

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

ALEJANDRO DOS SANTOS RODRIGUEZ MALDONADO
MATEUS RODRIGUES CHUQUI

**A RELEVÂNCIA DA PLASTICIDADE DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE:
INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA À TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E
DEPRESSÃO**

São Paulo

2023

ALEJANDRO DOS SANTOS RODRIGUEZ MALDONADO – RA: 013243

MATEUS RODRIGUES CHUQUI – RA: 011124

**A RELEVÂNCIA DA PLASTICIDADE DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE:
INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA À TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E
DEPRESSÃO**

Projeto do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof. Dra. Ana Yara Serrano Gomes, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2023

RESUMO

A ansiedade e depressão nos últimos anos tem sido um problema cada vez mais frequente dentre a população mundial, e especificamente no Brasil, que lidera o ranking de país mais depressivo e ansioso da América Latina e juntamente a isso, o uso de fármacos antidepressivos vem crescendo e por mais que seja eficaz e relativamente seguro, apresenta diversas limitações. Essas condições têm impactos significativos na qualidade de vida, afetando emocionalmente e prejudicando o desempenho diário das pessoas. A ansiedade se manifesta como uma emoção normal, mas pode se tornar patológica quando os sintomas são persistentes e excessivos. Já a depressão é um distúrbio de humor sério, que causa sintomas graves, como tristeza persistente e pensamentos suicidas. A ansiedade e a depressão são doenças mentais alarmantes no mundo pós-pandêmico, com o Brasil liderando os índices de prevalência na América Latina. O tratamento tradicional dessas doenças são funcionais e relativamente seguros, porém apresentam limitações, como tolerância, remissão dos sintomas e até problemas nas funções cognitivas. Isso levou à busca por terapias alternativas como a modulação do Sistema Endocanabinóide sendo um recurso de potencial terapêutica no tratamento da ansiedade e depressão. Nesta revisão bibliográfica, selecionando artigos através das plataformas "Google Acadêmico", "Pubmed", "NCBI. O objetivo é analisar a farmacoterapia tradicional para quadros de ansiedade e depressão, como uso de antidepressivos e ansiolíticos, e apresentar uma nova opção alternativa pouco estudada até o momento, porém promissora, o Sistema Endocanabinóide. Pesquisas têm se voltado ao aprofundamento e entendimento dos ligantes endógenos envolvidos no SEC, que por meio de experimentos, têm se comprovado sua importância e sua relação à quadros de ansiedade e depressão. Juntamente aos ligantes, o entendimento dos mecanismos de suas enzimas catalisadoras e sua promissora relação terapêutica, têm animado os pesquisadores. Estudos recentes mostram análises no tratamento de distúrbios mentais ativando o receptor CB1. Pesquisas exploram sítios alostéricos e ortostéricos desse receptor para reduzir efeitos colaterais. através do desenvolvimento de novos fármacos que visam por meio desses estudos é possível reduzir efeitos adversos. Já o receptor CB2 tem o papel na atividade neuronal dopaminérgica e afeta funções relacionadas à dopamina com resultados contraditórios na ansiedade e depressão.

Palavras-chave: ansiolíticos; antidepressivos; CB1; CB2; ligantes endógenos

ABSTRACT

Anxiety and depression have become increasingly common problems among the global population in recent years, specifically in Brazil, which ranks as the most depressed and anxious country in Latin America. Along with this, the use of antidepressant medications has been growing, and although they are effective and relatively safe, they have various limitations. These conditions have significant impacts on quality of life, emotionally affecting and impairing people's daily performance. Anxiety manifests as a normal emotion but can become pathological when symptoms are persistent and excessive. On the other hand, depression is a serious mood disorder that causes severe symptoms such as persistent sadness and suicidal thoughts. Anxiety and depression are alarming mental illnesses in the post-pandemic world, with Brazil leading the prevalence rates in Latin America. Traditional treatments for these diseases are functional and relatively safe, but they have limitations such as tolerance, symptom remission, and even problems with cognitive functions. This has led to the search for alternative therapies such as the modulation of the Endocannabinoid System, which has the potential for therapeutic use in the treatment of anxiety and depression. In this literature review, articles were selected through platforms such as Google Scholar, PubMed, and NCBI. The objective is to analyze traditional pharmacotherapy for anxiety and depression, such as the use of antidepressants and anxiolytics, and present a new alternative option that has been little studied so far but is promising: the Endocannabinoid System. Research has focused on deepening the understanding of endogenous ligands involved in the ECS, which, through experiments, have proven their importance and their relationship to anxiety and depression. Alongside the ligands, the understanding of the mechanisms of their catalyzing enzymes and their promising therapeutic relationship has encouraged researchers. Recent studies have shown promising results in the treatment of mental disorders by activating the CB1 receptor. Research is exploring allosteric and orthosteric sites of this receptor to reduce side effects. Through the development of new drugs targeting these sites, it is possible to reduce adverse effects. As for the CB2 receptor, it plays a role in dopaminergic neuronal activity and affects dopamine-related functions, with contradictory results in anxiety and depression.

