

CANNABIS MEDICINAL: uma abordagem envolvendo modelos animais de memórias aversivas

93

Estudos Universitários

Rafael Mariano de Bitencourt¹
Reinaldo Naoto Takahashi¹

Resumo

Além do uso recreativo indiscriminado, as preparações psicoativas da planta *Cannabis sativa* para fins medicinais são conhecidas há milênios. No entanto, apenas nas últimas décadas é que tivemos o interesse renovado do uso medicinal da *Cannabis*. Provavelmente, este interesse recente se deva as últimas descobertas do Sistema endocanabinóide (eCB). Os eCBs desempenham importante papel no controle da dor, anorexia, vômito, inflamação, esclerose múltipla, transtornos neurodegenerativos e estado de humor, para citar apenas algumas de suas funções. A possibilidade do Sistema eCB como alvo terapêutico e a presença de preparações farmacêuticas que envolvam a *Cannabis* no mercado de vários países representam os exemplos mais recentes de como os estudos sobre o uso medicinal da *Cannabis* e seus respectivos mecanismos de ação podem ser fonte de novas estratégias para o desenvolvimento de novas terapias. Esta revisão irá focalizar algumas pesquisas em desenvolvimento em nosso

¹ Membros do Departamento de Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC (takahashi@farmaco.ufsc.br).

laboratório sobre os efeitos dos cannabinóides, utilizando modelos animais. Nossos resultados confirmam e estendem outras linhas de evidências que sugerem um papel do sistema eCB na modulação de estados emocionais e mostram que um fitocannabinóide não psicoativo, o canabidiol, pode ser uma interessante abordagem farmacológica para reduzir os efeitos ansiogênicos do estresse e promover a extinção de memórias relacionadas a eventos traumáticos.

Palavras chave: Canabinóides, condicionamento aversivo, extinção, memória.

Abstract

Apart from their widespread recreational abuse, the psychoactive preparations of the plant *Cannabis sativa* are known for medicinal purposes for millenia. However, only over the last two decades have seen renewed interest in medicinal Cannabis probably stemming from the recent discovery of endocannabinoid (eCB) system. Endocannabinoids appear to control pain, anorexia, emesis, inflammation, multiple sclerosis, neurodegenerative disorders and mood state, to name just a few. The possibility of targeting the eCB system and the presence of pharmaceutical preparations now in the market on several countries represent the most recent examples of how studies on medicinal Cannabis and on the mechanisms of their biological effects can become the source of novel strategies in the development of new therapeutics. This review will focus on some emerging research in our lab on the effects of cannabinoids using animal models. Our results have confirmed and extended other lines of evidence suggesting a role of the eCB system in the modulation of emotional states and show that a non-psychoactive phytocannabinoid, cannabidiol, could be an interesting pharmacological approach to reduce the anxiogenic effects of stress and promote the extinction of fear memories.

Keywords: Anxiety, cannabinoid, fear conditioning, memory.

Embora a Cannabis seja mais conhecida em sociedades ocidentais pelo uso recreativo de suas preparações populares, do tipo maconha e haxixe, seu potencial terapêutico vem sendo cientificamente avaliado desde o século XIX. No entanto, no início do século XX, o uso e a pesquisa com Cannabis sofreram um considerável declínio, principalmente nos Estados Unidos da América – EUA, devido a questões sócio-políticas. Esta situação ficou ainda mais drástica quando, em 1937, o Congresso Americano criou o decreto de proibição da maconha (Marijuana Tax Act) que banuiu o cultivo, comercialização e uso dos derivados desta planta. Estas questões sócio-políticas dificultaram ainda mais os estudos acerca desta planta e, principalmente, em relação ao seu potencial terapêutico (CHILDERS & BREIVOGEL, 1998).

