide (catalepsia, hipolocomoção, hiponocicepção e hipotermia), que é característica de compostos agonistas dos receptores CB1, como o Δ^9 -THC. Nossos resultados indicam que, nas doses testadas, o HU-502 não produziu efeitos tipo-ansiolítico, tipo-antidepressivo ou tipo-anticompulsivo, avaliado no teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE), Nado Forçado (FST) e teste do *Marble Burying* (MBT), respectivamente. Entretanto, o HU-502 atenuou o prejuízo no teste de Inibição pelo Pré-pulso (PPI) e a Hiperlocomoção induzidos pela anfetamina, efeitos que sugerem propriedades tipo-antipsicóticas. Além disso, o HU-502 não induziu a téttrade canabinóide. Embora mais estudos sejam necessários, nossos resultados indicam que o HU-502 possa ser útil no tratamento da esquizofrenia.

Palavras-chave: depressão; ansiedade; esquizofrenia; canabidiol; ansiolítico; antidepressivo; anticomulsivo; antipsicótico; CB1; téttrade.

ABSTRACT

Cannabidiol (CBD) is a phytocannabinoid lacking the psychotomimetic effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), the main active component of *Cannabis sativa*. It has great therapeutic potential in neuropsychiatric disorders, such as depression, anxiety, and schizophrenia. However, CBD has low bioavailability, which can compromise its clinical use. Furthermore, the multiple pharmacological effects of CBD occur through different mechanisms, involving, for instance, components of the endocannabinoid system. Thus, in the present study, we evaluated the effects induced by a fluorinated CBD derivative, HU-502, with the perspective of finding that this compound has similar, but more potent, cannabidiol properties. This project aims to investigate the presence of anxiolytic, antidepressant, anticomulsive and antipsychotic-like properties in a fluorinated cannabidiol derivative, HU-502. Accordingly, the effect of different doses of this compound was tested in independent groups of male Swiss mice submitted to behavioral tests. Finally, HU-502 was administered to an independent group of animals to observe if it could trigger cannabinoid tetrad (catalepsy, hypolocomotion, hyponociception and hypothermia), characteristic of CB1 receptor agonist compounds. Based on the results, we suggest that the treatment with HU-502 did not induce anxiolytic, antidepressant or anticomulsive-like effects, evaluated by the Elevated Plus Maze (EPM), Forced Swim Test (FST) and Marble Burying Test (MBT). However, a possible antipsychotic property of this compound was identified through the Prepulse Inhibition Test (PPI) and the Amphetamine-Induced Hyperlocomotion. In addition, HU-502 did not induce the cannabinoid tetrad. Although further studies are needed, our results indicate that HU-502 may be useful in the treatment of schizophrenia.

Keywords: depression; anxiety; schizophrenia; cannabidiol; anxiolytic; antidepressant; anticomulsive; antipsychotic; CB1; tetrad.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática do Sistema Endocanabinóide.

Figura 2. Representação esquemática da síntese do HU-502, um derivado fluorado do canabidiol.

Figura 3. Tratamento agudo com HU-502 não modifica a resposta comportamental no teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE), em camundongos *Swiss*.

Figura 4. Tratamento agudo com HU-502 não modifica a resposta comportamental no teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE), em camundongos C57BL/6.

Figura 5. Tratamento agudo com HU-502 não modifica a resposta comportamental no Teste do Nado Forçado (FST), em camundongos *Swiss*.

Figura 6. Tratamento agudo com HU-502 não modifica a resposta comportamental no Teste do Nado Forçado (FST), em camundongos C57BL/6.

Figura 7. Tratamento agudo com HU-502 não modifica a resposta comportamental no teste de *Marble Burying* (MBT).

Figura 8. Tratamento agudo com HU-502 atenua o prejuízo e não altera a resposta de sobressalto no Teste de Inibição pelo Pré-pulso (PPI).

Figura 9. Tratamento agudo com HU-502 previne a hiperlocomoção induzida por anfetamina.

Figura 10: Tratamento agudo com HU-502 não induz a téttrade canabinóide.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Canabinoides e Sistema Endocanabinoide	14
1.2 Ansiedade	17
1.3 Transtorno depressivo	20
1.5 Esquizofrenia	24
1.6 O composto HU-502, um derivado fluorado do CBD	27
2. HIPÓTESE	29
3. OBJETIVOS	30
3.1. Objetivo Geral	30
3.2. Objetivos Específicos	30
4. METODOLOGIA	30
4.1. Animais	30
4.2 Drogas	31
4.3 Procedimentos experimentais	31
4.3.1 Administração das drogas	31
4.3.2. Teste Labirinto em Cruz Elevado (LCE)	32
4.3.3. Teste do Nado Forçado (FST)	33
4.3.4. Teste de Marble burying (MBT)	34
4.3.5. Teste de Inibição pelo Pré-pulso (PPI)	34
4.3.6. Teste de hiperlocomção induzida por anfetamina	36
4.3.7 Tétrade canabinoide	37
4.3.7.1 Catalepsia	37
4.3.7.2 Medida de temperatura da cauda	37
4.3.7.3 Atividade locomotora	38
4.3.7.4 Atividade antinociceptiva	38
4.4. Análise estatística	38
5. RESULTADOS	39
5.1 Experimento 1: Avaliação do efeito do HU-502 no Teste Labirinto em Cruz Elevado (LCE)	39
5.1.1 Teste feito com camundongos Swiss	39
5.1.2 Teste feito com camundongos C57BL/6	40
5.2 Experimento 2: Avaliação do efeito do HU-502 no Teste do Nado Forçado (FST)	42
5.2.1 Teste feito com animais Swiss	42
5.2.2. Teste feito com animais C57BL/6	43
5.3 Experimento 3: Avaliação do efeito do HU-502 no teste de Marble Burying (MBT)	43

5.4 Avaliação do efeito do HU-502 no Teste de Inibição pelo Pré-pulso (PPI)	44
5.5 Avaliação do efeito do HU-502 no Teste de Hiperlocomoção induzida por anfetamina	46
5.6 Tétrade canabinoide	47
6. DISCUSSÃO	49
7. CONCLUSÃO	54
8. REFERÊNCIAS	55

1. INTRODUÇÃO

1.1 Canabinoides e Sistema Endocanabinoide

Dentre os fitocanabinoides mais comuns encontrados na planta *Cannabis sativa* estão o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), canabidiol (CBD), canabigerol, canabícromeno e canabinol (EL-ALFY *et al.*, 2010). Um dos principais compostos do extrato dessa planta é o THC, que é o responsável pelos efeitos típicos da *Cannabis*. O CBD também é um componente importante e abundante nessa planta, podendo estar presente em até 40% dos extratos (GRLIC, 1976). Entretanto, diferente do THC, o CBD é desprovido dos efeitos psicotomiméticos induzidos pela *Cannabis* (MECHOULAM, 1970).

Os dois principais receptores responsáveis pelos efeitos do THC são os receptores canabinoides do tipo 1 (CB1) e os do tipo 2 (CB2). O primeiro está primariamente localizado no sistema nervoso central, mais especificamente nos terminais nervosos pré-sinápticos e é responsável pela maioria dos efeitos comportamentais dos canabinoides. Já o CB2 é expresso principalmente em células do sistema imune (DEVANE *et al.*, 1992), mas evidências recentes indicam que este receptor também é expresso em alguns neurônios no encéfalo (ONAIVI *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2014). A expressão desses receptores ocorre em áreas cerebrais extremamente importantes para regulação emocional, cognição e comportamentos defensivos (LIGRESTI; PETROCELLIS; MARZO, 2016).

O sistema endocanabinoide, além dos receptores citados acima, também possui como componentes os agonistas endógenos desses receptores – a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG) (DEVANE *et al.*, 1992; MECHOULAM *et al.*, 1995) –, bem como as proteínas responsáveis pela síntese e

degradação destas substâncias (PIOMELLI, 2005). Os endocanabinoides (ECs), diferentemente dos neurotransmissores clássicos, são produzidos conforme a demanda por neurônios pós-sinápticos. Eles modulam as atividades neuronais a partir de uma sinalização retrógrada (EGERTOVÁ *et al.*, 1998), suprimindo a liberação de neurotransmissores dos neurônios pré-sinápticos, através da ativação dos receptores CB1 (OHNO-SHOSAKU; MAEJIMA; KANO, 2001), como pode ser visto na Figura 1 abaixo.

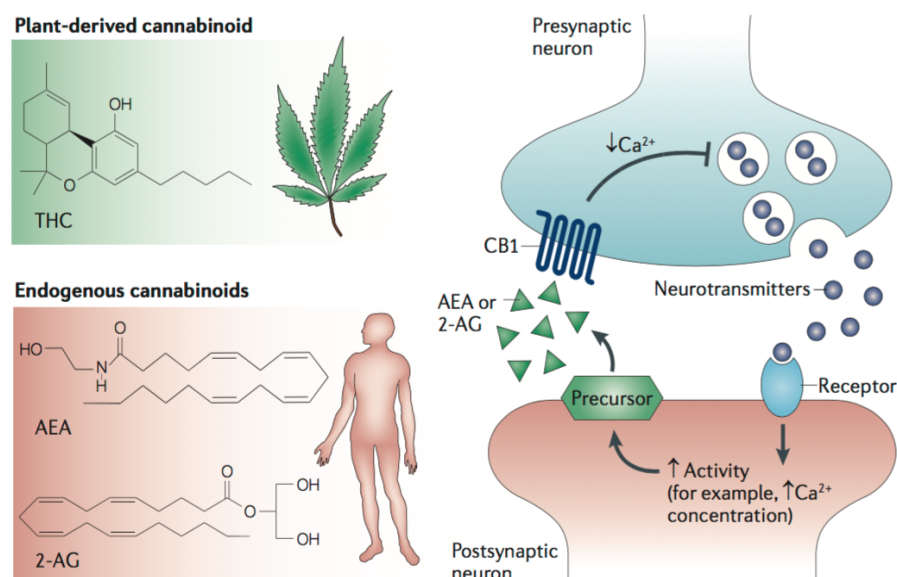


Figura 1: Representação esquemática do Sistema Endocanabinoide. Os endocanabinoides (ECs) anandamida (AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG) são sintetizados após ativação do neurônio pós-sináptico e agem como neurotransmissores retrógrados. Os ECs, então, se ligam ao receptor CB1 no neurônio pré-sináptico, desencadeando uma redução na liberação de neurotransmissores e, por consequência, há uma diminuição da atividade do neurônio pós-sináptico (VELASCO; SÁNCHEZ; GUZMÁN, 2012).

As ações do THC e CBD no sistema endocanabinoide podem ser opostas. Por exemplo, a ativação dos receptores CB1 pelo THC no encéfalo desencadeia muitos dos efeitos clássicos da *Cannabis*, incluindo euforia e relaxamento, e efeitos colaterais, como perda de memória de curto prazo e ansiedade, especialmente em doses mais altas (IVERSEN *et al.*, 2000; NICHOLSON *et al.*, 2004). Já o CBD não ativa diretamente os receptores CB1 e CB2 devido a sua baixa afinidade por eles. Em contrapartida, ele exerce seu efeito de maneira indireta (PETITET *et al.*, 1998; THOMAS *et al.*, 1998), podendo interferir na capacidade do THC de ativar o receptor CB1 e, dessa forma, diminuir alguns dos efeitos desse composto, como o efeito psicotomimético e ansiogênico. Além disso, um dos mecanismos de ação proposto para os efeitos do CBD é a sua capacidade de inibir a enzima amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), responsável pelo metabolismo da anandamida, aumentando os níveis disponíveis desta molécula e facilitando indiretamente a neurotransmissão mediada pelos endocanabinoides (BISOGNO *et al.*, 2011; DE FILIPPIS *et al.*, 2008).

Dessa forma, já foi relatado que o CBD atenua os efeitos psicotomiméticos e a ansiedade induzida por altas doses de THC (KARNIOL *et al.*, 1974), fornecendo as primeiras evidências de uma possível propriedade ansiolítica e antipsicótica desse composto (ZUARDI *et al.*, 1982). Atualmente são atribuídas aos canabinoides diversas atividades com potencial terapêutico em transtornos psiquiátricos, como atividade antidepressiva, ansiolítica, antipsicótica e anticomulsiva (ZUARDI *et al.*, 2006; CASAROTTO *et al.*, 2010; BERGAMASCHI *et al.*, 2011; LINGE *et al.*, 2016).

Apesar de alguns efeitos adversos do CBD já terem sido reportados, como inibição de algumas isoenzimas do complexo citocromo P450 no fígado, redução na

capacidade de fertilização e alteração da viabilidade celular *in vitro*, diversas pesquisas sugerem que ele é bem tolerado e não-tóxico para humanos. O CBD não induz alterações fisiológicas importantes e que poderiam comprometer o seu uso, como mudanças na pressão arterial, na frequência cardíaca, na motilidade intestinal, no apetite e na temperatura corporal, e nem alterações na função psicomotora (BERGAMASCHI *et al.*, 2011). Além disso, esse composto não induz a Tétrade Canabinoide, conjunto de efeitos indesejáveis caracterizados por hipolocomoção, hipotermia, efeito antinociceptivo e catalepsia, promovidos por agonistas exógenos de receptores CB1, como o THC (EL-ALFY *et al.*, 2010). É sugerido, então, que o CBD administrado de forma controlada em humanos seja uma abordagem farmacológica promissora e, de modo geral, segura (BERGAMASCHI *et al.*, 2011).

1.2 Ansiedade

A ansiedade é uma emoção que envolve respostas comportamentais e fisiológicas (CANTERAS *et al.*, 2010), resultado de uma ameaça potencial, incerta ou desconhecida (GRAEFF, 2012), considerada essencial para a sobrevivência. Quando esta emoção se torna mal adaptada, reações inapropriadas podem ser desenvolvidas, caracterizando os transtornos de ansiedade em humanos (BLESSING *et al.*, 2015). Dentre eles, têm-se transtorno de ansiedade generalizada, ansiedade social, fobias específicas, pânico e transtorno de ansiedade de separação (PAPAGIANNI; STEVENSON, 2019), objetos de intervenção farmacológica e psicológica.

Pesquisas populacionais apontam que mais de 33,7% da população mundial é afetada por algum desses transtornos de ansiedade em certo momento da vida. A ansiedade gera altos custos para a saúde pública, além de prejuízos a longo prazo, como perda de produtividade e de relações sociais, representando assim, um significativo estorvo socioeconômico mundial (BANDELOW; MICHAELIS, 2015).

De maneira geral, a ansiedade ocorre pela interpretação de eventos externos por meio de um filtro simbólico – condicionado a partir de experiências pessoais – e de regiões cerebrais específicas – amígdala, hipotálamo medial e substância cinzenta periaquedutal dorsal (dPAG) – que compõem o sistema cerebral de defesa. Esse sistema consegue perceber a ameaça e, assim, gerar a ansiedade, por meio de alterações hormonais, fisiológicas e comportamentais – como luta ou fuga, imobilidade, analgesia, taquicardia, hipertensão e hiperventilação. O córtex pré-frontal modula esse sistema coordenando respostas comportamentais defensivas (LEDOUX, 2000; CANTERAS *et al.*, 2010; LISBOA *et al.*, 2016). Evidências indicam que disfunções nesse sistema, como por exemplo, a hiperativação da amígdala, podem ser responsáveis pelo desenvolvimento dos transtornos de ansiedade, o que indica um papel importante da neurotransmissão inibitória no tratamento dessa condição (STEIN *et al.*, 2007; CARLSON *et al.*, 2010; GRAEFF, 2012; L.; M.; L.; J., 2012; BABAEV; CHATAIN; KRUEGER-BURG, 2018).

Dentre os neurotransmissores relacionados à ansiedade, destacam-se a serotonina e o neurotransmissor inibitório GABA. O mecanismo de ação dos medicamentos atualmente utilizados no tratamento desses transtornos está relacionado com a modulação dessas duas neurotransmissões (GRAEFF, 2012; LEE *et al.*, 2017). São estes os Benzodiazepínicos, a Buspirona e os

Antidepressivos – tanto da classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina, quanto da classe dos Antidepressivos Tricíclicos (GRAEFF, 2012). Entretanto, efeitos terapêuticos incompletos ou ausentes, o potencial de abuso, baixa tolerância e a incidência de efeitos adversos limitam o uso dos medicamentos atuais (PAPAGIANNI; STEVENSON, 2019). Dessa forma, em meio a estudos que buscam tratamentos alternativos, o CBD vem ganhando destaque.