Keywords: anxiolytics; antidepressants; CB1; CB2; endogenous ligands.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Relação hipotética entre dieta, saúde física e saúde mental
- Figura 2 - Infográfico do transtorno sazonal efetivo
- Figura 3 - Estruturas do sistema límbico
- Figura 4 - Transmissão sináptica
- Figura 5 - Biossíntese da noradrenalina
- Figura 6 - Canal operado por ligante e canal regulado por sinalização metabotrópica
- Figura 7 - Receptores do glutamato
- Figura 8 - Estruturas dos principais endocanabinóides
- Figura 9 - Fluxograma do histórico da ansiedade
- Figura 10 – Hipótese monoaminérgica da depressão
- Figura 11 - Diagrama esquemático do complexo canal íon cloreto-GABA-benzodiazepínico
- Figura 12 - Mecanismo de ação proposto para os antidepressivos ISRS e ISRN
- Figura 13 - Locais de ação dos antidepressivos
- Figura 14 - Gráfico do comprometimento em domínios cognitivos e função cognitiva geral em 160 pacientes com TDM antes e após 8 semanas de tratamento com ISRS
- Figura 15 – Estrutura química do THC e CBD
- Figura 16 – Processos e funções fisiológicas das quais o SEC participa
- Figura 17 – Síntese, degradação e sinalização endocanabinóide
- Figura 18 - Sinalização retrógrada e não-retrógrada
- Figura 19 - Esquema do mecanismo “retrógrado” de ação dos endocanabinóide
- Figura 20 – A aplicação de inibidores de FAAH e MAGL na depressão/ansiedade e o mecanismo relacionado
- Figura 21 – Droga em ensaios clínicos que inibe FAAH
- Figura 22 – Estrutura molecular CB1
- Figura 23 – Modelo de desenho experimental em ratos

Figura 24 – Esquema de receptor CB1 com suas regiões sinalizadas e moduladores

Figura 25 - Resumo dos efeitos dos antagonistas de CB1, AM251 no comportamento do tipo depressão em roedores

Figura 26 – Estrutura molecular CB2

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Neurotransmissores envolvidos na regulação do humor

Quadro 2 - Critérios diagnósticos para depressão segundo DSM-5

Quadro 3 - Fisiopatologia da ansiedade e depressão

Quadro 4 – Porcentagem de remissão em pacientes com o uso de ISRS

Quadro 5 - Medicamentos utilizados no tratamento da ansiedade

Quadro 6 - Perspectivas do SEC para o tratamento da ansiedade e depressão

Quadro 7 – Vantagens e desvantagens dos tratamentos e modulação do SEC para ansiedade e depressão

LISTA SIGLAS E ABREVIÇÕES

TAS	Transtorno Afetivo Sazonal
SL	Sistema Límbico
NT(s)	Neurotransmissor(es)
5-HT	Serotonina
DA	Dopamina
NE	Norepinefrina
GABA	Ácido gama-aminobutírico
SNC	Sistema nervoso central
TAG	Transtorno de ansiedade generalizada
TOC	Transtorno obsessivo-compulsivo
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-Traumático
SEC	Sistema Endocanabinóide
THC	Tetrahydrocannabinol
CBD	Canabidiol
OMS	Organização Mundial da Saúde
APA	American Psychiatric Association
ISRS	Inibidores seletivos de recaptção de serotonina
ISRN	Inibidores seletivos de recaptção de noradrenalina
ATC	Antidepressivos tricíclicos
IMAO	Inibidores da monoaminaoxidase
TDM	Transtorno depressivo maior
GLU	Glutamato
2-AG	2-araquidonoglicerol
AEA	N-araquidonoiletanolamina
Ca ²⁺	Cálcio
K ⁺	Potássio
A.C	Antes de Cristo
TRPV1	Receptor potencial transitório de vaniloide tipo-1
CB1	Canabinóide 1
CB2	Canabinóide 2
CBRs	Receptores canabinóides
SID	Supressão da inibição induzida pela despolarização
SED	Supressão da excitação induzida pela despolarização
NAPE	N-araquidonoil-fosfatidiletanolaminas
NAPE-PLD	N-ácil-fosfatidiletanolamina fosfolipase D
FAAH	<i>Fatty acid amide hydro-lase</i> ; amida hidrolase de ácidos graxos
AA	Ácido araquidônico
DAGL	Diacilglicerol lipase
MAGL	Monoacilglicerol lipase
ABHD6	α,β -hidrolase contendo domínio 6
ABHD12	α,β -hidrolase contendo domínio 12
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
KO	<i>Knockout</i>
mg/kg	Miligramas por kilograma
>	Maior que
kDa	Kilodalton
eCBs	Endocanabinóides
EA	Etanolamina