Os estudos químicos desta planta levaram, primeiramente, à identificação de dois constituintes não psicoativos, canabinol e canabidiol – CBD e, finalmente, à identificação do principal constituinte psicoativo da Cannabis, o $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol – $\Delta 9$ -THC, em 1964 pelo pesquisador Raphael Mechoulam (MECHOULAM & HANUS, 2000). Embora o CBD tenha sido considerado, à primeira vista, como um constituinte não psicoativo, existem evidências experimentais sugerindo o oposto, tanto em seres humanos (ZUARDI et al., 1995) como também em animais (CARLINI et al., 1973). Hoje em dia, sabe-se que a Cannabis é constituída por pelo menos 66 compostos conhecidos como canabinóides ou fitocannabinóides, sendo destes, geralmente, o $\Delta 9$ -THC e o CBD os mais abundantes na planta (MECHOULAM et al., 1970).

A DESCOBERTA DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE (ECB)

Evidências da existência de receptores canabinóides só foram confirmadas em meados dos anos 80, quando Howlett demonstrou que os canabinóides inibem a produção de AMPc – adenosina monofosfato cíclica em cultura de células, sugerindo um sistema de transdução mediado pela ativação de receptores aco-

plados a proteínas Gi (HOWLETT, 1984). Este achado foi seguido pelo ensaio de ligação com radioativos (binding) para receptores canabinóides (DEVANE et al., 1988), localização destes receptores (HERKENHAM et al., 1990), e, finalmente, clonagem e seqüenciamento do primeiro receptor canabinóide, denominado CB1 (MATSUDA et al., 1990).

Os receptores CB1 são expressos, predominantemente, em tecidos nervosos da periferia e do sistema nervoso central – SNC e podem ser encontrados em maiores concentrações em fibras axonais, especialmente localizadas em botões terminais de neurônios pré-sinápticos (KATONA et al., 2000). Devido a esta localização, aliado ao fato de atuarem inibindo a adenilato ciclase, estes receptores podem mediar a inibição da liberação de outros neurotransmissores. A ampla distribuição dos receptores CB1 lhes confere a característica de serem os principais mediadores dos efeitos centrais conhecidos dos canabinóides (HOWLETT et al., 2002). Além destes receptores, foram descritos na seqüência outro sub-tipo de receptores, denominados CB2, que na época se acreditava serem predominantemente periféricos, presentes principalmente em células imunes. Porém, hoje em dia, estudos têm mostrado uma presença funcional destes receptores em células progenitoras neurais, neurônios, células gliais e endoteliais. As possíveis atribuições neurofuncionais dos receptores CB2 parecem ter influências importantes na dependência às drogas e outros transtornos psiquiátricos (para mais detalhes ver ONAIVI et al., 2011).

A descoberta dos receptores canabinóides levou ao desenvolvimento de uma série de bioensaios in vitro que podem ser usados para monitorar a ativação ou bloqueio destes receptores, ou seja, auxiliar no desenvolvimento de agonistas ou antagonistas. Usando da lógica de que uma substância canabinóide endógena exibiria as mesmas propriedades lipofílicas dos já conhecidos canabinóides (oriundos da Cannabis), Devane e colaboradores (1992) utilizaram extratos de cérebro de suínos e isolaram compostos endógenos que se ligavam aos receptores canabinóides CB1 (DEVANE et al., 1992). Surgiam, então, os primeiros en-

docanabinóides (eCB), nome dado aos compostos endógenos que possuem a capacidade de ativar receptores canabinóides. O primeiro destes compostos foi a etanolamina do ácido araquidônico, o qual recebeu o nome de anandamida, uma palavra derivada do sânscrito, que significa "êxtase".