De acordo com dados da literatura, o CBD apresenta melhora aguda dos sintomas relacionados à ansiedade, principalmente em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada e ansiedade social (SKELLEY *et al.*, 2020). Testes comportamentais em ratos demonstraram seu efeito tipo-ansiolítico (GUIMARÃES *et al.*, 1990; GOMES; RESSTEL; GUIMARÃES, 2011), panicolítico (SOARES *et al.*, 2010) e o seu papel na extinção de memórias de medo (BITENCOURT; PAMPLONA; TAKAHASHI, 2008). Além disso, pesquisas em voluntários saudáveis mostram que a co-administração de CBD consegue bloquear a ansiedade induzida pelo THC (ZUARDI *et al.*, 1982), além de reduzir significativamente a ansiedade e o desconforto em simulações de falar em público (BERGAMASCHI *et al.*, 2011). Esse efeito ansiolítico agudo do CBD é visto na clínica em doses variando de 300 a 600 mg, em controles saudáveis (ZUARDI *et al.*, 1993; FUZAR-POLI *et al.*, 2009).

Essas evidências corroboram para indicar uma possível terapia alternativa no tratamento da ansiedade. Entretanto, mais pesquisas que concernem a respeito da dose terapêutica, rota de administração e eficácia a longo-prazo para o tratamento desses transtornos ainda precisam ser realizadas (SKELLEY *et al.*, 2020).

1.3 Transtorno depressivo

Os transtornos afetivos são doenças com caráter multifatorial e provavelmente resultam de uma interação complexa de diversos fatores genéticos, ambientais e de desenvolvimento. Dentre os transtornos de humor, a depressão é a manifestação mais comum e inclui uma intensa sintomatologia, sendo uma condição frequentemente associada à incapacidade funcional e ao comprometimento da saúde física (GUIMARÃES *et al.*, 2014).

Esse transtorno pode ser dividido em transtorno depressivo maior e transtorno depressivo menor, sendo que o primeiro possui uma sintomatologia mais intensa e prevalente. A depressão maior é caracterizada pela ocorrência de um ou mais episódios depressivos com duração de, no mínimo, 2 semanas de humor deprimido ou perda de interesse em atividades prazerosas, acompanhados de, pelo menos, três sintomas característicos, como dificuldade de concentração, sentimento de desesperança e pensamentos recorrentes sobre a morte (GUIMARÃES, 1999). De acordo com a *World Health Organization*, a depressão afeta mundialmente mais de 264 milhões de pessoas (OMS, 2020).

Existem diversas teorias que tentam explicar a causa desse distúrbio afetivo. A teoria Monoaminérgica supõe que a redução de monoaminas cerebrais, como serotonina e noradrenalina, seria responsável pelo desenvolvimento desse transtorno (SCHILDKRAUT; KETY, 1967; LAPIN; OXENKRUG, 1969). Apesar dessa teoria ser uma das mais conhecidas, ela não é suficiente para explicar toda a fisiopatologia da depressão. Evidências também indicam que estresse crônico, polimorfismos genéticos, desbalanço imunológico, hiperatividade glutamatérgica e a

redução do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) no hipocampo – conhecido por auxiliar na neurogênese, sobrevivência e plasticidade dos neurônios hipocâmpais –, estejam envolvidos na fisiopatologia da depressão (GUIMARÃES, 1999; KAFITZ *et al.*, 1999; ALMEIDA *et al.*, 2005; GROOVES, 2007; MAES *et al.*, 2012; MLYNIEC, 2015).

Os principais medicamentos para o tratamento da depressão agem com base na teoria Monoaminérgica. São os Antidepressivos tricíclicos e os Inibidores da MAO – os quais aumentam a disponibilidade de noradrenalina e serotonina na fenda sináptica –, e os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS), que potencializam a neurotransmissão serotoninérgica (GUIMARÃES, 1999). Porém, como a base neurobiológica desse transtorno é complexa, existem diversas limitações no seu tratamento, como a latência para o início do efeito terapêutico ou a falha na remissão dos sintomas, além de recaída e efeitos adversos (LEVINSTEIN; SAMUELS, 2014). Dessa forma, diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de encontrar antidepressivos mais eficazes.

Dentre essas pesquisas, o CBD vem ganhando notoriedade. Já foi visto que, em modelos animais genéticos de depressão, o CBD diminui sintomas depressivos, como anedonia e desamparo, e que esse efeito tipo-antidepressivo depende dos níveis de serotonina presente no cérebro (ZANELATI *et al.*, 2010; SALES *et al.*, 2018; SHBIRO *et al.*, 2019). Em modelos animais de desespero comportamental induzido, o CBD também já se mostrou eficaz em produzir efeito tipo-antidepressivo (EL-ALFY *et al.*, 2010; SCHIAVON *et al.*, 2016). Além disso, existem indicativos de que o CBD induz plasticidade sináptica através da indução de sinaptogênese no córtex pré-frontal e do aumento dos níveis de BDNF na amígdala, hipocampo e

córtex pré-frontal (RÉUS *et al.*, 2011; SALES *et al.*, 2018), o que poderia contribuir para o efeito tipo-antidepressivo produzido por esse composto.

Apesar de diversos indícios pré-clínicos do efeito tipo-antidepressivo do CBD, evidências com relação ao seu efeito antidepressivo em humanos ainda são escassos, sendo necessário resultados mais eficazes desse composto, para garantir seu potencial uso clínico (CALAPAI *et al.*, 2019).

1.4 Transtorno Obsessivo-Compulsivo

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é uma outra condição psiquiátrica, caracterizada pela ocorrência de obsessões – pensamentos excessivos e recorrentes – e rituais compulsivos – comportamentos repetitivos – que geralmente ocorrem em um esforço para aliviar a ansiedade intensa causada pelas obsessões (CASAROTTO *et al.*, 2010; GOMES *et al.*, 2011). Acredita-se que a origem evolutiva desse transtorno esteja relacionada à defesa territorial e a hábitos de autolimpeza (GUIMARÃES, 1999). Apesar da sintomatologia do TOC guardar certa semelhança com a da ansiedade, ele não é mais considerado parte dos transtornos de ansiedade, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-5 (DSM-5).

A partir de uma pesquisa de dados feita nos Estados Unidos, é estimado que essa condição afeta cerca de 1,2% dos adultos por 12 meses e 2,3% ao longo da vida, sendo que, se não tratada inicialmente, ela se torna crônica. Esse distúrbio está associado a altas comorbidades e a um comprometimento social do indivíduo, impactando negativamente na saúde pública (HOLLANDER *et al.*, 1997; RUSCIO *et al.*, 2008).

A fisiopatologia do TOC não é inteiramente compreendida, mas há estudos que indicam a participação de um sistema serotoninérgico desregulado (BARR; GOODMAN; PRICE, 1993). Acredita-se que regiões cerebrais específicas também estejam envolvidas no desenvolvimento dessa condição. Estudos de neuroimagem mostram que há uma hiperativação glutamatérgica do circuito orbitofrontal-subcortical no cérebro de pacientes com TOC – circuito que, em situações normais, ajuda na modulação do movimento –, e que o tratamento com antidepressivo ou a terapia cognitivo-comportamental conseguem normalizar a atividade das estruturas envolvidas nesse circuito (SAXENA *et al.*, 1998; CARLSSON, 2000; CHAKRABARTY *et al.*, 2005). Além disso, o sistema endocanabinoide também parece estar envolvido na modulação do comportamento compulsivo, uma vez que a ativação dos receptores CB1 diminui os rituais compulsivos, vistos em modelos animais (GOMES *et al.*, 2011).

O tratamento de primeira escolha para esse distúrbio envolve os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), como Fluoxetina e Fluvoxamina, e os antidepressivos tricíclicos, como a Clomipramina. Estes são geralmente associados à psicoterapia cognitivo-comportamental (DEVEAUGH-GEISS, 1994). Agentes antilutamatérgicos estão ainda sob investigação, mas já foi visto que essas drogas podem ter certa eficácia no tratamento de pacientes com esse transtorno (PITTENGER; KRYSTAL; CORIC, 2006; MARINOVA; CHUANG; FINEBERG, 2017). Entretanto, dados na literatura mostram que a efetividade desses medicamentos é limitada – devido, por exemplo, à complexidade do TOC – e, portanto, pesquisas por novas terapias são necessárias (MATAIX-COLS; ROSARIO-CAMPOS; LECKMAN, 2005).

O CBD vem sendo testado como um possível tratamento futuro para diversos distúrbios psiquiátricos, e o TOC é um deles. Testes comportamentais em animais já demonstraram que o CBD produz efeito tipo-anticompulsivo (CASAROTTO *et al.*, 2010; DEIANA *et al.*, 2011), e que ele pode até reverter o comportamento compulsivo induzido pela droga psicoativa meta-clorofenilpiperazina (m-CPP) (NARDO *et al.*, 2013). Além disso, evidências indicam que há alta expressão dos receptores canabinoides nas estruturas envolvidas no circuito orbitofrontal-subcortical (CASAROTTO; GOMES; GUIMARÃES, 2015), sugerindo um possível mecanismo de modulação pelo CBD.

No entanto, apesar do CBD estar se tornando uma abordagem farmacológica interessante, mais pesquisas são necessárias para avaliar a sua eficácia clínica no tratamento do TOC.

1.5 Esquizofrenia

Um outro distúrbio psiquiátrico crônico é a esquizofrenia, que afeta a capacidade de um indivíduo exercer atividades rotineiras e conviver efetivamente em sociedade. A sintomatologia desse transtorno é caracterizada por sintomas positivos – alucinações, delírios e agitação psicomotora –, negativos – perda de motivação, de interação social e pobreza de linguagem – e cognitivos – prejuízo na execução de tarefas, no intelecto, na memória e na atenção (GRAEFF; GUIMARÃES; ZUARDI, 1999; WEICKERT *et al.*, 2000; MCCUTCHEON; MARQUES; HOWES, 2020). Essa doença possui natureza poligênica e pode evoluir para a psicose, principalmente se o indivíduo for submetido a intenso estresse psicossocial, possuir altos níveis de ansiedade e menor tolerância ao estresse

(YUNG *et al.*, 2005; WALKER; MITTAL; TESSNER, 2008; RIPKE *et al.*, 2014; TROTMAN *et al.*, 2014).

De acordo com a *World Health Organization*, esse transtorno afeta cerca de 20 milhões de pessoas mundialmente, um fardo socioeconômico estimado em torno de 156 bilhões de dólares (CLOUTIER; AIGBOGUN; GUERIN, 2016; OMS, 2019). A esquizofrenia é associada a diversas comorbidades, o que aumenta o risco de mortalidade desses indivíduos quando comparado à população saudável. Além dessa condição interferir no desempenho educacional e ocupacional dessas pessoas, estas sofrem muita discriminação, estigma e violação dos seus direitos humanos (LAURSEN; NORDENTOFT; MORTENSEN, 2014; OMS, 2019).

Existem duas teorias baseadas em alterações neuroquímicas que se destacam na tentativa de explicar a fisiopatologia da esquizofrenia. A primeira é a dopaminérgica, a qual se refere tanto a uma possível diminuição na atividade da dopamina na via mesocortical – relacionado aos sintomas negativos e cognitivos – quanto a uma hiperativação da neurotransmissão dopaminérgica na via mesolímbica – referente aos sintomas positivos (DAVIS *et al.*, 1991). A segunda é a teoria glutamatérgica. Sabe-se que, em situações fisiológicas, na via mesocortical o glutamato tem o papel de aumentar a atividade dopaminérgica, e na via mesolímbica ele estimula interneurônios gabaérgicos (inibitórios), que, por sua vez, diminuem a atividade dos neurônios dopaminérgicos. Acredita-se que, na esquizofrenia, há uma hipofunção do receptor glutamatérgico NMDA nessas duas vias, culminando em uma diminuição da atividade da dopamina na via mesocortical e em um aumento dessa atividade na via mesolímbica (STAHL, 2007).

Atualmente, para o tratamento desse transtorno é feito o uso de antipsicóticos. Porém, esses medicamentos não curam a esquizofrenia e produzem efeitos adversos importantes. Dentre eles têm-se efeitos colaterais extrapiramidais e alterações endócrinas, causados pelo bloqueio dos receptores dopaminérgicos na via nigroestriatal e túbero-infundibular, respectivamente, induzidos principalmente por antipsicóticos típicos, como o Haloperidol (MOREIRA; GUIMARÃES, 2007). Além disso, estes não são eficazes no alívio dos sintomas negativos e, por isso, procura-se desenvolver uma nova classe de drogas. Os antipsicóticos atípicos, como a Clozapina e a Sulpirida, apresentam menor incidência de efeitos extrapiramidais e são mais efetivos no alívio de sintomas negativos. Entretanto, ainda tendem a produzir alguns efeitos adversos, sugerindo que novas terapias sejam necessárias para o tratamento dessa doença (GRAEFF; GUIMARÃES; ZUARDI, 1999).

Já foi observado, tanto na clínica, quanto em experimentos com animais, que o CBD possui potencial para atuar como antipsicótico, sem causar o aparecimento de efeitos adversos extrapiramidais (ZUARDI *et al.*, 1995; LONG; MALONE; TAYLOR, 2005; MOREIRA; GUIMARÃES, 2005; ZUARDI *et al.*, 2006; ZUARDI *et al.*, 2012; GOMES *et al.*, 2015; PEDRAZZI *et al.*, 2015; ELSAID; KLOIBER; FOLL, 2019). Em animais, já foi visto que o CBD, assim como o antipsicótico atípico Clozapina, promove ativação neural do núcleo *accumbens* e do córtex pré-frontal (GUIMARÃES, 2004).

Na clínica, em um ensaio no qual o CBD foi administrado como uma terapia adjuvante, ele conseguiu atenuar de forma significativa os sintomas positivos de pacientes com esquizofrenia, além de melhorar a severidade da doença. Houve

também uma tendência de melhora na performance cognitiva e no funcionamento geral desses pacientes (MCGUIRE *et al.*, 2018). Em outro ensaio, foi visto que o CBD é tão eficaz quanto o antipsicótico atípico Amissulprida no alívio de sintomas psicóticos, além de provocar menos efeitos adversos nos pacientes (LEWEKE *et al.*, 2012). Além disso, estudos de neuroimagem, sobre o efeito da administração aguda do CBD no funcionamento cerebral de pacientes com alto risco clínico para psicose, sugerem que este composto normaliza temporariamente a atividade aberrante de certas regiões cerebrais associadas a esse transtorno (BHATTACHARYYA *et al.*, 2018).

Apesar de estudos clínicos em larga escala ainda serem necessários para validar a eficácia do CBD, evidências indicam que ele é bem tolerado e seguro, sugerindo um potencial tratamento alternativo para a esquizofrenia (ZUARDI *et al.*, 2006).

1.6 O composto HU-502, um derivado fluorado do CBD

Apesar de existirem inúmeras evidências do mecanismo de ação do CBD em diversos alvos farmacológicos e do seu potencial terapêutico em várias patologias, uma limitação para o seu uso clínico é sua baixa biodisponibilidade, exigindo, por exemplo, doses diárias de até 1g no tratamento de pacientes com esquizofrenia (ZUARDI *et al.*, 1995).

Além disso, testes clínicos e pré-clínicos de ansiedade e esquizofrenia já evidenciaram que o CBD possui uma curva de dose-resposta em forma de U invertido (*U-shaped Dose-response Curve*), ou seja, o efeito do CBD é encontrado apenas em doses intermediárias, mas não em doses extremas. Isso demonstra o

intervalo estreito da janela terapêutica do CBD, limitando sua administração no contexto clínico (GUIMARÃES *et al.*, 1990; LEVIN *et al.*, 2014; ZUARDI *et al.*, 2017; LINARES *et al.*, 2019).

Em uma tentativa de superar estas dificuldades, recentemente o grupo do Prof. Raphael Mechoulam, da *Hebrew University* de Jerusalém, Israel, vem realizando modificações químicas na molécula do CBD na tentativa de aumentar sua biodisponibilidade, potência e eficácia. Dentre essas modificações, tem-se a adição de um átomo de flúor. A presença do flúor eleva a estabilidade metabólica dos compostos ao torná-los mais resistentes ao metabolismo das enzimas do citocromo P450, proporcionando uma melhora na biodisponibilidade e, conseqüentemente, na atividade e eficácia dessas moléculas. A adição desse átomo também pode tornar os compostos mais lipofílicos – facilitando a permeabilidade pelas membranas celulares –, além de aumentar a afinidade pelos seus respectivos sítios de ligações (PARK; KITTERINGHAM; O'NEILL, 2001; BREUER *et al.*, 2016).