Há indícios de que os eCB, ao contrário dos neurotransmissores clássicos, sejam sintetizados sob demanda e rapidamente liberados pelos neurônios em decorrência de atividade elétrica induzida por despolarização e conseqüente influxo de íons cálcio (DI MARZO et al., 1998). Uma vez sintetizada, a anandamida pode agir como mensageiro retrógrado, sendo liberada pela pós-sinapse, difundindo-se para a pré-sinapse até alcançar os receptores canabinóides. Ao ligar-se nestes receptores, a anandamida atua diminuindo a liberação de outros neurotransmissores por interferir em uma etapa dependente de cálcio no processo de liberação de vesículas sinápticas (HOFFMAN & LUPICA, 2000). A inativação da anandamida ocorre por dois processos cooperativos, a recaptação e a degradação. Ainda que um transportador específico não tenha sido identificado, a recaptação da anandamida da fenda sináptica é saturável, dependente de energia e sensível a ação de inibidores, típico de um processo mediado por carreadores protéicos (DI MARZO et al., 1994). Depois de recaptada, a anandamida sofre a ação de uma enzima de degradação específica, a amido hidrolase de ácidos graxos (FAAH, do inglês fatty acid amid hydrolase), que é responsável pela hidrólise da anandamida em etanolamina e ácido araquidônico (PACHER et al., 2006).

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA DE LIGANTES PARA OS RECEPTORES CANABINÓIDES

Além dos compostos naturalmente encontrados na Cannabis (Δ^9 -THC e CBD) e dos já descritos eCB, a indústria farmacêutica tem desenvolvido diversos compostos que agem no sistema canabinóide. Uma classe bastante importante de agonistas canabinóides que surgiram recentemente foram os aminoalquilindóis, que foram as primeiras moléculas desenvolvidas com atividade

canabiméticas e sem similaridade estrutural com o Δ^9 -THC (ex. WIN55212) (PERTWEE, 2006).

Outro grande avanço que sucedeu a descoberta dos receptores canabinóides foi o desenvolvimento de antagonistas seletivos para estes receptores. O primeiro antagonista dos receptores canabinóides tipo CB1 de que se tem notícia foi o SR141716A (rimonabanto), desenvolvido em 1994 por Rinaldi-Carmona e colaboradores (RINALDI-CARMONA et al., 1994).

Existe também uma terceira classe de ferramentas farmacológicas, que atuam diferentemente dos agonistas e antagonistas dos receptores canabinóides ao interferirem com o metabolismo dos eCB. O primeiro e mais bem estudado entre os inibidores da recaptção/degradação de eCB é o AM404, um derivado estrutural da anandamida que age como substrato falso para o suposto transportador e para a enzima de degradação da anandamida. Como resultado, tem-se a elevação dos níveis deste eCB e conseqüente potencialização dos seus efeitos in vivo (BELTRAMO et al., 1997).

O SISTEMA eCB COMO ALVO TERAPÊUTICO NOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

A descoberta do sistema eCB tem sido de grande impacto, não apenas sobre a farmacologia dos fitocannabinóides e seus análogos sintéticos, mas também sobre a farmacologia dos eCB nos eventos fisiológicos e patológicos que estes podem estar envolvidos e que podem ser vislumbrados na crescente literatura envolvendo as pesquisas nesta área (para uma revisão recente ver PAMPLONA & TAKAHASHI, 2011).

Evidências têm sugerido que alterações no sistema eCB podem estar relacionadas a vários distúrbios como, obesidade, diminuição da fertilidade, esclerose múltipla, alguns tipos de dor, câncer, algumas doenças cardiovasculares e intestinais, esquizofrenia e transtornos relacionados à ansiedade (revisado em PERTWEE, 2006). Dos transtornos relacionados à ansiedade, destacamos o

Transtorno de Estresse Pós-Traumático – TEPT, o qual está diretamente ligado a recordação indevida de eventos traumáticos, e que tem se mostrado de difícil tratamento perante a limitada farmacoterapia que se dispõe atualmente (HERTZBERG et al., 1999). Neste sentido, alguns estudos têm mostrado o potencial terapêutico do sistema eCB no tratamento deste tipo de transtorno, através da facilitação da extinção das memórias traumáticas (BITENCOUR et al., 2008), como veremos mais adiante no texto.