Já foi demonstrado que um derivado fluorado do CBD, o HUF-101, tem efeito em doses menores que o CBD em diferentes modelos de dor aguda (SILVA *et al.*, 2017), além de ser efetivo em alguns modelos de ansiedade, depressão, esquizofrenia e compulsão (BREUER *et al.*, 2016). Um outro composto análogo fluorado do CBD, também sintetizado pelo professor Mechoulam, é o HU-502, representado na Figura 2.

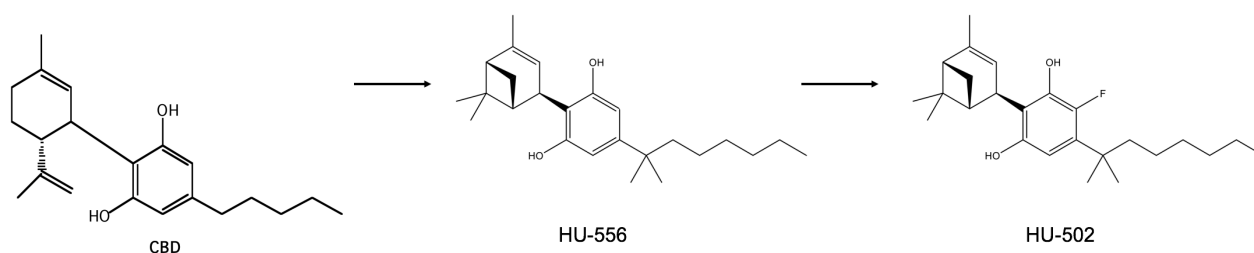


Figura 2: Representação esquemática da síntese do HU-502, um derivado fluorado do canabidiol. O HU-502 foi sintetizado a partir da molécula de CBD pelo grupo do professor Raphael Mechoulam, em *Hebrew University of Jerusalem*.

De acordo com o que foi abordado, o presente trabalho teve como objetivo testar o HU-502 em modelos animais sensíveis a drogas ansiolíticas, antidepressivas, antipsicóticas e anticomulsivas. Também foi avaliada a presença de efeitos similares aos produzidos pelo THC. Para isso, os animais foram testados na chamada Tétrade Canabinoide, conjunto de alterações comportamentais (hipolocomoção, catalepsia, hipotermia e antinocicepção), produzido por drogas agonistas dos receptores CB1. O próximo passo será investigar se os efeitos do HU-502 dependem da facilitação da neurotransmissão mediada por receptores CB1 ou CB2.

2. HIPÓTESE

O tratamento agudo com HU-502, um análogo fluorado do CBD, em modelos animais, promoveria efeitos ansiolíticos, antidepressivos, anticomulsivos e antipsicóticos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar o efeito do HU-502 em modelos animais sensíveis a drogas ansiolíticas, antidepressivas, antipsicóticas e anticomulsivas.

3.2. Objetivos Específicos

- Avaliar os efeitos de diferentes doses de HU-502 administradas intraperitonealmente, em modelos animais sensíveis a drogas com propriedades ansiolíticas, antidepressivas, antipsicóticas e anticomulsivas.
- Avaliar se as modificações químicas presentes na molécula do HU-502 podem induzir a tétrede canabinoide, um efeito comum a agonistas CB1.

4. METODOLOGIA

4.1. Animais

Para a realização dos procedimentos experimentais foram utilizados camundongos suíços (*Swiss*) machos, com 6 semanas de idade, provenientes do Biotério Central da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP) – com exceção de dois testes experimentais nos quais foram usados camundongos C57BL/6 machos, com 6 semanas de idade. Os animais permaneceram no biotério do departamento, em gaiolas micro-isoladas, com água e ração *ad libitum* e sob condições laboratoriais padrões. O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais em Experimentação da Faculdade de

Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, registrado com o número 099/2019.

4.2 Drogas

- HU-502 (sintetizados pelo grupo do Prof. Raphael Mechoulam, Hebrew University, Jerusalém, Israel) utilizado na dose de 0,3, 1 e 3 mg/kg (doses baseadas em estudo piloto preliminar). Veículo: 2% Tween 80, 1% DMSO e salina.
- Anfetamina (Pervitin®, Brasil) utilizada na dose de 5 mg/kg (Moreira e Guimarães, 2005). Veículo: salina.
- WIN55,212-2 (agonista do receptor CB1/CB2; Tocris, USA) utilizado na dose de 5 mg/kg (Silva *et al.*, 2017). Veículo: 2% Tween 80 e salina.

4.3 Procedimentos experimentais

4.3.1 Administração das drogas

Para avaliação dos possíveis efeitos tipo-ansiolíticos e tipo-antidepressivos do HU-502 os animais receberam injeções intraperitoneais (i.p.) dos compostos e 30 min depois foram submetidos ao teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE). Após cinco minutos, tempo de duração do teste do LCE, eles foram submetidos ao Teste do Nado Forçado (FST).

O teste de *Marble Burying* (MBT) também foi realizado 30 min após a injeção (i.p.) do HU-502, em um grupo independente de animais, para avaliação de propriedades tipo-anticompulsivas.

Já para analisar o possível efeito tipo-antipsicótico do análogo do CBD HU-502, foi avaliado se este composto seria capaz de atenuar o prejuízo no teste de Inibição pelo Pré-pulso (PPI) e a Hiperlocomção induzidos pela anfetamina. Em ambos, foram administradas duas injeções com um intervalo de 20 min entre elas. A primeira injeção (i.p.) consistiu na administração de veículo ou HU-502 nas diferentes doses citadas acima. Vinte minutos depois, a segunda injeção de veículo ou anfetamina foi administrada, formando os grupos (Veí + Veí; Veí + Anf; HU-502 + Anf; HU-502 + Veí). Após 10 min da segunda injeção, os animais foram submetidos ou ao teste de Inibição pelo Pré-pulso (PPI) ou à Hiperlocomção em um campo aberto.

4.3.2. Teste Labirinto em Cruz Elevado (LCE)

O LCE consiste em um aparato composto por dois braços abertos opostos (30 x 5 cm) sem paredes laterais, perpendiculares a dois braços cercados por paredes (30 x 5 x 15 cm), apresentando uma plataforma central comum a todos os braços (5 x 5 cm). O aparato é elevado a 50 cm do solo e possui uma borda de acrílico (1 cm) nos braços abertos para impedir a queda do animal. Os camundongos foram colocados no centro do LCE com a cabeça virada para o braço fechado, podendo explorar livremente o LCE durante 5 min. Os testes foram filmados por uma câmera posicionada na parte superior da sala de comportamento, utilizando o software Any-Maze® (Stoelting) para localizar o animal no LCE e calcular o número de entradas nos braços abertos e fechados, bem como o tempo de permanência nestas regiões (CAMPOS *et al.*, 2013).

O LCE é um modelo experimental preditivo para drogas ansiolíticas. O braço aberto do aparato simboliza um ambiente aversivo, enquanto o braço fechado não. Esse teste representa um conflito para o animal, que tende a explorar um novo ambiente ao qual foi exposto, mas ao mesmo tempo tem aversão de fazê-lo, por aversão a lugares elevados e iluminados. Dessa forma, drogas com propriedades ansiolíticas tendem a aumentar a exploração dos braços abertos do LCE (KOMADA, TAKAO E MIYAKAWA, 2008).

4.3.3. *Teste do Nado Forçado (FST)*

Imediatamente após o LCE, os camundongos foram colocados individualmente em cilindros de vidro (17 cm de diâmetro e 25 cm de altura) contendo água até 10 cm de altura e mantida a 23-25 °C, onde permaneceram por 6 minutos, sendo que, nos 4 últimos minutos, o tempo em que se mantiveram imóveis (realizando apenas pequenos movimentos para auxiliar na flutuação) foi registrado. A água foi trocada entre cada animal (ZANELATI *et al.*, 2010). Todos os testes foram gravados e o tempo de imobilidade avaliado.

O nado forçado é um teste preditivo para avaliar possíveis drogas antidepressivas. Nesse experimento, um "desespero comportamental" seria induzido no animal, e sua resposta de imobilidade representaria a "desistência de sair de uma situação aversiva", refletindo a perda de esperança a uma situação estressante vista em pacientes depressivos. Embora esta interpretação é pouco aceita atualmente, o modelo é muito empregado na detecção de possíveis propriedades tipo-antidepressivas em roedores. Um potencial antidepressivo, então,

tenderia a diminuir o tempo de imobilidade do animal quando submetido a essa situação aversiva (CAN *et al.*, 2011).

4.3.4. *Teste de Marble burying (MBT)*

Grupos independentes de animais foram submetidos ao MBT. Para realizar esse teste, 25 esferas de vidro verde claro foram uniformemente espaçadas em uma caixa quadrada (38 x 32 x 28 cm) coberta por uma camada de 5 cm de serragem. Primeiramente, os animais foram pré-expostos à caixa, por 5 min, sem as esferas, para se ambientarem. Após trinta minutos do tratamento, os animais foram novamente colocados no centro da caixa, agora contendo as esferas, onde permaneceram por trinta minutos. Ao final, o número de esferas de vidro enterradas foi registrado – o que estaria relacionado a um comportamento tipo-compulsivo – seguindo os critérios para esferas enterrada propostos por Njung'e e Handley (NJUNG'E; HANDLEY, 1991), ou seja, pelo menos dois terços da esfera de vidro precisam estar sob a serragem.

4.3.5. *Teste de Inibição pelo Pré-pulso (PPI)*

A inibição pelo pré-pulso é um mecanismo presente no filtro sensório-motor nos humanos, no qual o seu comprometimento é um sintoma característico em muitas doenças psiquiátricas, como a esquizofrenia. Esse filtro é importante para ignorar estímulos sensoriais irrelevantes, evitando, assim, uma sobrecarga de informações. Prejuízos no PPI podem ser induzidos experimentalmente, por exemplo, pela administração de antagonistas glutamatérgicos, como o MK-801, ou

de drogas que facilitam a neurotransmissão monoaminérgica, como a Anfetamina (LONG; MALONE; TAYLOR, 2005; KHELLA; SHORT.; MALONE; 2014; PEDRAZZI *et al.*, 2015). Dessa forma, tal prejuízo pode ser investigado em diferentes espécies. No teste do PPI, um estímulo mais intenso (pulso) – que desencadeia uma resposta de sobressalto – é atenuado por uma pré-estimulação acústica de menor intensidade (pré-pulso). Como o filtro está comprometido em pacientes com esquizofrenia, drogas com potencial propriedade antipsicótica tendem a reverter esse prejuízo no filtro sensorio-motor (TAKAHASHI *et al.*, 2011).

O experimento de inibição pelo pré-pulso foi realizado em grupos independentes de animais. O teste foi realizado simultaneamente em dois sistemas idênticos de resposta ao sobressalto (Med Associates, EUA). A primeira etapa representa um período de aclimação. Um sinal acústico contínuo forneceu um nível de ruído branco de fundo constante (65 dB \pm 1). O pulso consiste em uma explosão de ruído branco de 105 dB com um aumento/decaimento de 5 ms e duração de 20 ms. O pré-pulso compreende tons puros de 7000 Hz, duração de 10 ms, com intensidade ajustada em 80, 85 e 90 dB. As configurações foram calibradas diariamente para garantir sensibilidade igual ao longo dos experimentos. A calibração foi realizada ajustando o ganho no amplificador de células de carga para 150 unidades arbitrárias (AU) a um peso padrão apropriado para 40 g de ratos. Os limites da célula de carga foram -2047 a +2047 AU. Trinta minutos após a injeção do HU-502 (0,3, 1 e 3 mg/kg), os camundongos receberam uma injeção intraperitoneal de anfetamina (5 mg/kg) ou veículo e, 20 min depois, foram submetidos ao teste de PPI. Após um período de 5 min de aclimação, no qual o animal não escutou nenhum estímulo, exceto o ruído de fundo de 65 dB, os

camundongos foram apresentados com uma série de 10 estímulos (somente pulso). Os primeiros 10 testes de pulso permitem a habituação dentro da sessão ao estímulo de sobressalto e não são considerados para a análise estatística do PPI. O teste consistiu em 64 ensaios pseudoaleatórios divididos em oito grupos diferentes apresentados com um intervalo inter-estímulo de 30 s, consistindo apenas de pulso (105 dB), pré-pulso isolado (80, 85 ou 90 dB), pré-pulso + pulso com intervalo de 100 ms entre pré-pulso e pulso, e nenhum estímulo apresentado (GOMES *et al.*, 2015; PEDRAZZI *et al.*, 2015). O estímulo de pré-pulso não desencadeou uma resposta de sobressalto acústica. A resposta média de sobressalto acústico aos testes de pulso (P) e cada ensaio de pré-pulso + pulso (PP + P) foi registrado para cada animal. O PPI foi calculado expressando-se a amplitude de sobressalto pré-pulso + pulso em percentual de redução da amplitude de sobressalto sem pulso, de acordo com a seguinte fórmula: $\%PPI = 100 - [100 \times (PP + P/P)]$. Essa transformação reduz a variabilidade estatística atribuível a diferenças entre animais e é uma medida direta do PPI (GOMES *et al.*, 2015; PEDRAZZI *et al.*, 2015).

4.3.6. *Teste de hiperlocomoção induzida por anfetamina*

A administração de anfetamina, uma droga que aumenta as monoaminas na fenda sináptica por interferir no mecanismo de sua recaptação (invertendo a bomba de recaptação), aumenta a atividade locomotora de animais (HEAL *et al.*, 2013). A hiperlocomoção induzida pela anfetamina é geralmente associada à agitação psicomotora vista em pacientes com esquizofrenia (SILVA, 2006). A prevenção desse fenômeno pode ser utilizada como sugestivo de um efeito tipo-antipsicótico (MARCHESE *et al.*, 2009; HEAL *et al.*, 2013).

A resposta locomotora à anfetamina foi avaliada em uma arena circular de acrílico (40 cm de diâmetro e 40 cm de altura). Os animais foram tratados com uma primeira injeção (i.p.) de veículo ou HU-502 (3 mg/kg – menor dose efetiva no teste do PPI), e vinte minutos depois com a segunda injeção de veículo ou anfetamina (5 mg/kg). Após 10 min da segunda injeção os animais foram submetidos à arena por 20 minutos e a distância total percorrida pelo animal neste período foi registrada com o auxílio do software Any-Maze®.

4.3.7 Tétrade canabinoide

Para avaliar a presença de propriedades tipo-THC, os animais receberam injeções (i.p.) de HU-502 na dose efetiva de 3 mg/kg. Grupos independentes de animais foram tratados com as drogas em uma dose mais de 3 vezes maior que a dose efetiva (10 mg/kg). Os efeitos do HU-502 foram comparados com aqueles induzidos pelo agonista dos receptores CB1/CB2 WIN55,212-2 (5 mg/kg). Abaixo está a descrição dos métodos empregados para avaliação da tétrade canabinoide.

4.3.7.1 Catalepsia

Para este experimento foi utilizada uma barra de vidro fixa a uma altura de 4 centímetros da superfície. Trinta minutos após a injeção, os animais foram posicionados no aparelho de modo que as patas dianteiras ficassem sobre a barra, em uma postura pouco usual. O tempo que ambas as patas permaneceram sobre o aparelho foi registrado, sendo o tempo máximo de permanência de 300s (GOMES *et al.*, 2013).

4.3.7.2 Medida de temperatura da cauda

A temperatura da cauda dos animais foi medida imediatamente antes e 35 min após a administração da droga ou veículo utilizando uma câmera térmica (*Thermal Imager IRI4010, Infrared Integrated Systems, UK*) colocada a uma distância de 50 cm do animal. Para a análise das imagens, as medidas foram realizadas em 5 pontos diferentes da cauda e uma média destes pontos foi calculada.

4.3.7.3 Atividade locomotora

Para avaliar possíveis efeitos motores das drogas, trinta e seis minutos após a injeção, a atividade locomotora de cada animal foi avaliada individualmente em uma arena circular de acrílico (campo aberto; 40 cm de diâmetro com paredes de 40 cm de altura), através do registro da distância total percorrida durante 10 min, que foi determinada com o auxílio do programa Any-Maze® (Stoelting). Este software detecta a posição do animal na arena e calcula a distância percorrida.

4.3.7.4 Atividade antinociceptiva

Os animais foram colocados em um cilindro de acrílico de 10 cm de diâmetro sobre uma placa quente mantida a 56°C. Inicialmente, foi medida a latência basal para que eles lambessem as patas ou pulassem. Os animais foram imediatamente retirados do aparato assim que apresentaram esses comportamentos. Após a medida basal, os animais receberam injeções (i.p.) das drogas e as latências foram medidas novamente 46 min após o tratamento. O tempo máximo de permanência sobre a placa quente em cada medida foi de 30 s (KINSEY *et al.*, 2011).

4.4. Análise estatística

Os dados foram analisados pela ANOVA de uma ou duas vias – seguida de teste *post-hoc* de Dunnett ou S-N-K –, ou pelo teste não-paramétrico de Wilcoxon. Os grupos experimentais foram compostos de 5-12 animais, baseados em estudos prévios utilizando os mesmos métodos (MOREIRA E GUIMARÃES, 2005; ZANELATI *et al.*, 2010; ISSY *et al.*, 2009; KINSEY *et al.*, 2011, SILVA *et al.*, 2017).

5. RESULTADOS

5.1 Experimento 1: Avaliação do efeito do HU-502 no Teste Labirinto em Cruz Elevado (LCE)

5.1.1 Teste feito com camundongos Swiss

O HU-502 nas doses de 0,3, 1 e 3 mg/kg não alterou a porcentagem de tempo (Figura 3A; $F_{3,44} = 0,32$; $p = 0,80$; ANOVA de uma via) nem de entradas nos braços abertos do LCE (Figura 3B; $F_{3,43} = 0,03$; $p = 0,99$; ANOVA de uma via). Isso indica que, nessas doses, o HU-502 não produziu um efeito tipo-ansiolítico. Também podemos observar que não houve efeito no número de entradas nos braços fechados (Figura 3C; $F_{3,44} = 0,30$; $p = 0,82$; ANOVA de uma via). Tal parâmetro é utilizado para demonstrar possíveis efeitos na locomoção do animal (KOMADA; TAKAO; MIYAKAWA, 2008).

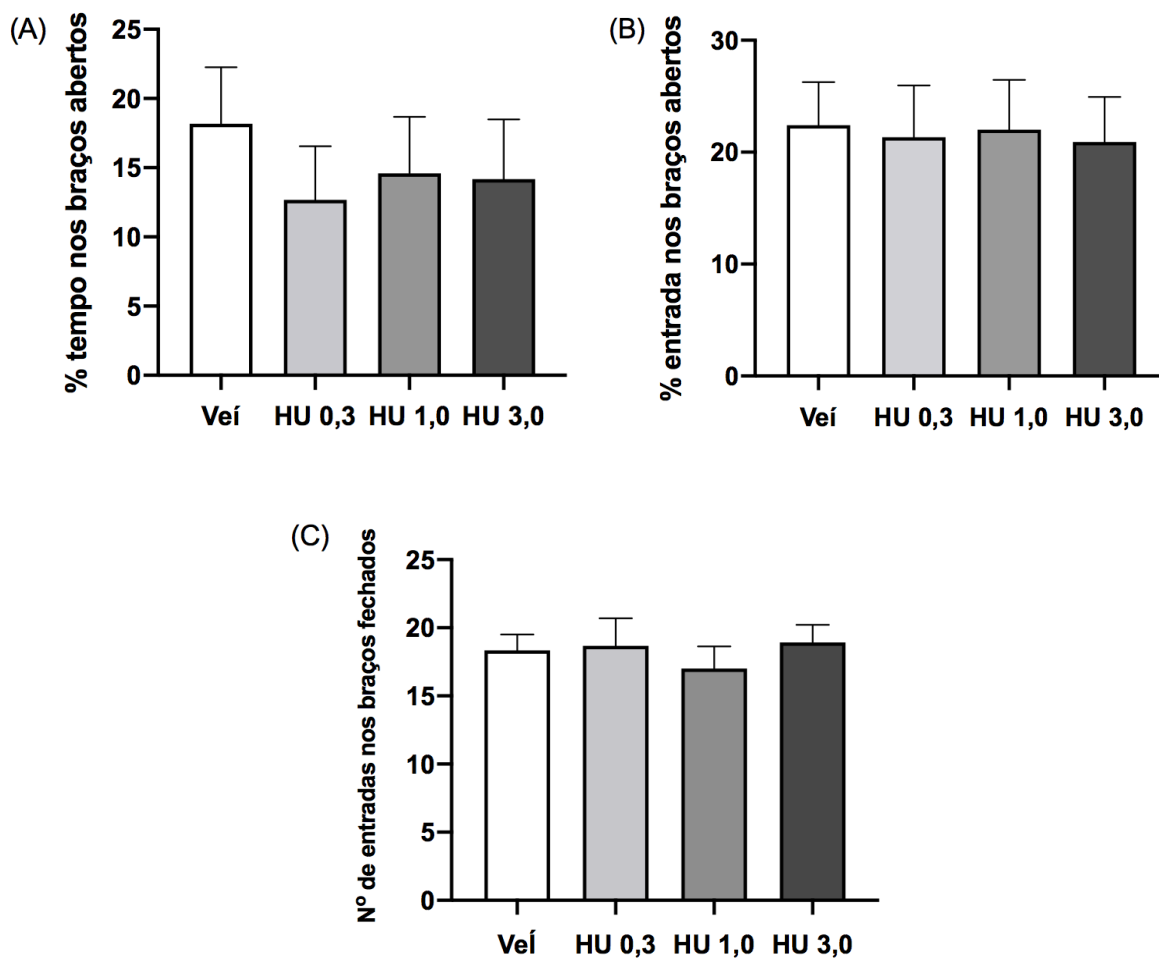


Figura 3: Tratamento agudo com HU-502 não modifica a resposta comportamental no teste do Labirinto em Cruz Elevado em camundongos Swiss. O tratamento com HU-502 (0,3, 1 e 3 mg/kg; n = 12/grupo) foi realizado e 30 min depois os animais foram submetidos ao teste. A porcentagem de tempo (A) e de entradas nos braços abertos (B) e o número de entradas nos braços fechados (C) foram calculados. Dados representam a média \pm EPM.

5.1.2 Teste feito com camundongos C57BL/6

Assim como no teste anterior, o HU-502 nas doses de 0,3, 1 e 3 mg/kg não alterou a porcentagem de tempo (Figura 4A; $F_{3,44} = 1,73$; $p = 0,17$; ANOVA de uma via) nem o número de entradas nos braços abertos do LCE (Figura 4B; $F_{3,44} = 1,22$; $p = 0,31$; ANOVA de uma via). Isso indica que, nessas doses, o HU-502 não

produziu efeito tipo-ansiolítico. Também não foi observada diferença no número de entrada dos braços fechados (Figura 4C; $F_{3,44} = 1,33$; $p = 0,27$; ANOVA de uma via).

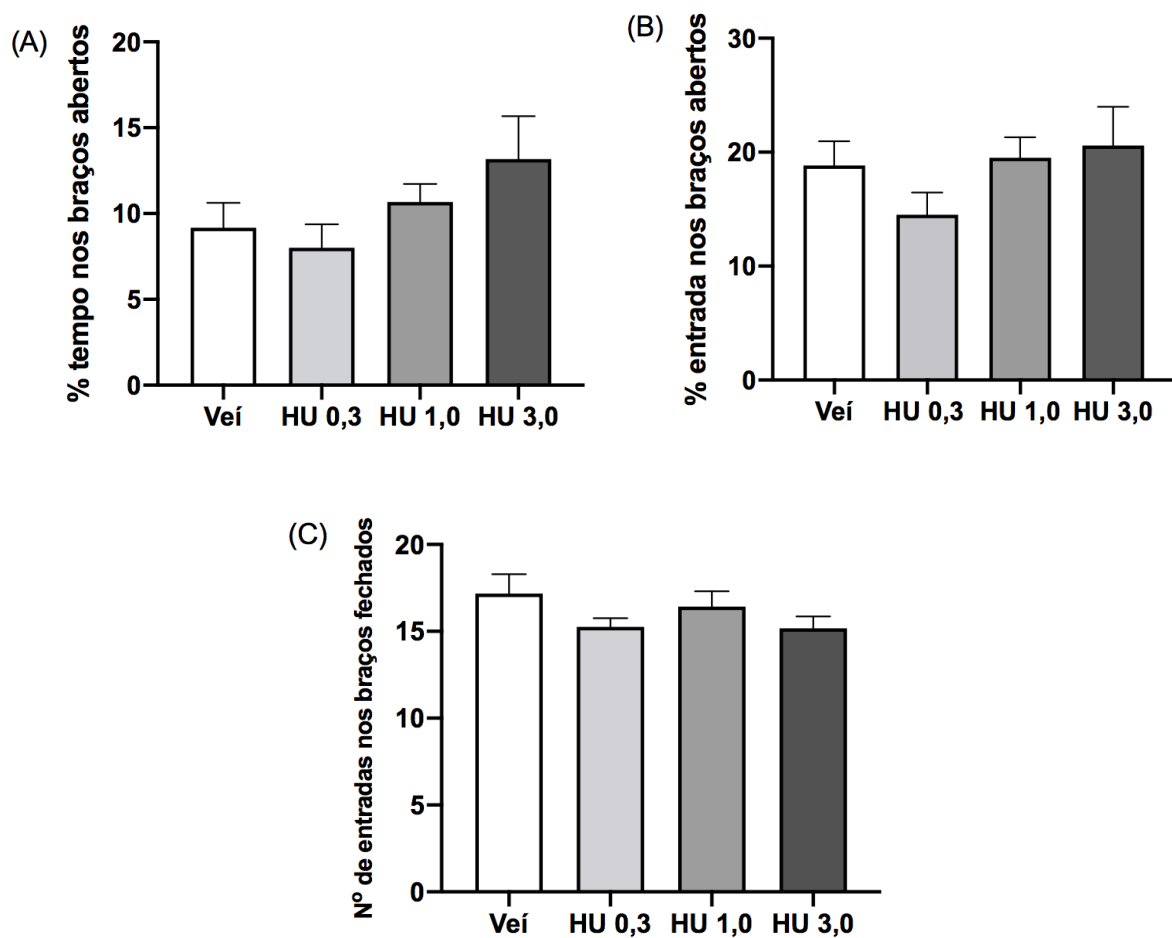


Figura 4: Tratamento agudo com HU-502 não modifica a resposta comportamental no teste do Labirinto em Cruz Elevado, em camundongos C57BL/6. O tratamento com HU-502 (0,3, 1 e 3 mg/kg; $n = 12/\text{grupo}$) foi realizado e 30 min depois os animais foram submetidos ao teste. A porcentagem de tempo (A) e de entradas nos braços abertos (B) e o número de entradas nos braços fechados (C) foram medidos. Dados representam a média \pm EPM.

5.2 Experimento 2: Avaliação do efeito do HU-502 no Teste do Nado Forçado (FST)

5.2.1 Teste feito com animais Swiss

O HU-502 promoveu um aumento da imobilidade na dose de 0,3 mg/kg. Entretanto, tal alteração não resultou em diferença significativa ($p > 0,05$). Nas doses de 1 e 3 mg/kg, o HU-502 não alterou a imobilidade (Figura 5; $F_{3,44} = 2,22$; $p = 0,09$; ANOVA de uma via). Esses resultados indicam que, nas doses testadas, o HU-502 não produziu efeito tipo-antidepressivo.

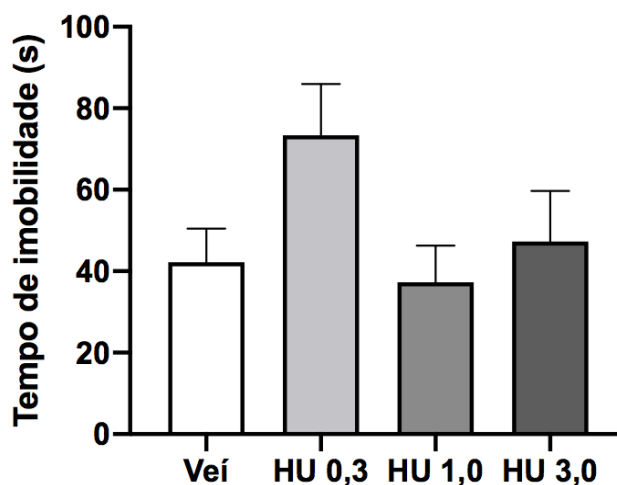


Figura 5: Tratamento agudo com HU-502 não modifica a resposta comportamental no Teste do Nado Forçado, em camundongos Swiss. O tratamento com HU-502 (0,3, 1 e 3 mg/kg; $n = 12$ /grupo) foi realizado, 30 minutos depois os animais foram submetidos ao LCE e, logo em seguida, foi feito o FST. Dados representam a média \pm EPM.

5.2.2. Teste feito com animais C57BL/6

O HU-502 nas doses de 0,3, 1 e 3 mg/kg não alterou a imobilidade dos animais (Figura 6; $F_{3,44} = 0,65$; $p = 0,58$; ANOVA de uma via). Isso sugere, novamente, a ausência de um efeito tipo-antidepressivo do HU-502, nas doses testadas.

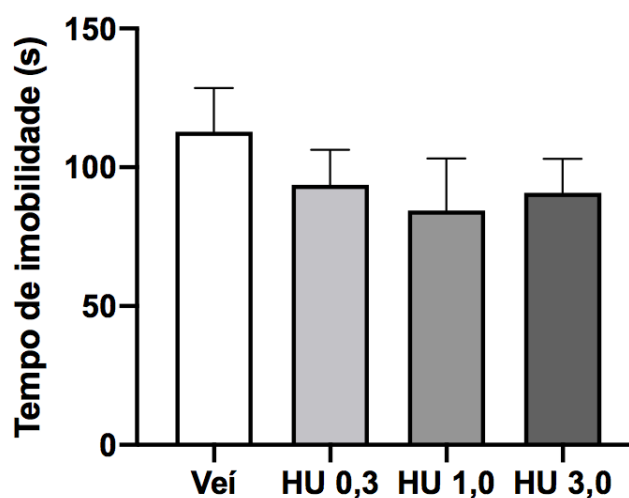


Figura 6: Tratamento agudo com HU-502 não modifica a resposta comportamental no Teste do Nado Forçado, em camundongos C57BL/6. O tratamento com HU-502 (0,3, 1 e 3 mg/kg; $n = 12$ /grupo) foi realizado, 30 minutos depois os animais foram submetidos ao LCE e, logo em seguida, foi feito o FST. Dados representam a média \pm EPM; pelo teste ANOVA de uma via.

5.3 Experimento 3: Avaliação do efeito do HU-502 no teste de Marble Burying (MBT)

O HU-502 nas doses de 0,3, 1 e 3 mg/kg não alterou o número de esferas enterradas (Figura 7; $F_{4,40} = 0,39$; $p = 0,81$; ANOVA de uma via). Isso indica que, nas doses testadas, esse composto não apresentou um efeito tipo-anticompulsivo.

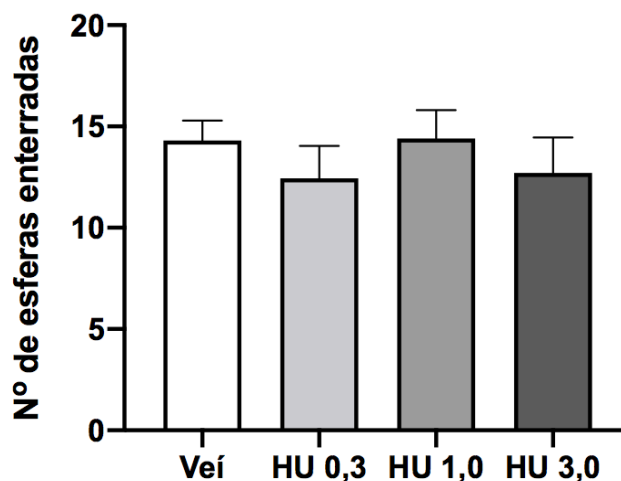


Figura 7: Tratamento agudo com HU-502 não modifica a resposta comportamental no teste de Marble Burying. O tratamento com HU-502 (0,3, 1 e 3 mg/kg; n = 6-10/grupo) foi realizado e 30min depois os animais foram submetidos ao teste. Dados representam a média \pm EPM.

5.4 Avaliação do efeito do HU-502 no Teste de Inibição pelo Pré-pulso (PPI)

A anfetamina promoveu um prejuízo no PPI nas diferentes intensidades – uma alteração similar àquela observada em pacientes com esquizofrenia (TAKAHASHI *et al.*, 2011). A ANOVA de um fator seguido do teste *post-hoc* S-N-K indicou que o HU-502 atenua esse prejuízo no filtro sensório-motor, na dose de 1 e 3 mg/kg, com pré-pulso nas intensidades de 80 dB (Figura 8A; $F_{5,40} = 3,14$; $p > 0,05$) e 85 dB ($F_{5,40} = 5,81$; $p > 0,05$), e na dose de 3 mg/kg com pré-pulso na intensidade de 90 dB ($F_{5,40} = 4,21$; $p > 0,05$), um efeito sugestivo de propriedade tipo-antipsicótica. Além disso, foi realizado um grupo HU-502 (3 mg/kg) + Veículo para mostrar que somente a droga não é capaz de prejudicar a inibição pelo pré-pulso.