Tendo em vista as várias ações exercidas pelos canabinóides exógenos no cérebro e as recentes descobertas da relevância dos eCB em uma série de funções fisiológicas, existe um interesse emergente no papel dos canabinóides como moduladores dos estados emocionais e de memória (VIVEROS et al., 2005). Estes efeitos são sustentados pela densa expressão de receptores canabinóides CB1 e a presença de eCB em regiões cerebrais conhecidas por desempenhar um importante papel nos comportamentos de ansiedade e nos processos de aprendizado de memórias aversivas, incluindo amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal (CHILDERS & BREIVOGEL, 1998).

Dentre as etapas envolvidas durante o processo de memória (aquisição, consolidação, evocação e extinção ou reconsolidação), destacamos uma importante e pouco compreendida etapa que é a extinção da memória. Dadas as semelhanças entre os procedimentos de extinção e as psicoterapias baseadas em exposição usadas para o tratamento de distúrbios de medo em humanos (MYERS & DAVIS, 2002), acredita-se que o sistema eCB pode representar um novo alvo farmacológico para o tratamento de distúrbios de ansiedade relacionados à recordação de eventos traumáticos, como fobias específicas e TEPT (MARSICANO et al., 2002).

COMPORTAMENTO DEFENSIVO, MEMÓRIAS AVERSIVAS E MODELOS ANIMAIS DE ANSIEDADE E MEDO

O aprendizado emocional é extremamente necessário para que o

indivíduo possa sobreviver e até mesmo prosperar. Assim, a forma mais simples de regulação das respostas emocionais é a extinção, na qual a resposta condicionada a um estímulo diminui quando o reforço (estímulo) é omitido. No entanto, em certos momentos, este mecanismo de extinção pode não ocorrer de forma satisfatória e as respostas emocionais podem se tornar exageradas ou começarem a ocorrer em situações inapropriadas, caracterizando um distúrbio de ansiedade. Neste caso, agentes farmacológicos que viessem a promover a facilitação da extinção destas memórias poderiam ser úteis se somados a terapias cognitivo-comportamentais (QUIRK & MUELLER, 2008). Para isso, os modelos animais têm contribuído de forma bastante importante na triagem deste tipo de composto farmacológico. Neste sentido, o modelo do condicionamento aversivo – CA tem se mostrado uma ótima ferramenta no estudo de comportamentos defensivos condicionados.

Basicamente, um modelo animal de CA implica no aprendizado de que certos estímulos ambientais (pistas cognitivas) estão relacionados a eventos aversivos. Um estímulo condicionado – EC, inicialmente neutro e incapaz de provocar reação comportamental explícita, adquire a capacidade de provocar reações comportamentais após a associação a um estímulo incondicionado – EI aversivo. Assim que a associação EC-EI é apreendida e os animais são re-expostos ao EC, uma série de respostas comportamentais de medo condicionado ocorre, incluindo o comportamento de congelamento (BLANCHARD & BLANCHARD, 1969). Um tipo de CA bastante utilizado é o CA contextual, que é realizado com a associação do EI a estímulos variados, de múltiplas modalidades sensoriais e que requerem a sua integração em uma representação única do ambiente, denominada de contexto, o que confere um EC bastante complexo. Um modelo de CA, como qualquer modelo animal de aprendizado e memória, possui diversas etapas relacionadas aos processos memóricos de aquisição, consolidação, evocação e extinção ou reconsolidação, todas passíveis de manipulação farmacológica e com grande importância biológica. A etapa de extinção de uma memória aversiva, enfoque desta revisão, pode ser estudada através da submissão do animal a várias exposições prolongadas e não-reforçadoras do EC, o que tende a enfraquecer