A resposta de sobressalto também foi analisada, de modo a avaliar se o tratamento induziu algum prejuízo motor que, por consequência, refletiu na

atenuação do prejuízo no filtro sensório-motor (GOMES *et al.*, 2015). A ANOVA de uma via seguida do teste *post-hoc* S-N-K demonstra que o HU-502 em nenhuma das doses alterou a resposta de sobressalto, diferentemente da anfetamina, que aumentou essa resposta (Figura 8B; $F_{5,40} = 3,046$; $p < 0,05$). Como a anfetamina causa um aumento da saliência de estímulo (VEZINA, 2004), seria esperado uma resposta de sobressalto mais intensificada.

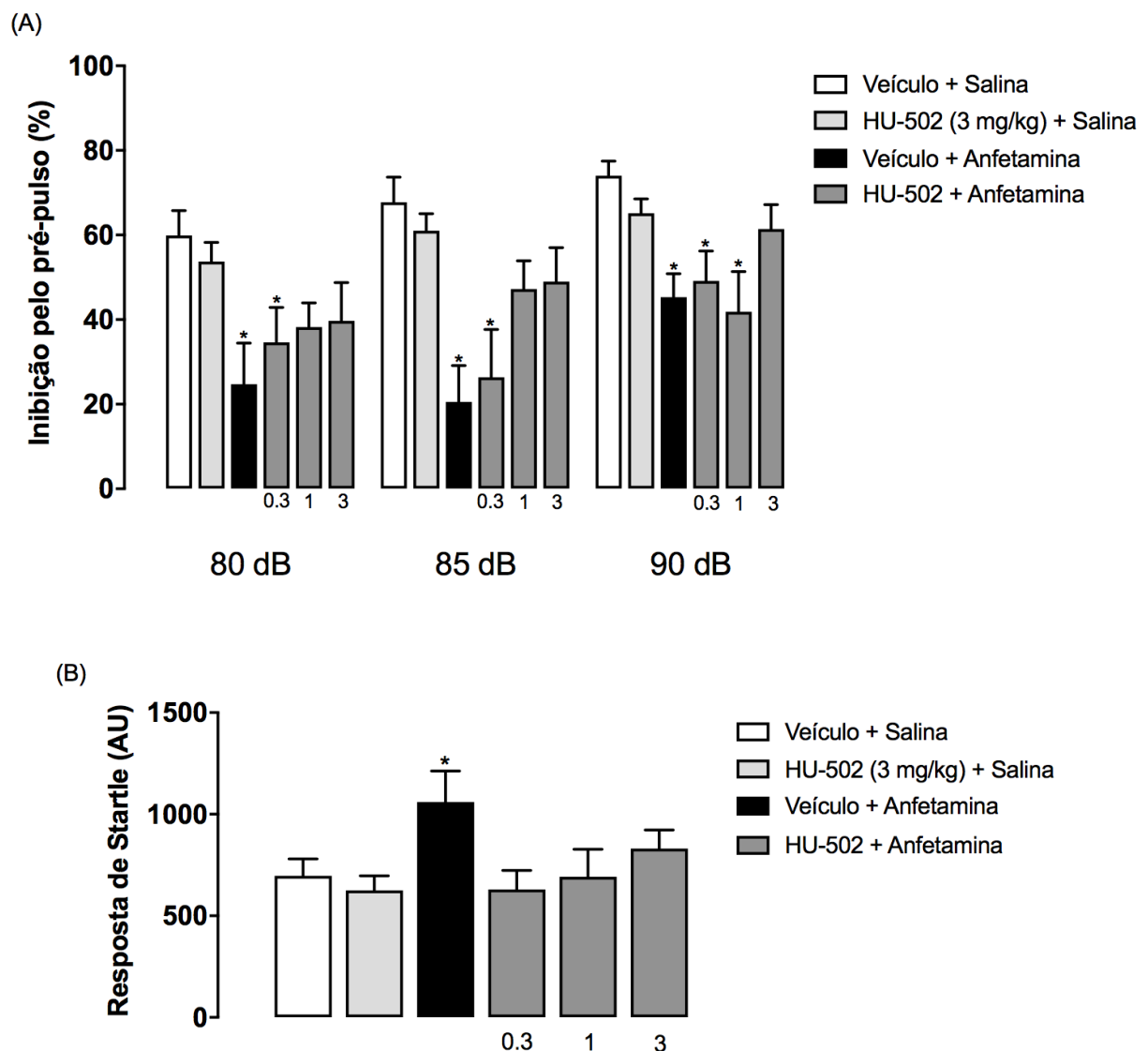


Figura 8: Tratamento agudo com HU-502 atenua o prejuízo e não altera a resposta de sobressalto no Teste de Inibição pelo Pré-Pulso (PPI). (A) A primeira injeção consistiu na administração de veículo ou HU-502 (0,3, 1 e 3 mg/kg; $n = 8$ /grupo). Vinte minutos depois, a segunda

injeção de veículo ou anfetamina foi administrada. Após 10 min da segunda injeção, os animais foram submetidos ao teste de PPI. **(B)** O tratamento com HU-502 nas diferentes doses não alterou a resposta de Startle, enquanto a anfetamina aumentou essa resposta. Dados representam a média \pm EPM. * $p < 0,05$ em relação ao grupo veículo + salina. ANOVA de um fator seguido do teste *post-hoc* S-N-K.

5.5 Avaliação do efeito do HU-502 no Teste de Hiperlocomoção induzida por anfetamina

Como esperado, a anfetamina induziu hiperlocomoção. O HU-502, na dose de 3 mg/kg, atenuou esse efeito. A ANOVA de duas vias mostrou que houve efeito da primeira injeção (Figura 9; $F_{1,20} = 14$; $p < 0,05$), houve efeito da segunda injeção ($F_{1,20} = 74$; $p < 0,05$) e interação entre os fatores ($F_{1,20} = 14$; $p < 0,05$). Adicionalmente, o teste *post-hoc* S-N-K indicou diferença significativa entre o grupo Veículo + Salina e Veículo + Anfetamina ($p < 0,05$), indicando o aumento da atividade locomotora induzida pela anfetamina. Além disso, foi observada diferença entre os grupos Veículo + Anfetamina e HU-502 + Anfetamina, indicando que o HU-502 atenuou a hiperlocomoção induzida pela anfetamina ($p < 0,05$). Por si só, o HU-502 não alterou a atividade locomotora. Esses resultados sugerem que esse composto possui propriedades tipo-antipsicóticas.

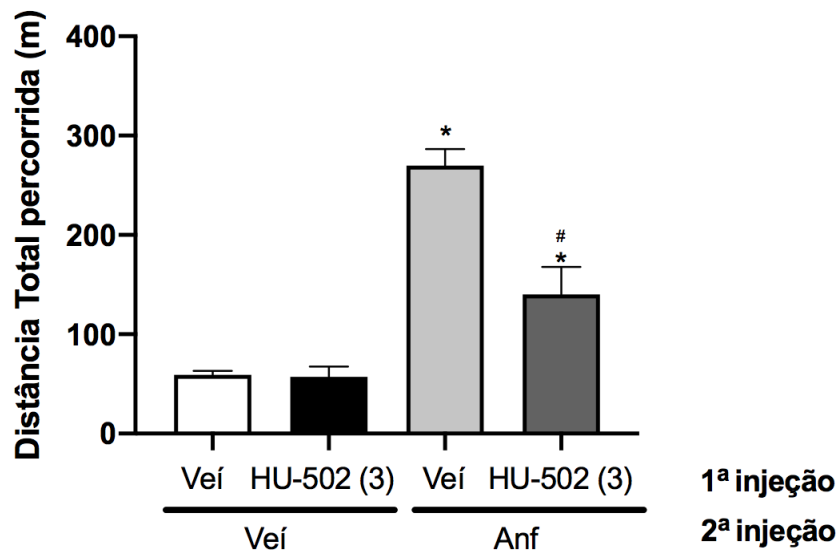


Figura 9: Tratamento agudo com HU-502 previne a hiperlocomoção induzida por anfetamina (5 mg/kg). A primeira injeção consistiu na administração de veículo ou HU-502 (3 mg/kg; n = 6/grupo). Vinte minutos depois, a segunda injeção de veículo ou anfetamina foi administrada. Após 10 min da segunda injeção, os animais foram submetidos à arena por 20 min. Dados representam a média \pm EPM. *p < 0.05 em relação ao grupo veículo + veículo e #p < 0.05 em relação ao veículo + anfetamina. ANOVA de dois fatores seguido do teste *post-hoc* S-N-K.

5.6 Tétrade canabinoide

O HU-502 tanto na dose efetiva (3 mg/kg), quanto em uma dose aproximadamente 3 vezes maior (10 mg/kg), não induziu a tétrade canabinóide. A ANOVA de uma via seguido do teste *post-hoc* de Dunnett mostrou que, após o tratamento com essa droga, não ocorreram efeitos significativos no teste de catalepsia (Figura 10; $F_{3,24} = 1075$; $p > 0,05$), no teste da atividade locomotora ($F_{3,24} = 12,89$; $p > 0,05$) e no teste da placa quente ($F_{3,24} = 21,58$; $p > 0,05$). O teste não-paramétrico de Wilcoxon mostrou que também não houve efeito significativo do tratamento na medida da temperatura da cauda ($Z = -2,023$; $p < 0,05$),

diferentemente do WIN55,212-2, que causou todas as alterações da tétrede canabinóide ($p < 0,05$).

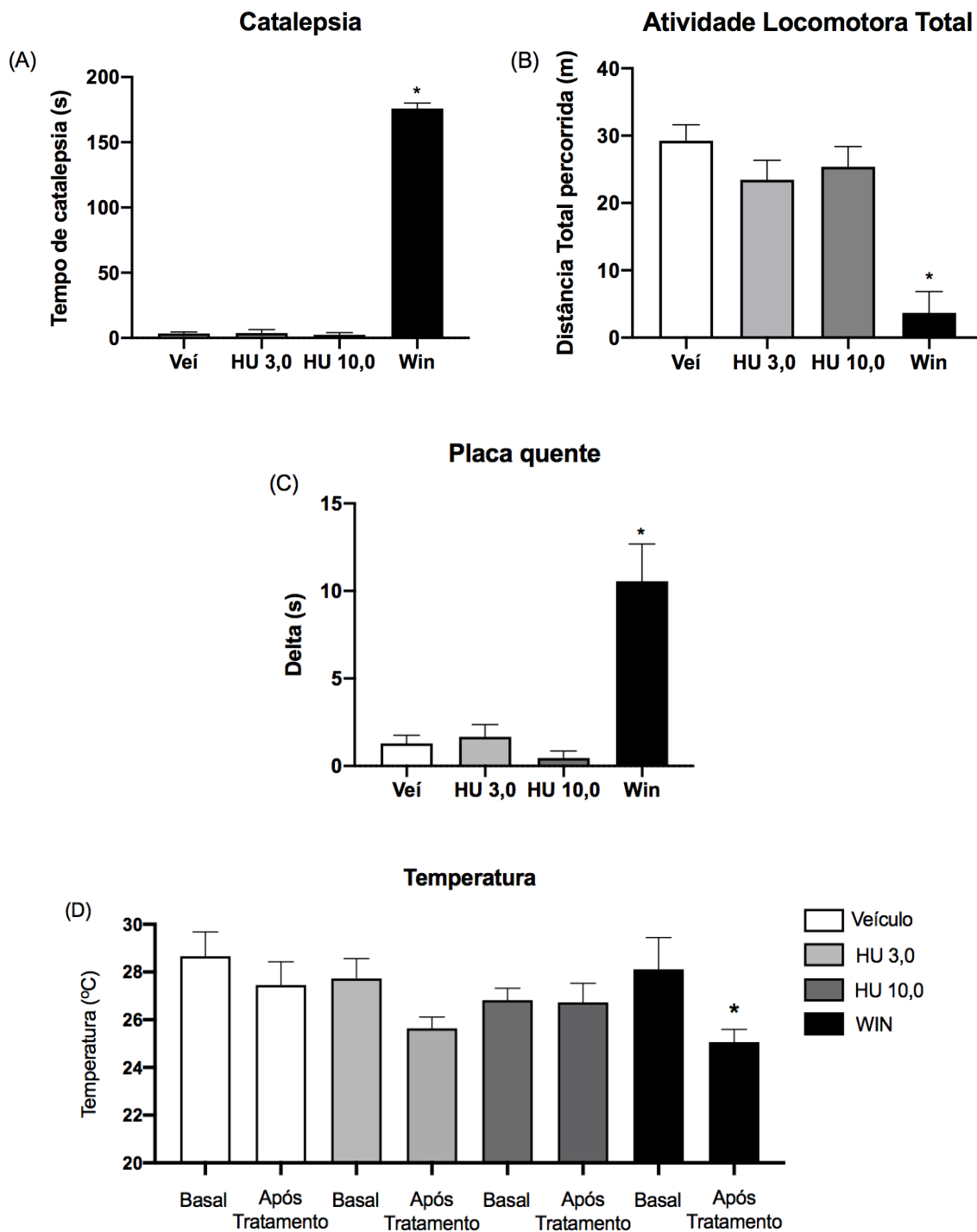


Figura 10: Tratamento agudo com HU-502 não induz a tétrede canabinóide. Os animais foram tratados com veículo, HU-502 (3 ou 10 mg/kg) ou WIN55,212-2 (5 mg/kg) e 30 min após iniciou-se a avaliação da tétrede ($n = 5-8$ /grupo). Dados representam a média \pm EPM; * $p < 0.05$ em relação ao

grupo veículo; (A), (B), (C) pelo teste ANOVA de uma via seguido do teste *post-hoc* de Dunnett; (D) pelo teste não-paramétrico de Wilcoxon.

6. DISCUSSÃO

O presente trabalho mostrou que o HU-502, nas doses de 0,3, 1 e 3 mg/kg, não aumentou o tempo e nem o número de entrada nos braços abertos dos animais *Swiss* submetidos ao LCE. Além disso, tal composto também não alterou a locomoção dos animais, observada pelo número de entradas nos braços fechados. Tais achados não corroboram com experimentos da literatura, nos quais o CBD e outros derivados desse composto foram efetivos no LCE (GUIMARÃES *et al.*, 1990; BREUER *et al.*, 2016; GOMES; RESSTEL; GUIMARÃES, 2011).

Dentre os possíveis mecanismos de ação para tal efeito do CBD, é de que esse composto promova o efeito ansiolítico via neurogênese hipocampal, por meio da facilitação da neurotransmissão endocanabinoide, levando à ativação dos receptores CB1 e CB2, em animais cronicamente estressados. O bloqueio dos receptores CB1 e CB2 previnem a ação ansiolítica do CBD, fortalecendo essa proposição (CAMPOS *et al.*, 2013; FOGAÇA *et al.*, 2018). Existem evidências também de que esse mecanismo dependa da neurotransmissão mediada pelos receptores 5-HT_{1A}, de modo que o pré-tratamento com o antagonista desses receptores bloqueia o efeito ansiolítico do CBD (RUSSO *et al.*, 2005; CAMPOS E GUIMARÃES, 2008; GOMES; RESSTEL; GUIMARÃES, 2011; FOGAÇA *et al.*, 2014; MARINHO *et al.*, 2015).

O HU-502 nas diferentes doses também falhou em reduzir o tempo de imobilidade no Nado Forçado. Paradoxalmente, é sugerido na literatura que tanto o

CBD, quanto seus compostos derivados, possuem efeitos tipo-antidepressivos nesse mesmo teste de desespero comportamental induzido (EL-ALFY *et al.*, 2010; BREUER *et al.*, 2016).

Apesar do mecanismo de ação antidepressivo do CBD não ser totalmente compreendido, acredita-se que há o envolvimento dos receptores CB1, já que diversas evidências indicam que os endocanabinoides estejam envolvidos na regulação do humor e na fisiopatologia de transtornos afetivos (GUIMARÃES *et al.*, 2014). Os receptores CB1 estão densamente localizados em regiões relacionadas ao controle do humor, e animais geneticamente modificados que não expressam esse receptor apresentam alterações comportamentais semelhantes a produzidas por estímulos depressivos (GUIMARÃES *et al.*, 2014). Existem também evidências que o CBD possa afetar muitos outros alvos farmacológicos fora do sistema endocanabinoide como, por exemplo, ser um agonista dos receptores de serotonina 5-HT_{1A} ou facilitar essa neurotransmissão (RUSSO *et al.*, 2005; ZANELATI *et al.*, 2010). Corroborando essas proposições, efeitos tipo-antidepressivos do CBD foram bloqueados pelo pré-tratamento com antagonistas dos receptores 5-HT_{1A} e CB1 (ZANELATI *et al.*, 2010; SARTIM; GUIMARÃES; JOCA, 2016).

O HU-502 falhou em apresentar um efeito ansiolítico e antidepressivo. Primeiramente, acreditamos que a ausência de efeito ansiolítico e antidepressivo poderia ser justificada pela linhagem de camundongo utilizada. Estudos comparativos sugerem que o tempo despendido nos braços abertos no LCE difere significativamente entre diferentes linhagens (RODGERS *et al.*, 1993; TRULLAS *et al.*, 1993). Dados da literatura também demonstram que, geralmente, a linhagem *Swiss* apresenta muito pouca ou quase nenhuma imobilidade diante de situações

controle, e que ela não seria adequada para o teste do nado forçado (CAN *et al.*, 2011). Diante dessa situação, em seguida foram feitos testes em animais C57BL/6, uma das linhagens de camundongos mais comumente utilizada nestes testes comportamentais.

Entretanto, independente da linhagem, o HU-502 nas diferentes doses não foi capaz de apresentar efeito ansiolítico ou antidepressivo significativo. A partir de uma análise mais detalhada, uma possível explicação da ausência do efeito pode estar relacionada aos animais veículos. Em todos esses experimentos, o tempo nos braços abertos e o número de entradas dos animais veículos geralmente são valores menores, assim como o tempo de imobilidade é normalmente maior, quando baseados em trabalhos obtidos como referência para esse projeto (EL-ALFY *et al.*, 2010; BREUER *et al.*, 2016; SALES *et al.*, 2018). Com o valor desses parâmetros diferente do que é normalmente proposto, o efeito ansiolítico e antidepressivo não puderam ser observados. Entretanto, outros experimentos com diferentes modelos preditivos poderiam ser realizados para confirmar a ausência de efeito do HU-502 como ansiolítico e antidepressivo. Uma outra alternativa seria aumentar a dose do HU-502 para doses semelhantes às efetivas do CBD e observar se há efeito ou não.

O HU-502 também não apresentou efeito tipo-anticompulsivo. Nenhuma das doses foi capaz de reduzir o número de esferas enterradas, diferente do que já foi observado com o CBD e outros derivados (CASAROTTO *et al.*, 2010; BREUER *et al.*, 2016). Uma possibilidade, novamente, seria aumentar a dose do HU-502 – para uma dose similar à efetiva do CBD – e observar se há presença ou não de um efeito tipo-anticompulsivo.

Para investigar o possível efeito antipsicótico do HU-502 nos efeitos positivos da esquizofrenia, a anfetamina foi utilizada para induzir hiperlocomoção. Este composto aumenta a atividade locomotora dos animais ao diminuir a taxa de recaptação das monoaminas e facilitar a liberação destas na fenda sináptica, favorecendo, assim, a neurotransmissão dopaminérgica no estriado (MARCHESE *et al.*, 2009; HEAL *et al.*, 2013). A anfetamina também foi utilizada para induzir prejuízo no filtro sensorio-motor (PPI). Acredita-se que isso ocorra através do aumento da atividade dopaminérgica no circuito mesolímbico (MANSBACH; GEYER; BRAFF, 1988; SWERDLOW *et al.*, 1990).

Nossos dados do PPI mostram que o HU-502 foi capaz de atenuar o prejuízo no PPI na dose de 3 mg/kg, nas diferentes intensidades sonoras, e bloquear a hiperlocomoção induzida por anfetamina, nessa mesma dose. Tais efeitos corroboram com os dados da literatura, onde o CBD e seus análogos também melhoram a agitação psicomotora e o déficit no filtro sensorio-motor, visto em diversos testes comportamentais realizados (ZUARDI *et al.*, 1995; LONG; MALONE; TAYLOR, 2005; MOREIRA; GUIMARÃES, 2005; ZUARDI *et al.*, 2006; ZUARDI *et al.*, 2012; GOMES *et al.*, 2015; PEDRAZZI *et al.*, 2015; ELSAID; BREUER *et al.*, 2016; KLOIBER; FOLL, 2019).

Analisando com mais detalhes esses estudos, percebe-se que a dose mínima geralmente utilizada para avaliar os efeitos do CBD é a de 15 mg/kg (MOREIRA; GUIMARÃES, 2005; GOMES *et al.*, 2015; PEDRAZZI *et al.*, 2015). Entretanto, em nossos achados, a dose efetiva do HU-502 foi de 3 mg/kg, demonstrando que uma dosagem menor desse composto foi capaz de ter o mesmo efeito tipo-antipsicótico do CBD. Uma possível explicação para esse fenômeno está relacionada à adição de

um átomo de Flúor na molécula do CBD, o que pode ter aumentado a sua estabilidade metabólica e lipofilicidade, refletindo no aumento da potência dessa molécula (PARK; KITTERINGHAM; O'NEILL, 2001; BREUER *et al.*, 2016).

Não se sabe ao certo o(s) mecanismo(s) pelo qual o CBD pode melhorar os sintomas psicóticos. Acredita-se que ele possa promover esse efeito pelo agonismo parcial de receptores D2 (SEEMAN, 2016) ou por intensificar a sinalização promovida pela anandamida (LEWEKE *et al.*, 2012). O envolvimento dos receptores CB2 e TRPV1 também são possíveis, visto que a ativação desses receptores pode reverter o prejuízo no filtro sensório-motor em modelos animais sensíveis à antipsicóticos (LONG; MALONE; TAYLOR, 2006; KHELLA; SHORT; MALONE, 2014). Adicionalmente, evidências indicam que o CBD possivelmente atenua a sensibilização dopaminérgica na via mesolímbica, através da ativação direta da via de sinalização mTOR/p70S6 kinase nessa região (RENARD *et al.*, 2016).

Dessa forma, os próximos passos desse projeto estão direcionados a investigar o(s) mecanismo(s) pelo(s) qual(is) o HU-502 exerce esse efeito tipo-antipsicótico e, mais especificamente, avaliar se, assim como para os efeitos do CBD, o sistema endocanabinoide está envolvido. Além disso, como apenas os sintomas positivos e o déficit no PPI foram considerados nos experimentos deste trabalho, seria importante futuramente avaliar o efeito do HU-502 nos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia.

Vale ressaltar que apenas a teoria dopaminérgica da esquizofrenia foi levada em conta nesse projeto. Seria interessante a realização de experimentos utilizando um antagonista de receptores NMDA, com o objetivo de estudar o efeito do HU-502 sobre a teoria glutamatérgica desse transtorno (KRYSTAL *et al.*, 1994). Estudos

mostram que o CBD pode atenuar o prejuízo cognitivo e prevenir o déficit na interação social, induzidos após administração prévia do antagonista de receptores NMDA MK-801 (GOMES *et al.*, 2015).

Assim como o CBD, o HU-502 nas doses utilizadas não induziu a téttrade canabinóide – um conjunto de efeitos promovidos por agonistas exógenos de receptores CB1, como o THC, que limitaria o seu uso na clínica (EL-ALFY *et al.*, 2010). A droga utilizada na dose efetiva (3 mg/kg), e em uma dose aproximadamente três vezes maior (10 mg/kg), não induziu catalepsia, hipolocomoção, hipotermia ou nocicepção. Dessa forma, a ausência da indução de efeitos tipo-THC pelo HU-502 pode indicar que esse composto não produziria efeitos psicotomiméticos observados com doses elevadas de THC em humanos.

7. CONCLUSÃO

Com base no que foi apresentado, sugere-se que o HU-502, nas doses utilizadas, não possui atividade tipo-antidepressiva, tipo-ansiolítica ou tipo-anticompulsiva. Por outro lado, o HU-502 atenuou o prejuízo no teste de Inibição pelo Pré-pulso (PPI) e a Hiperlocomoção induzida por anfetamina. Estes resultados fornecem evidências preliminares de uma possível atividade tipo-antipsicótica dessa droga, principalmente na dose de 3 mg/kg.

Dessa forma, sugerimos que as modificações químicas feitas na molécula do CBD, dando origem ao HU-502, foram efetivas em melhorar seus efeitos farmacológicos nos testes preditivos para drogas antipsicóticas, além de não induzirem a téttrade canabinóide.

8. REFERÊNCIAS

ABRAMOWITZ, Jonathan S; TAYLOR, Steven; MCKAY, Dean. Obsessive-compulsive disorder. **The Lancet**, [s.l.], v. 374, n. 9688, p. 491-499, ago. 2009. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60240-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60240-3).

ALMEIDA, R D; MANADAS, B J; MELO, C V; GOMES, J R; MENDES, C S; GRÃOS, M M; CARVALHO, R F; CARVALHO, A P; DUARTE, C B. Neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways. **Cell Death & Differentiation**, [s.l.], v. 12, n. 10, p. 1329-1343, 20 maio 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.cdd.4401662>.

BABAEV, Olga; CHATAIN, Carolina Piletti; KRUEGER-BURG, Dilja. Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. **Experimental & Molecular Medicine**, [s.l.], v. 50, n. 4, abr. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s12276-018-0063-8>.

BANDELOW B, MICHAELIS S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. **Dialogues Clin Neurosci.**, [s.l.], v. 17, p. 327–335, 2015.

BARR, L. C.; GOODMAN, W. K.; PRICE, L. H. The serotonin hypothesis of obsessive compulsive disorder 1. **International Clinical Psychopharmacology**, [s.l.], v. 8, p.79-82, nov. 1993. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

BERGAMASCHI, Mateus M et al. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 36, n. 6, p.1219-1226, 9 fev. 2011. Springer Nature.

BERGAMASCHI, Mateus Machado; QUEIROZ, Regina Helena Costa; ZUARDI, Antonio Waldo; CRIPPA, Jose Alexandre S.. Safety and Side Effects of Cannabidiol,

a Cannabis sativa Constituent. **Current Drug Safety**, [s.l.], v. 6, n. 4, p. 237-249, 1 set. 2011. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/157488611798280924>.

BHATTACHARYYA, Sagnik; WILSON, Robin; APPIAH-KUSI, Elizabeth; O'NEILL, Aisling; BRAMMER, Michael; PEREZ, Jesus; MURRAY, Robin; ALLEN, Paul; BOSSONG, Matthijs G.; MCGUIRE, Philip. Effect of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain, and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis. **Jama Psychiatry**, [S.L.], v. 75, n. 11, p. 1107, 1 nov. 2018. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2309>.

BISOGNO, Tiziana; HANUŁ, Lumír; PETROCELLIS, Luciano de; TCHILIBON, Susanna; PONDE, Datta e; BRANDI, Ines; MORIELLO, Aniello Schiano; DAVIS, John B; MECHOULAM, Raphael; MARZO, Vincenzo di. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid vr1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 134, n. 4, p. 845-852, out. 2001. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0704327>.

BITENCOURT, Rafael M.; PAMPLONA, Fabrício A.; TAKAHASHI, Reinaldo N.. Facilitation of contextual fear memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. **European Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 18, n. 12, p. 849-859, dez. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.07.001>.

BLESSING, Esther M.; STEENKAMP, Maria M.; MANZANARES, Jorge; MARMAR, Charles R.. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. **Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 825-836, 4 set. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-015-0387-1>.

BREUER, Aviva *et al.* Fluorinated Cannabidiol Derivatives: Enhancement of Activity in Mice Models Predictive of Anxiolytic, Antidepressant and Antipsychotic Effects. **Plos One**, [s.l.], v. 11, n. 7, 14 jul. 2016. Public Library of Science (PLOS).

CALAPAI, Gioacchino; MANNUCCI, Carmen; CHINO, Ioanna; CARDIA, Luigi; CALAPAI, Fabrizio; SORBARA, Emanuela Elisa; FIRENZUOLI, Bernardo; RICCA, Valdo; GENSINI, Gian Franco; FIRENZUOLI, Fabio. Preclinical and Clinical Evidence Supporting Use of Cannabidiol in Psychiatry. **Evidence-based Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 2019, p. 1-11, 29 ago. 2019. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/2509129>.

CAMPOS, Alline Cristina; GUIMARÃES, Francisco Silveira. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 199, n. 2, p. 223-230, 1 maio 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-008-1168-x>.

CAMPOS, Alline C.; ORTEGA, Zaira; PALAZUELOS, Javier; FOGAÇA, Manoela V.; AGUIAR, Daniele C.; DÍAZ-ALONSO, Javier; ORTEGA-GUTIÉRREZ, Silvia; VÁZQUEZ-VILLA, Henar; MOREIRA, Fabricio A.; GUZMÁN, Manuel. The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. **International Journal Of Neuropsychopharmacology**, [S.L.], v. 16, n. 6, p. 1407-1419, 1 jul. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s1461145712001502>.

CAN, Adem *et al.* The Mouse Forced Swim Test. **Journal Of Visualized Experiments**, [s.l.], n. 58, 11 dez. 2011. MyJove Corporation. <http://dx.doi.org/10.3791/3638>.

CAN, Adem *et al.* The Tail Suspension Test. **Journal Of Visualized Experiments**, [s.l.], n. 58, 13 dez. 2011. MyJove Corporation.

CANTERAS, Newton Sabino; RESSTEL, Leonardo Barbosa; BERTOGLIO, Leandro José; CAROBREZ, Antonio de Pádua; GUIMARÃES, Francisco Silveira. Neuroanatomy of Anxiety. **Behavioral Neurobiology Of Anxiety And Its Treatment**, [S.L.], p. 77-96, 2009. Springer Berlin Heidelberg. http://dx.doi.org/10.1007/7854_2009_7.

CARLSON, Joshua M.; GREENBERG, Tsafir; RUBIN, Denis; MUJICA-PARODI, Lilianne R.. Feeling anxious: anticipatory amygdalo-insular response predicts the feeling of anxious anticipation. : anticipatory amygdalo-insular response predicts the feeling of anxious anticipation. **Social Cognitive And Affective Neuroscience**, [s.l.], v. 6, n. 1, p. 74-81, 5 mar. 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/scan/nsq017>.

CARLSSON, M. L. (2000). On the role of cortical glutamate in obsessive-compulsive disorder and attention-deficit hyperactivity disorder, two phenomenologically antithetical conditions. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, 102(6), 401–413. doi:10.1034/j.1600-0447.2000.102006401.x

CASAROTTO, Plinio C. et al. Cannabidiol inhibitory effect on marble-burying behaviour: involvement of CB1 receptors. **Behavioural Pharmacology**, [s.l.], v. 21, n. 4, p.353-358, jul. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

CASAROTTO, Plinio C.; GOMES, Felipe V.; GUIMARÃES, Francisco S.. Cannabinoids and obsessive-compulsive disorder. **Cannabinoids In Neurologic And Mental Disease**, [s.l.], p. 365-387, 2015. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-417041-4.00015-1>.

CHAKRABARTY, Kaushik; BHATTACHARYYA, Sagnik; CHRISTOPHER, Rita; KHANNA, Sumant. Glutamatergic Dysfunction in OCD. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 30, n. 9, p. 1735-1740, 20 abr. 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300733>.

CLOUTIER, Martin; AIGBOGUN, Myrlene Sanon; GUERIN, Annie; NITULESCU, Roy; RAMANAKUMAR, Agnihotram V.; KAMAT, Siddhesh A.; DELUCIA, Michael; DUFFY, Ruth; LEGACY, Susan N.; HENDERSON, Crystal. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013. **The Journal Of Clinical Psychiatry**, [S.L.], v. 77, n. 06, p. 764-771, 26 abr. 2016. Physicians Postgraduate Press, Inc. <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.15m10278>.

DAVIS, K. L.; KAHN, R. S.; KO, G.; DAVIDSON, M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. **American Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 148, n. 11, p. 1474-1486, nov. 1991. American Psychiatric Association Publishing. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.148.11.1474>.

FILIPPIS, D. de; IUVONE, T.; D'AMICO, A.; ESPOSITO, G.; STEARDO, L.; HERMAN, A. G.; PELCKMANS, P. A.; WINTER, B. Y. de; MAN, J. G. de. Effect of cannabidiol on sepsis-induced motility disturbances in mice: involvement of cb1 receptors and fatty acid amide hydrolase. **Neurogastroenterology & Motility**, [S.L.], v. 20, n. 8, p. 919-927, ago. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01114.x>.

DEIANA, Serena; WATANABE, Akihito; YAMASAKI, Yuki; AMADA, Naoki; ARTHUR, Marlene; FLEMING, Shona; WOODCOCK, Hilary; DORWARD, Patricia; PIGLIACAMPO, Barbara; CLOSE, Steve. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV), Δ^9 -tetrahydrocannabivarin (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour. **Psychopharmacology**, [s.l.], v. 219, n. 3, p. 859-873, 28 jul. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-011-2415-0>.