as respostas de medo. Esta perda da relevância caracteriza o fenômeno de extinção, ou seja, é formada uma nova associação EC-“ausência de EI” que se sobrepõe a associação EC-EI inicialmente realizada (CAMMAROTA et al., 2005). Em um sentido mais amplo, pode-se dizer que a extinção de uma memória não se trata apenas de um evento simples como um “esquecimento” ou um “apagar”, e sim um conjunto de flexibilidades comportamentais, adaptação às alterações ambientais ou até mesmo uma forma de inibição, o que caracterizaria um novo aprendizado (QUIRK & MUELLER, 2008). Embora as pesquisas neurocientíficas acerca da extinção tenham evoluído muito nos últimos anos, ainda não se sabe ao certo quais mecanismos neurais regulam esta forma de aprendizado. Dificilmente, uma única estrutura poderá ser responsável por este fenômeno e, provavelmente, uma série de estruturas chaves, incluindo amígdala basolateral (BLA), córtex pré-frontal e hipocampo, devem estar interagindo para que esse processo ocorra.

A densa expressão dos receptores canabinóides CB1 e a presença de eCB nas regiões cerebrais, as quais se acredita desempenhar funções nos processos de extinção de memórias aversivas, levaram a crer na participação deste sistema como possível modulador destas respostas. De fato, estudos recentes têm mostrado a participação indispensável dos receptores CB1 nos processos de extinção de memórias aversivas (MARSICANO et al., 2002) e sugerido que o aumento dos níveis de eCB possa levar a efeitos tipo ansiolíticos e à facilitação da extinção do CA em animais (BITENCOURT et al., 2008).

ESTUDOS APONTAM PARA UM FUTURO PROMISSOR NO USO DE CANABINÓIDES PARA O TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DE ANSIEDADE RELACIONADOS À REMEMORAÇÃO DE EVENTOS TRAUMÁTICOS

Ao contrário de abordagens conservadoras, as quais usam medicamentos ansiolíticos na tentativa de tratar transtornos de ansiedade relacionados a traumas, abordagens recentes que visam à melhora na extinção de memórias aversivas podem ser mais eficientes e duradouras, uma vez que pretendem “superar” o conteúdo da memória traumática. O objetivo é a re-aprendizagem da memória

emocional, tentando reduzir a intensidade do componente aversivo. Estrategicamente falando, ao invés de “agir contra” o comportamento ansioso, estas novas abordagens focam nas respostas naturais do organismo, através da facilitação na neurotransmissão de um determinado sistema que está envolvido na extinção do medo. Neste sentido, uma descoberta relativamente recente é o sistema eCB. Nesta sessão, veremos estudos que sugerem que a ativação de receptores CB1 pode ser uma estratégia terapêutica eficiente na facilitação da extinção de memórias do medo.

O primeiro estudo a mostrar a participação do sistema eCB na extinção de memórias de medo foi publicado há, aproximadamente, uma década atrás, por Marsicano e colaboradores (2002). Neste estudo, os autores mostraram que a deleção gênica ou o bloqueio farmacológico dos receptores CB1 prejudica consideravelmente a extinção do condicionamento de medo auditivo. Neste mesmo estudo, os autores também mostraram haver a liberação de eCB na BLA durante o processo de extinção, o que nos revela que o sistema eCB possui uma função central neste processo (MARSICANO et al., 2002).

Desde então, intensos esforços têm sido feitos no intuito de entender como o sistema eCB modula a extinção de memórias aversivas e quais seriam as possíveis consequências desta modulação para a farmacoterapia dos transtornos de ansiedade relacionados à retenção deste tipo de memória. Dadas as similaridades entre o procedimento de extinção e a psicoterapia baseada em exposição utilizada no tratamento destes transtornos em humanos, é possível acreditar que o sistema eCB represente um novo alvo farmacológico para o tratamento destas psicopatologias. Neste caso, a primeira questão foi: se o bloqueio do sistema eCB prejudica a extinção de memórias aversivas, o oposto, ou seja, a ativação deste sistema facilitaria este processo? A resposta não foi nenhuma surpresa e vários estudos têm mostrado que a potencialização do sistema eCB, de fato, pode facilitar a extinção das memórias de medo em diferentes paradigmas comportamentais (CHHATWAL et al., 2005; PAMPLONA et al., 2006; BITENCOURT et al., 2008; ALVARES et al., 2008; ABUSH & AKIRAV, 2009; LIN et al., 2009) (ver Tabela 1).

TABELA 1 – Efeitos da participação do sistema endocanabinóide (eCB) na extinção do medo.

Paradigma comportamental	Efeitos na extinção	Intervenção	Referência
Condicionamento de medo auditivo	Prejudica	Deleção do receptor CB1	Marsicano et al. (2002)
		Deleção do receptor CB1	Cannich et al. (2004)
		Deleção do receptor CB1	Kamprath et al. (2006)
		Deleção do receptor CB1	Dubocovich et al. (2010)
		Deleção do receptor CB1	Pisanti et al. (2010)
Condicionamento de medo contextual	Prejudica	SR141716A (3 mg/kg, ac.)	Marsicano et al. (2002)
		SR141716A (3 mg/kg, ip.)	Niyukire et al. (2007)
		SR141716A (3 mg/kg, ac.)	Pisanti et al. (2010)
		SR141716A (10 mg/kg, ip.)	Suzuki et al. (2004)
		SR141716A (1 mg/kg, ip.)	Pamplona et al. (2006)
	Facilita	SR141716A (1 mg/kg, ip.)	Pamplona et al. (2008)
		WIN55,212-2 (0,25 mg/kg, ip.)	Pamplona et al. (2006)
		WIN55,212-2 (0,25 mg/kg, ip.)	Pamplona et al. (2008)
		AM404 (10 mg/kg, ip.)	Pamplona et al. (2008)
		AM404 (1 µg/µl, ic.v.)	Bitarrou et al. (2008)
		CBD (2 µg/µl, ic.v.)	Bitarrou et al. (2008)
		AEA (0,17 ng por side i.CA1)	De Oliveira Alvares et al. (2009)
		SR141716A (1,5-5 mg/kg ip.)	Chhatwal et al. (2005)
Sobressalto potencializado pelo medo	Prejudica	AM251 (2 µg, intra-IL.)	Lin et al. (2009)
		WIN55,212-2 (0,05 µg, intra-IL.)	Lin et al. (2009)
	Facilita	AM404 (10 mg/kg, ip.)	Chhatwal et al. (2005)

		AM404 (0,2 µg, intra-IL)	Lin et al. (2009)
		URB597 (0,3 µg, intra-IL)	Lin et al. (2009)
	Sem efeito	WIN55,212-2 (5 mg/kg, i.p.)	Chhatwal et al. (2005)
Esquiva inibitória	Prejudica	AM251 (6 ng/0,5 µl intra-CA1)	Abush et al. (2009)
	Facilita	WIN55,212-2 (5 µg/0,5 µl intra-CA1)	Abush et al. (2009)
		AM404 (200 ng/0,5 µl intra-CA1)	Abush et al. (2009)
Esquiva passiva	Prejudica	SR141716A (3 mg/kg, i.p.)	Niyuhire et al. (2007)
Condicionamento de medo no labirinto de Barnes	Prejudica	SR141716A (3 mg/kg, i.p.)	Niyuhire et al. (2007)