DEVANE, W.; HANUS, L.; A BREUER,; PERTWEE, R.; STEVENSON, L.; GRIFFIN, G.; GIBSON, D.; A MANDELBAUM,; A ETINGER,; MECOULAM, R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**,

[S.L.], v. 258, n. 5090, p. 1946-1949, 18 dez. 1992. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1470919>.

DEVEAUGH-GEISS, Joseph. Pharmacologic Therapy of Obsessive Compulsive Disorder. **Advances In Pharmacology**, [s.l.], p. 35-52, 1994. Elsevier. [http://dx.doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)60171-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1054-3589(08)60171-4).

EGERTOVÁ, M.; GIANG, D. K.; CRAVATT, B. F.; ELPHICK, M. R.. A new perspective on cannabinoid signalling: complimentary localization of fatty acid amide hydrolase and the cb1 receptor in rat brain. **Proceedings Of The Royal Society Of London. Series B: Biological Sciences**, [S.L.], v. 265, n. 1410, p. 2081-2085, 7 nov. 1998. The Royal Society. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.1998.0543>.

EL-ALFY, Abir T.; IVEY, Kelly; ROBINSON, Keisha; AHMED, Safwat; RADWAN, Mohamed; SLADE, Desmond; KHAN, Ikhlas; ELSOHLI, Mahmoud; ROSS, Samir. Antidepressant-like effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from Cannabis sativa L. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [S.L.], v. 95, n. 4, p. 434-442, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2010.03.004>.

ELSAID, Sonja; KLOIBER, Stefan; FOLL, Bernard Le. Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: a review of pre-clinical and clinical findings. **Progress In Molecular Biology And Translational Science**, [s.l.], p. 25-75, 2019. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.06.005>.

FOGAÇA, Manoela V.; CAMPOS, Alline C.; COELHO, Ludmila D.; DUMAN, Ronald S.; GUIMARÃES, Francisco S.. The anxiolytic effects of cannabidiol in chronically stressed mice are mediated by the endocannabinoid system: role of neurogenesis and dendritic remodeling. **Neuropharmacology**, [s.l.], v. 135, p. 22-33, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.03.001>.

FOGAÇA, M.V.; REIS, F.M.C.V.; CAMPOS, A.C.; GUIMARÃES, F.S.. Effects of intra-prelimbic prefrontal cortex injection of cannabidiol on anxiety-like behavior: involvement of 5ht1a receptors and previous stressful experience. **European Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 24, n. 3, p. 410-419, mar. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.012>.

FUSAR-POLI, P., ALLEN, P., BHATTACHARYYA, S., CRIPPA, J. A., MECHELLI, A., BORGWARDT, S., MARTIN-SANTOS, R., SEAL, M.L, O'CARROL, C., ATAKAN, Z., ZUARDI, A. W., MCGUIRE, P.. Modulation of effective connectivity during emotional processing by $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 13, n. 4, p. 421-432, 2009. <http://dx.doi.org/10.1017/s1461145709990617>.

GOMES, Felipe V.; CASAROTTO, Plinio C.; RESSTEL, Leonardo B.M.; GUIMARÃES, Francisco S.. Facilitation of CB1 receptor-mediated neurotransmission decreases marble burying behavior in mice. **Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 434-438, mar. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.11.027>.

GOMES, Felipe V.; RESSTEL, Leonardo B. M.; GUIMARÃES, Francisco S.. The anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis are mediated by 5-HT1A receptors. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 213, n. 2-3, p. 465-473, 14 out. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-010-2036-z>.

GOMES, Felipe V.; BEL, Elaine A. del; GUIMARÃES, Francisco S.. Cannabidiol attenuates catalepsy induced by distinct pharmacological mechanisms via 5-HT1A receptor activation in mice. **Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 46, p. 43-47, out. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.06.005>.

GOMES, Felipe V.; ISSY, Ana Carolina; FERREIRA, Frederico R.; VIVEROS, Maria-Paz; BEL, Elaine A. del; GUIMARÃES, Francisco S.. Cannabidiol Attenuates Sensorimotor Gating Disruption and Molecular Changes Induced by Chronic Antagonism of NMDA receptors in Mice. **International Journal Of Neuropsychopharmacology**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 1-10, 24 jan. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyu041>.

GOMES, Felipe V.; LLORENTE, Ricardo; BEL, Elaine A. del; VIVEROS, Maria-Paz; LÓPEZ-GALLARDO, Meritxell; GUIMARÃES, Francisco S.. Decreased glial reactivity could be involved in the antipsychotic-like effect of cannabidiol. **Schizophrenia Research**, [S.L.], v. 164, n. 1-3, p. 155-163, maio 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.015>.

GRAEFF, F. G. Medicamentos Antiansiedade. In: GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. **Fundamentos de Psicofarmacologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2012. Cap.7, p. 165-204.

GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S.; ZUARDI, A. W. Medicamentos Antipsicóticos. In: GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. **Fundamentos de Psicofarmacologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1999. Cap.5, p. 69-92.

GRLIC, Ljubiša. A comparative study on some chemical and biological characteristics of various samples of cannabis resin. **Bulletin on Narcotics**, p. 37-46, 1976.

GROVES, J O. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? **Molecular Psychiatry**, [s.l.], v. 12, n. 12, p. 1079-1088, 14 ago. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4002075>.

GUIMARÃES, F. S.; CHIARETTI, T. M.; GRAEFF, F. G.; ZUARDI, A. W.. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. **Psychopharmacology**, [s.l.], v. 100,

n. 4, p. 558-559, abr. 1990. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02244012>.

GUIMARÃES, F. S.; Medicamentos Antidepressivos e estabilizadores do humor. In: GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. **Fundamentos de Psicofarmacologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1999. Cap.6, p. 93-122.

GUIMARAES, V. Cannabidiol increases Fos expression in the nucleus accumbens but not in the dorsal striatum. **Life Sciences**, [S.L.], v. 75, n. 5, p. 633-638, jun. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2004.01.015>.

GUIMARÃES, F. S.; JOCA, S. R. L.; JURUENA, M. F. P. Transtorno de humor. In: BRANDÃO, M. L.; GRAEFF, F. G. **Neurobiologia dos transtornos de humor**. São Paulo: Atheneu, 2014. Cap.4, p. 98-128.

HEAL, David J et al. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. **Journal Of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 27, n. 6, p.479-496, 28 mar. 2013. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881113482532>.

HOLLANDER E, STEIN DJ, BROATCH J, HIMELEIN C, ROWLAND C. A pharmacoeconomic and quality of life study of obsessive-compulsive disorder. **CNS Spectr.**, v. 2, p. 16–25, 1997.

ISEGER, Tabitha A.; BOSSONG, Matthijs G.. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. **Schizophrenia Research**, [S.L.], v. 162, n. 1-3, p. 153-161, mar. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.033>.

SALUM, C; ISSY, Ac; BRANDÃO, MI; GUIMARÃES, Fs; BEL, Ea del. Nitric oxide modulates dopaminergic regulation of prepulse inhibition in the basolateral amygdala. **Journal Of Psychopharmacology**, [S.L.], v. 25, n. 12, p. 1639-1648, 13 set. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881110379282>.

ISSY, A.C.; SALUM, C.; BEL, E.A. del. Nitric oxide modulation of methylphenidate-induced disruption of prepulse inhibition in Swiss mice. **Behavioural Brain Research**, [S.L.], v. 205, n. 2, p. 475-481, 28 dez. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2009.08.003>.

IVERSEN L. The Science of Marijuana. **Oxford University Press**; Oxford, UK: 2000.

JENIKE, M. A., BAER, L., MINICHIELLO, W. E., RAUCH, S. L., & BUTTOLPH, M. L. Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive- compulsive disorder. **American Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 154, n. 9, p. 1261-1264, set. 1997. American Psychiatric Association Publishing. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.154.9.1261>.

KAFITZ, Karl W.; ROSE, Christine R.; THOENEN, Hans; KONNERTH, Arthur. Neurotrophin-evoked rapid excitation through TrkB receptors. **Nature**, [S.L.], v. 401, n. 6756, p. 918-921, out. 1999. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/44847>.

KARNIOL, Isac G.; SHIRAKAWA, Itiro; KASINSKI, Nelson; PFEFERMAN, Abraham; CARLINI, Elisaldo A.. Cannabidiol interferes with the effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in man. **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 172-177, set. 1974. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999\(74\)90129-0](http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999(74)90129-0).

KHELLA, Ramy; SHORT, Jennifer L.; MALONE, Daniel T.. CB2 receptor agonism reverses MK-801-induced disruptions of prepulse inhibition in mice. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 231, n. 16, p. 3071-3087, 5 abr. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-014-3481-x>.

KINSEY, Steven G.; MAHADEVAN, Anu; ZHAO, Bingjun; SUN, Hang; NAIDU, Pattipati S.; RAZDAN, Raj K.; SELLEY, Dana E.; DAMAJ, M. Imad; LICHTMAN, Aron H.. The CB2 cannabinoid receptor-selective agonist O-3223 reduces pain and inflammation without apparent cannabinoid behavioral effects. **Neuropharmacology**, [S.L.], v. 60, n. 2-3, p. 244-251, fev. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.09.004>.

KOMADA, Munekazu; TAKAO, Keizo; MIYAKAWA, Tsuyoshi. Elevated Plus Maze for Mice. **Journal Of Visualized Experiments**, [s.l.], n. 22, 22 dez. 2008. MyJove Corporation. <http://dx.doi.org/10.3791/1088>.

KRYSTAL, John H.. Subanesthetic Effects of the Noncompetitive NMDA Antagonist, Ketamine, in Humans. **Archives Of General Psychiatry**, [S.L.], v. 51, n. 3, p. 199, 1 mar. 1994. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950030035004>.

L., GINA; M., ANDREW; L., JAMIE; J., MICHAEL. The Role of the Amygdala in Anxiety Disorders. **The Amygdala - A Discrete Multitasking Manager**, [s.l.], 19 dez. 2012. InTech. <http://dx.doi.org/10.5772/50323>.

LAPIN, I.p.; OXENKRUG, G.f.. INTENSIFICATION OF THE CENTRAL SEROTONINERGIC PROCESSES AS A POSSIBLE DETERMINANT OF THE THYMOLEPTIC EFFECT. **The Lancet**, [s.l.], v. 293, n. 7586, p. 132-136, jan. 1969. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(69\)91140-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(69)91140-4).

LAURSEN, Thomas Munk; NORDENTOFT, Merete; MORTENSEN, Preben Bo. Excess Early Mortality in Schizophrenia. **Annual Review Of Clinical Psychology**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 425-448, 28 mar. 2014. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>.

LEDOUX, Joseph E.. Emotion Circuits in the Brain. **Annual Review Of Neuroscience**, [s.l.], v. 23, n. 1, p. 155-184, mar. 2000. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>.

LEE, Jonathan L C; BERTOGLIO, Leandro J; GUIMARÃES, Francisco S; STEVENSON, Carl W. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 174, n. 19, p. 3242-3256, 9 mar. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.13724>.

LEVIN, Raquel; PERES, Fernanda F.; ALMEIDA, Valéria; CALZAVARA, Mariana B.; ZUARDI, Antonio W.; HALLAK, Jaime E. C.; CRIPPA, José Alexandre S.; ABÍLIO, Vanessa C.. Effects of cannabinoid drugs on the deficit of prepulse inhibition of startle in an animal model of schizophrenia: the shr strain. : the SHR strain. **Frontiers In Pharmacology**, [s.l.], v. 5, 2014. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2014.00010>.

LEVINSTEIN, Marjorie R.; SAMUELS, Benjamin A.. Mechanisms underlying the antidepressant response and treatment resistance. **Frontiers In Behavioral Neuroscience**, [s.l.], v. 8, 27 jun. 2014. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00208>.

LEWEKE, F M; PIOMELLI, D; PAHLISCH, F; MUHL, D; GERTH, C W; HOYER, C; KLOSTERKÖTTER, J; HELLMICH, M; KOETHE, D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. **Translational Psychiatry**, [s.l.], v. 2, n. 3, p. 94-94, mar. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2012.15>.

LINARES, Ila M.; ZUARDI, Antonio W.; PEREIRA, Luis C.; QUEIROZ, Regina H.; MECHOULAM, Raphael; GUIMARÃES, Francisco S.; CRIPPA, José A.. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking

test. **Brazilian Journal Of Psychiatry**, [s.l.], v. 41, n. 1, p. 9-14, fev. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2017-0015>.

LIGRESTI, Alessia; PETROCELLIS, Luciano de; MARZO, Vincenzo di. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. : Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. **Physiological Reviews**, [s.l.], v. 96, n. 4, p. 1593-1659, out. 2016. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00002.2016>.

LINGE, R. et al. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. **Neuropharmacology**, [s.l.], v. 103, p.16-26, abr. 2016. Elsevier BV.

LISBOA, S.F.; GOMES, F.V.; TERZIAN, A.L.B.; AGUIAR, D.C.; MOREIRA, F.A.; RESSTEL, L.B.M.; GUIMARÃES, F.s.. The Endocannabinoid System and Anxiety. **Anxiety**, [S.L.], p. 193-279, 2017. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.vh.2016.09.006>.

LONG, L.; MALONE, D. T.; A TAYLOR, D. Cannabidiol Reverses MK-801-Induced Disruption of Prepulse Inhibition in Mice. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 31, n. 4, p.795-803, 27 jul. 2005. Springer Nature.

MAES, Michael; FIŁAR, Zdeněk; MEDINA, Miguel; SCAPAGNINI, Giovanni; NOWAK, Gabriel; BERK, Michael. New drug targets in depression: inflammatory, cell-mediated immune, oxidative and nitrosative stress, mitochondrial, antioxidant, and neuroprogressive pathways. and new drug candidates::nrf2 activators and gsk-3 inhibitors. **Inflammopharmacology**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 127-150, 24 jan. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10787-011-0111-7>.

MANSBACH, Robert S.; GEYER, Mark A.; BRAFF, David L.. Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 94, n. 4, p. 507-514, abr. 1988. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00212846>.

MARCHESE, Giorgio et al. Evaluation of amphetamine-induced hyperlocomotion and catalepsy following long-acting risperidone administration in rats. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 620, n. 1-3, p.36-41, out. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.07.024>.

MARINHO, A.I.z.; VILA-VERDE, C.; FOGAÇA, M.v.; GUIMARÃES, F.s.. Effects of intra-infralimbic prefrontal cortex injections of cannabidiol in the modulation of emotional behaviors in rats: contribution of 5ht1a receptors and stressful experiences. **Behavioural Brain Research**, [s.l.], v. 286, p. 49-56, jun. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2015.02.023>.

MARINOVA, Zoya; CHUANG, De-maw; FINEBERG, Naomi. Glutamate-Modulating Drugs as a Potential Therapeutic Strategy in Obsessive-Compulsive Disorder. **Current Neuropharmacology**, [s.l.], v. 15, n. 7, 28 ago. 2017. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1570159x15666170320104237>.

MATAIX-COLS, David; ROSARIO-CAMPOS, Maria Conceição do; LECKMAN, James F.. A Multidimensional Model of Obsessive-Compulsive Disorder. **American Journal Of Psychiatry**, [s.l.], v. 162, n. 2, p. 228-238, fev. 2005. American Psychiatric Association Publishing. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.228>.

MCGUIRE, Philip; ROBSON, Philip; CUBALA, Wieslaw Jerzy; VASILE, Daniel; MORRISON, Paul Dugald; BARRON, Rachel; TAYLOR, Adam; WRIGHT, Stephen. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. **American Journal Of Psychiatry**, [s.l.], v. 175, n. 3, p. 225-231, mar. 2018. American Psychiatric Association Publishing. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>.

MECHOULAM, Raphael et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. **Biochemical Pharmacology**, [s.l.], v. 50, n. 1, p.83-90, jun. 1995. Elsevier BV.

MECHOULAM, R. Marihuana Chemistry. **Science**, v. 168 (3936), p. 1159-1165, 1970.

MLYNIEC, Katarzyna. Zinc in the Glutamatergic Theory of Depression. **Current Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 13, n. 4, p. 505-513, 31 ago. 2015. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1570159x13666150115220617>.

MOREIRA, Fabrício A.; GUIMARÃES, Francisco S.. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 512, n. 2-3, p. 199-205, abr. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.02.040>.