Nosso grupo de pesquisa, por exemplo, tem mostrado efeitos facilitatórios sobre a extinção do condicionamento aversivo contextual, através da administração de agonistas canabinóides diretos (WIN55,212-2) (PAMPLONA et al., 2006; PAMPLONA et al., 2008), de agonistas canabinóides indiretos (AM404 – atua aumentando os níveis de eCB) (BITENCOURT et al., 2008; PAMPLONA et al., 2008) e, surpreendentemente, através da administração do canabidiol – CBD, o maior constituinte da planta *Cannabis sativa* (BITENCOURT et al., 2008). Neste estudo, publicado por Bitencourt e colaboradores, os autores mostraram o que até então não se tinha muito conhecimento, ou seja, que era possível induzir a facilitação da extinção de uma memória aversiva por um fitocanabinóide (da própria planta). Somada a esta característica do CBD de facilitar a extinção, podemos ainda incluir a “seletividade” que este composto teve em diminuir o comportamento tipo-ansioso apenas dos animais que passaram por uma situação de estresse, sem afetar o comportamento dos animais normais. Já o diazepam, utilizado como controle positivo, diminuiu o comportamento tipo-ansioso de ambos os

animais, estressados e normais. O estudo mostrou também que estes efeitos observados por parte do CBD parecem ser mediados pelos receptores CB1, visto que a administração prévia de um antagonista destes receptores, o SR141716A, foi capaz de reverter os efeitos do CBD. Uma possível explicação para o mecanismo de ação do CBD nestes efeitos em específico seria um suposto aumento dos níveis de eCB, através da inibição da degradação e recaptação destas substâncias endógenas (BISOGLIO et al., 2001), porém, não podemos descartar a possibilidade de outros mecanismos de ação (para maiores detalhes sobre a farmacologia do CBD, ver MECHOUAM et al., 2007). Pelo fato do CBD se tratar de um componente da Cannabis que não possui os mesmos efeitos do Δ^9 -THC e por já ter sido testado com eficácia e segurança em humanos (ZUARDI et al., 1995), este achado se mostrou promissor a novas farmacoterapias direcionadas ao tratamento de transtornos que envolvam a rememoração de eventos traumáticos.

Esta capacidade dos canabinóides promoverem a facilitação da extinção de memórias aversivas tem também sido mostrada em outros paradigmas comportamentais como no sobressalto potencializado pelo medo (CHHATWAL et al., 2005; LIN et al., 2009) e na esquia inibitória (ABUSH & AKIRAV, 2009). Estes estudos, juntamente com outros estudos que reafirmam a importância do papel do sistema eCB na extinção de memórias aversivas, nos dão boas perspectivas para o tratamento de transtornos relacionados ao trauma em humanos.

REFERÊNCIAS

ABUSH, H. & AKIRAV, I. Cannabinoids modulate hippocampal memory and plasticity. In: *Hippocampus*, v.20, n.10, p.1126-38, 2009.

ALVARES, L. et al. Opposite action of hippocampal CB1 receptors in memory reconsolidation and extinction. In: *Neuroscience*, v.154, n.4, p.1648-55, 2008.

BELTRAMO, M. et al. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. In: *Science*, v.277, n.5329, p.1094-7, 1997.

BISOGNO, T. et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. In: *Br J Pharmacol*, v.134, n.4, p.845-52, 2001.

BITENCOURT, R. M. et al. Facilitation of contextual fear memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. In: *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008.

BLANCHARD, R. J. & BLANCHARD, D. C. Crouching as an index of fear. In: *J Comp Physiol Psychol*, v.67, n.3, p.370-5, 1969.

CAMMAROTA, M. et al. Retrieval and the extinction of memory. In: *Cell Mol Neurobiol*, v.25, n.3-4, p.465-74, 2005.

CARLINI, E. A. et al. Letter: Cannabidiol and Cannabis sativa extract protect mice and rats against convulsive agents. In: *J Pharm Pharmacol*, v.25, n.8, p.664-5, 1973.

CHHATWAL, J. P. et al. Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear. In: *Neuropsychopharmacology*, v.30, n.3, p.516-24, 2005.

CHILDERS, S. R. & Breivogel, C. S. Cannabis and endogenous cannabinoid systems. In: *Drug Alcohol Depend*, v.51, n.1-2, p.173-87, 1998.