MOREIRA, Fabrício A.; GUIMARÃES, Francisco S.. MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIPSICÓTICOS: hipóteses dopaminérgicas. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, [s.l.], v. 40, n. 1, p. 63-71, 30 mar. 2007. Universidade de São Paulo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBiUSP. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v40i1p63-71>.

MCCUTCHEON, Robert A.; MARQUES, Tiago Reis; HOWES, Oliver D.. Schizophrenia—An Overview. **Jama Psychiatry**, [s.l.], v. 77, n. 2, p. 201-211, 1 fev. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>.

NARDO, Mirella; CASAROTTO, Plinio C.; GOMES, Felipe V.; GUIMARÃES, Francisco S.. Cannabidiol reverses the mCPP-induced increase in marble-burying behavior. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 28, n. 5, p. 544-550, 25 out. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/fcp.12051>.

NICHOLSON, Anthony N.; TURNER, Claire; STONE, Barbara M.; ROBSON, Philip J.. Effect of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Nocturnal Sleep and Early-Morning Behavior in Young Adults. **Journal Of Clinical Psychopharmacology**, [S.L.], v. 24, n. 3, p. 305-313, jun. 2004. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.jcp.0000125688.05091.8f>.

NJUNG'E, Kung'U; HANDLEY, Sheila L.. Evaluation of marble-burying behavior as a model of anxiety. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 63-67, jan. 1991. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057\(91\)90590-x](http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057(91)90590-x).

OHNO-SHOSAKU, Takako; MAEJIMA, Takashi; KANO, Masanobu. Endogenous Cannabinoids Mediate Retrograde Signals from Depolarized Postsynaptic Neurons to Presynaptic Terminals. **Neuron**, [s.l.], v. 29, n. 3, p. 729-738, mar. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00247-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00247-1).

ONAIWI ES, ISHIGURO H, GONG JP, et al. Functional expression of brain neuronal CB2 cannabinoid receptors are involved in the effects of drugs of abuse and in depression. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1139, p. 434–449, out. 2008. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1432.036>.

PAPAGIANNI, Eleni P.; STEVENSON, Carl W.. Cannabinoid Regulation of Fear and Anxiety: an update. : an Update. **Current Psychiatry Reports**, [s.l.], v. 21, n. 6, 27 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-019-1026-z>.

PARK, B Kevin; KITTERINGHAM, Neil R; O'NEILL, Paul M. METABOLISM OF FLUORINE-CONTAINING DRUGS. **Annual Review Of Pharmacology And Toxicology**, [s.l.], v. 41, n. 1, p. 443-470, abr. 2001. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.443>.

PEDRAZZI, J. F. C.; ISSY, A. C.; GOMES, F. V.; GUIMARÃES, F. S.; DEL-BEL, E. A.. Cannabidiol effects in the prepulse inhibition disruption induced by amphetamine. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 232, n. 16, p. 3057-3065, 6 maio 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-015-3945-7>.

PETITET, François; JEANTAUD, Bernadette; REIBAUD, Michel; IMPERATO, Assunta; DUBROEUCQ, Marie-Christine. Complex pharmacology of natural cannabinoids: evidence for partial agonist activity of δ 9-tetrahydrocannabinol and antagonist activity of cannabidiol on rat brain cannabinoid receptors. **Life Sciences**, [S.L.], v. 63, n. 1, p. 1-6, maio 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205\(98\)00238-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205(98)00238-0).

PIOMELLI, D. The endocannabinoid system: a drug discovery perspective. **Curr Opin Investig Drugs**, v. 6, n. 7, p. 672-9, 2005.

PITTENGER, Christopher; KRYSTAL, John H.; CORIC, Vladimir. Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. **Neurorx**, [s.l.], v. 3, n. 1, p. 69-81, jan. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurx.2005.12.006>.

RENARD, Justine; LOUREIRO, Michael; ROSEN, Laura G.; ZUNDER, Jordan; OLIVEIRA, Cleusa de; SCHMID, Susanne; RUSHLOW, Walter J.; LAVIOLETTE, Steven R.. Cannabidiol Counteracts Amphetamine-Induced Neuronal and Behavioral Sensitization of the Mesolimbic Dopamine Pathway through a Novel mTOR/p70S6 Kinase Signaling Pathway. **The Journal Of Neuroscience**, [S.L.], v. 36, n. 18, p. 5160-5169, 4 maio 2016. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.3387-15.2016>.

RESSTEL, Leonardo B.M.; TAVARES, Rodrigo F.; LISBOA, Sabrina F.s.; JOCA, Sâmia R.L.; CORRÊA, Fernando M.A.; GUIMARÃES, Francisco S.. 5-HT1A receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and

cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 156, n. 1, p. 181-188, jan. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00046.x>.

RÉUS, Gislaine Z.; STRINGARI, Roberto B.; RIBEIRO, Karine F.; LUFT, Tatiana; ABELAIRA, Helena M.; FRIES, Gabriel R.; AGUIAR, Bianca W.; KAPCZINSKI, Flávio; HALLAK, Jaime E.; ZUARDI, Antônio W.. Administration of cannabidiol and imipramine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases brain-derived neurotrophic factor levels in the rat amygdala. **Acta Neuropsychiatrica**, [s.l.], v. 23, n. 5, p. 241-248, out. 2011. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-5215.2011.00579.x>.

ROCK, Em; BOLOGNINI, D; LIMEBEER, Cl; CASCIO, Mg; ANAVI-GOFFER, S; FLETCHER, Pj; MECHOULAM, R; PERTWEE, Rg; LAPARKER,. Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT_{1A} somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 165, n. 8, p. 2620-2634, 23 mar. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01621.x>.

RODGERS, R.J.; COLE, J.C.. Influence of social isolation, gender, strain, and prior novelty on plus-maze behaviour in mice. **Physiology & Behavior**, [S.L.], v. 54, n. 4, p. 729-736, out. 1993. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90084-s](http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384(93)90084-s).

RUSCIO, A M; STEIN, D J; CHIU, W T; KESSLER, R C. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. **Molecular Psychiatry**, [s.l.], v. 15, n. 1, p. 53-63, 26 ago. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2008.94>.

RUSSO, Ethan B.; BURNETT, Andrea; HALL, Brian; PARKER, Keith K.. Agonistic Properties of Cannabidiol at 5-HT_{1a} Receptors. **Neurochemical Research**, [s.l.], v. 30, n. 8, p. 1037-1043, ago. 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-005-6978-1>.

SALES, Amanda J.; CRESTANI, Carlos C.; GUIMARÃES, Francisco S.; JOCA, Sâmia R.L.. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. **Progress In Neuro-psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 86, p. 255-261, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.06.002>.

SALES, Amanda J.; FOGAÇA, Manoela V.; SARTIM, Ariandra G.; PEREIRA, Vitor S.; WEGENER, Gregers; GUIMARÃES, Francisco S.; JOCA, Sâmia R. L.. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. **Molecular Neurobiology**, [s.l.], v. 56, n. 2, p. 1070-1081, 4 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-018-1143-4>.

SARTIM, A.g.; GUIMARÃES, F.s.; JOCA, S.r.l.. Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex—Possible involvement of 5-HT_{1A} and CB₁ receptors. **Behavioural Brain Research**, [s.l.], v. 303, p. 218-227, abr. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2016.01.033>.

SAXENA, S.; BRODY, A. L.; SCHWARTZ, J. M.; BAXTER, L. R.. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. **British Journal Of Psychiatry**, [s.l.], v. 173, n. 35, p. 26-37, ago. 1998. Royal College of Psychiatrists. <http://dx.doi.org/10.1192/s0007125000297870>.

SCHIAVON, A. P., BONATO, J. M., MILANI, H., GUIMARÃES, F. S., & WEFFORT DE OLIVEIRA, R. M. (2016). Influence of single and repeated cannabidiol administration on emotional behavior and markers of cell proliferation and neurogenesis in non-stressed mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, 64, 27–34.[doi:10.1016/j.pnpbp.2015.06.017](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.017)

SCHILDKRAUT, J. J.; KETY, S. S.. Biogenic Amines and Emotion. **Science**, [s.l.], v. 156, n. 3771, p. 21-30, 7 abr. 1967. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.156.3771.21>.

RIPKE, S., NEALE, B., CORVIN, A. *et al.* Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. **Nature**, [S.L.], v. 511, n. 7510, p. 421-427, jul. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature13595>.

SEEMAN, P. Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. **Translational Psychiatry**, [S.L.], v. 6, n. 10, p. 920-920, out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.195>.

SHBIRO, Liat; HEN-SHOVAL, Danielle; HAZUT, Noa; RAPPS, Kayla; DAR, Shira; ZALSMAN, Gil; MECHOULAM, Raphael; WELLER, Aron; SHOVAL, Gal. Effects of cannabidiol in males and females in two different rat models of depression. **Physiology & Behavior**, [s.l.], v. 201, p. 59-63, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.12.019>.

SILVA, NICOLE R. *et al.* Antinociceptive effects of HUF-101, a fluorinated cannabidiol derivative. **Progress In Neuro-psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 79, p.369-377, out. 2017. Elsevier BV.

SILVA, Regina Cláudia Barbosa da. Esquizofrenia: uma revisão. **Psicologia Usp**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 263-285, 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-65642006000400014>.

SKELLEY, Jessica W.; DEAS, Crystal M.; CURREN, Zachary; ENNIS, Jonathan. Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. **Journal Of The American Pharmacists Association**, [s.l.], v. 60, n. 1, p. 253-261, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.japh.2019.11.008>.

SOARES, Vanessa de Paula; CAMPOS, Alline Cristina; BORTOLI, Valquíria Camin de; ZANGROSSI, Hélio; GUIMARÃES, Francisco Silveira; ZUARDI, Antonio Waldo. Intra-dorsal periaqueductal gray administration of cannabidiol blocks panic-like response by activating 5-HT_{1A} receptors. **Behavioural Brain Research**, [s.l.], v. 213, n. 2, p. 225-229, dez. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2010.05.004>.

STAHL, Stephen M.. Beyond the Dopamine Hypothesis to the NMDA Glutamate Receptor Hypofunction Hypothesis of Schizophrenia. **Cns Spectrums**, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 265-268, abr. 2007. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s1092852900021015>.

STEIN, Murray B.; SIMMONS, Alan N.; FEINSTEIN, Justin S.; PAULUS, Martin P.. Increased Amygdala and Insula Activation During Emotion Processing in Anxiety-Prone Subjects. **American Journal Of Psychiatry**, [s.l.], v. 164, n. 2, p. 318-327, fev. 2007. American Psychiatric Association Publishing. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.2007.164.2.318>.

SWERDLOW, N. R.; MANSBACH, R. S.; GEYER, M. A.; PULVIRENTI, L.; KOOB, G. F.; BRAFF, D. L.. Amphetamine disruption of prepulse inhibition of acoustic startle is reversed by depletion of mesolimbic dopamine. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 100, n. 3, p. 413-416, mar. 1990. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02244616>.

TAKAHASHI, Hidetoshi et al. Prepulse Inhibition of Startle Response: Recent Advances in Human Studies of Psychiatric Disease. **Clinical Psychopharmacology And Neuroscience**, [s.l.], v. 9, n. 3, p.102-110, 28 dez. 2011. Korean College of Neuropsychopharmacology. <http://dx.doi.org/10.9758/cpn.2011.9.3.102>.

THOMAS, B. F.; GILLIAM, A. F.; BURCH, D. F.; ROCHE, M. J.; SELTZMAN, H. H. Comparative receptor binding analysis of cannabinoid agonists and antagonists. **J. Pharm. Exp. Therap**, v. 285, n. 1, p. 285–292, 1998.

TROTMAN, Hanan D.; HOLTZMAN, Carrie W.; WALKER, Elaine F.; ADDINGTON, Jean M.; BEARDEN, Carrie E.; CADENHEAD, Kristin S.; CANNON, Tyrone D.; CORNBLATT, Barbara A.; HEINSEN, Robert K.; MATHALON, Daniel H.. Stress exposure and sensitivity in the clinical high-risk syndrome: initial findings from the north american prodrome longitudinal study (napls). **Schizophrenia Research**, [S.L.], v. 160, n. 1-3, p. 104-109, dez. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.017>.

TRULLAS, Ramon; SKOLNICK, Phil. Differences in fear motivated behaviors among inbred mouse strains. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 111, n. 3, p. 323-331, jun. 1993. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02244948>.

VELASCO, Guillermo; SÁNCHEZ, Cristina; GUZMÁN, Manuel. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. **Nature Reviews Cancer**, [s.l.], v. 12, n. 6, p. 436-444, 4 maio 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3247>.

VEZINA, Paul. Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity and the self-administration of psychomotor stimulant drugs. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 27, n. 8, p. 827-839, jan. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.11.001>.

WALKER, E; MITTAL, V; TESSNER, K. Stress and the Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis in the Developmental Course of Schizophrenia. **Annual Review Of Clinical Psychology**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.189-216, abr. 2008. Annual Reviews.

WEICKERT, Thomas W.; GOLDBERG, Terry E.; GOLD, James M.; BIGELOW, Llewellyn B.; EGAN, Michael F.; WEINBERGER, Daniel R.. Cognitive Impairments in Patients With Schizophrenia Displaying Preserved and Compromised Intellect. **Archives Of General Psychiatry**, [s.l.], v. 57, n. 9, p. 907-913, 1 set. 2000. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.57.9.907>.

YUNG, Alison R.; YUNG, Alison R.; YUEN, Hok Pan; MCGORRY, Patrick D.; PHILLIPS, Lisa J.; KELLY, Daniel; DELL'OLIO, Margaret; FRANCEY, Shona M.; COSGRAVE, Elizabeth M.; KILLACKEY, Eoin. Mapping the Onset of Psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. **Australian & New Zealand Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 39, n. 11-12, p. 964-971, nov. 2005. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x>.

ZANELATI, Tv; BIOJONE, C; MOREIRA, Fa; GUIMARÃES, Fs; JOCA, Srl. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT_{1A} receptors. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 159, n. 1, p. 122-128, 4 dez. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00521.x>.

ZHANG HY, GAO M, LIU QR, BI GH, LI X, YANG HJ, et al. Cannabinoid CB₂ receptors modulate midbrain dopamine neuronal activity and dopamine-related behavior in mice. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 111, n. 46, p. 5007–5015, 18 nov. 2014. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1413210111>.

ZUARDI, A. W.; SHIRAKAWA, I.; FINKELFARB, E.; KARNIOL, I. G.. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by Δ^9 -THC in normal subjects. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 76, n. 3, p. 245-250, mar. 1982. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00432554>.

ZUARDI, A. W., COSME, R. A., GRAEFF, F. G., & GUIMARÃES, F. S. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. **Journal of Psychopharmacology**, v. 7, p. 82–88, jan 1993. <http://dx.doi.org/10.1177/026988119300700112>.

ZUARDI AW, MORAIS SL, GUIMARÃES FS, MECHOULAM R. Antipsychotic effect of cannabidiol. **J Clin Psychiatry**, v. 56, n. 10, p. 485–6, 1995.

ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.S.; HALLAK, J.E.C.; MOREIRA, F.A.; GUIMARÃES, F.S.. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, [s.l.], v. 39, n. 4, p. 421-429, abr. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x2006000400001>.

ZUARDI, Antonio Waldo; HALLAK, Jaime E. C.; DURSUN, Serdar Murat; MORAIS, Sílvia L.; SANCHES, Rafael Faria; MUSTY, Richard E.; CRIPPA, José Alexandre S.. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. **Journal Of Psychopharmacology**, [S.L.], v. 20, n. 5, p. 683-686, 9 jan. 2006. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881106060967>.

ZUARDI, Antonio Waldo; CRIPPA, Jose Alexandre S.; HALLAK, Jaime E.c.; BHATTACHARYYA, Sagnik; ATAKAN, Zerrin; MARTIN-SANTOS, Rocio; MCGUIRE, Philip K.; GUIMARÃES, Francisco Silveira. A Critical Review of the Antipsychotic Effects of Cannabidiol: 30 years of a translational investigation. **Current Pharmaceutical Design**, [s.l.], v. 18, n. 32, p. 5131-5140, 12 set. 2012. Bentham Science Publishers Ltd. <http://dx.doi.org/10.2174/138161212802884681>.

ZUARDI, Antonio W.; RODRIGUES, Natália P.; SILVA, Angélica L.; BERNARDO, Sandra A.; HALLAK, Jaime E. C.; GUIMARÃES, Francisco S.; CRIPPA, José A. S.. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. **Frontiers In Pharmacology**, [s.l.], v. 8, 11 maio 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00259>.

"Autorizo a reprodução e divulgação total deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte"

"A inclusão deste trabalho foi aprovada pela Comissão Coordenadora do Curso em sua 57ª Sessão Ordinária, realizada em 04/10/2021"