DEVANE, W. A. et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. In: *Mol Pharmacol*, v.34, n.5, p.605-13, 1988.

DEVANE, W. A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. In: *Science*, v.258, n.5090, p.1946-9, 1992.

DI MARZO, V. et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. In: *Nature*, v.372, n.6507, p.686-91, 1994.

DI MARZO, V. et al. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. In: *Trends Neurosci*, v.21, n.12, p.521-8, 1998.

HERKENHAM, M. et al. Cannabinoid receptor localization in brain. In: *Proc Natl Acad Sci USA*, v.87, n.5, p.1932-6, 1990.

HERTZBERG, M. A. et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. In: *Biol Psychiatry*, v.45, n.9, p.1226-9, 1999.

HOFFMAN, A. F. & LUPICA, C. R. Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA(A) synaptic transmission in the hippocampus. In: *J Neurosci*, v.20, n.7, p.2470-9, 2000.

HOWLETT, A. C. Inhibition of neuroblastoma adenylate cyclase by cannabinoid and nantradol compounds. In: *Life Sci*, v.35, n.17, p.1803-10, 1984.

HOWLETT, A. C. et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. In: *Pharmacol Rev*, v.54, n.2, p.161-202, 2002.

KATONA, I., B. et al. GABAergic interneurons are the targets of cannabinoid actions in the human hippocampus. In: *Neuroscience*, v.100, n.4, p.797-804, 2000.

LIN, H. C. et al. The role of prefrontal cortex CB1 receptors in the modulation of fear memory. In: *Cereb Cortex*, v.19, n.1, p.165-75, 2009.

MARSICANO, G. et al. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. In: *Nature*, v.418, n.6897, p.530-4, 2002.

MATSUDA, L. A. et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. In: *Nature*, v.346, n.6284, p.561-4, 1990.

MECHOULAM, R. & HANUS, L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. In: *Chem Phys Lipids*, v.108, n.1-2, p.1-13, 2000.

MECHOULAM, R. et al. Chemical basis of hashish activity. In: *Science*, v.169, n.945, p.611-2, 1970.

MECHOULAM, R. et al. Cannabidiol--recent advances. In: *Chem Biodivers*, v.4, n.8, p.1678-92, 2007.

MYERS, K. M. & DAVIS, M. Behavioral and neural analysis of extinction. In: *Neuron*, v.36, n.4, p.567-84, 2002.

ONAIVI, E. S. et al. CNS effects of CB2 cannabinoid receptors: beyond neuro-immuno-cannabinoid activity. In: *J Psychopharmacol*, 2011.

PACHER, P. et al. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. In: *Pharmacol Rev*, v.58, n.3, p.389-462, 2006.

PAMPLONA, F. A. et al. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 facilitates the extinction of contextual fear memory and spatial memory in rats. In: *Psychopharmacology (Berl)*, v.188, n.4, p.641-9, 2006.

_____. Short- and long-term effects of cannabinoids on the extinction of contextual fear memory in rats. In: *Neurobiol Learn Mem*, v.90, n.1, p.290-3, 2008.

PAMPLONA, F. A. & TAKAHASHI, R. N. Psychopharmacology of the endocannabinoids: far beyond anandamide. In: *J Psychopharmacol*, 2011.

PERTWEE, R. G. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. In: Br J Pharmacol, v.147 Suppl 1, p.S163-71, 2006.

QUIRK, G. J. & MUELLER, D. Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. In: Neuropsychopharmacology, v.33, n.1, p.56-72, 2008.

RINALDI-CARMONA, M. et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. In: FEBS Lett, v.350, n.2-3, p.240-4, 1994.

VIVEROS, M. P. et al. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. In: Pharmacol Biochem Behav, v.81, n.2, p.331-42, 2005.

ZUARDI, A. W. et al. Antipsychotic effect of cannabidiol. In: J Clin Psychiatry, v.56, n.10, p.485-6, 1995.