BLA	Amígdala lateral
NAc	Núcleo <i>Accubens</i>
MsN	Neurônios espinhosos médios
SMBD	Septo medial e Núcleo da Banda Diagonal
HbM	Habênula medial
GC	Glicocorticoide
ACTH	Adrenocorticotrófico
AVP	Vasopressina
CRH	Corticotrofina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL	12
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	12
3. METODOLOGIA	12
4. DESENVOLVIMENTO	13
4.1 CONTROLE DO HUMOR	13
4.1.2 Humor x Emoção	13
4.1.3 Estruturas cerebrais relacionadas às emoções	15
4.1.4 Comunicação neuronal	17
4.1.5 Principais neurotransmissores e receptores relacionados ao humor	18
5. HISTÓRICO DA ANSIEDADE E DA DEPRESSÃO	24
5.1 ANSIEDADE	26
5.1.2 Ansiedade social	26
5.1.3 Ansiedade generalizada	27
5.2 DEPRESSÃO	28
5.3 FISIOPATOLOGIA DA ANSIEDADE E DEPRESSÃO	29
5.4 TRATAMENTO DA ANSIEDADE E DEPRESSÃO E SUAS COMPLICAÇÕES	34
6. PERSPECTIVAS DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE	41
6.1 COMPONENTES DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE	44
6.1.2 Endocanabinóides (Ligantes Endógenos)	44
6.1.3 Enzimas FAAH e DAGL e aplicação de inibidores com foco terapêutico em ansiedade e depressão	49
6.1.4 Receptor CB1 para ansiedade	53
6.1.5 Receptor CB1 para depressão	57
6.1.6 Receptor CB2.....	59
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
REFERÊNCIAS	64

1. INTRODUÇÃO

No mundo pós-pandêmico a ansiedade e depressão aparecem como doenças mentais mais alarmantes, segundo a OMS, 2022. O Brasil aparece no topo do *ranking* mundial da ansiedade e é o país com a maior prevalência de depressão da América Latina (OMS, 2022), com isso o tratamento dessas doenças se torna uma questão de saúde pública (Ministério da Saúde, 2022).

Segundo a revisão mundial sobre saúde mental, publicada em 2022 pela OMS, quase 1 bilhão de pessoas no ano de 2019, incluindo 14% dos adolescentes, viviam com um transtorno mental e o suicídio foi responsável por mais de 1% das mortes de todo o mundo, e 58% desses casos ocorreram em pessoas com menos de 50 anos de idade (OPAS, 2022). Além disso, um estudo conduzido pela Universidade de São Paulo (USP) em 2021, revelou que o Brasil lidera a lista de 11 países, com o maior número de casos de ansiedade (63%) e depressão (59%), seguido pela Irlanda e pelos Estados Unidos, respectivamente (Assessoria de Comunicação da CUT-PE, 2022).

Quando enfrentamos situações que podem causar medo, dúvida ou expectativa, é comum que a ansiedade se manifeste como uma emoção normal. Muitas vezes, tememos que as coisas não ocorram como esperado ou desejado. No entanto, é possível que esses sentimentos persistam e se tornem excessivos, o que geralmente é acompanhado por alguns dos seguintes sintomas: inquietação, fadiga, irritabilidade, dificuldade de concentração, tensão muscular, distúrbios do sono, taquicardia ou aumento da frequência cardíaca, sensação de falta de ar, como se o ar não estivesse chegando aos pulmões, aperto no peito, dor de cabeça, sudorese excessiva, cansaço, entre outros (IFMG, 2021).

Dessa forma, a ansiedade é identificada como uma condição patológica que afeta negativamente a qualidade de vida da pessoa. Isso ocorre porque ela pode resultar em desconforto emocional e sofrimento psicológico intenso, que dominam a vida mental e interferem no desempenho diário (IFMG, 2021). Existem vários tipos de transtornos de ansiedade, incluindo transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), fobias específicas,

agorafobia, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno de ansiedade social e transtorno de ansiedade de separação (APA, 2021).

A depressão, também chamada de depressão maior, transtorno depressivo maior ou depressão clínica, é um distúrbio de humor frequente e sério, que gera sintomas graves que prejudicam a maneira como uma pessoa se sente, pensa e lida com as atividades cotidianas, como dormir, comer e trabalhar e seus sintomas podem apresentar humor persistente triste, sentimento de culpa, inutilidade ou desamparo e até pensamentos ou tentativas de suicídio (NIH, 2023).

Nessas condições, as intervenções terapêuticas para quadros de ansiedade e depressão tem sido largamente usada há décadas e são desenvolvidas com focos em fármacos que embora apresentem resultados promissores em pacientes, possuem certas limitações, como na adequação do paciente à classe de fármacos sendo notavelmente percebido o desconforto dos efeitos colaterais e também a dependência, sensibilidade e tolerância do indivíduo ao tratamento dessas enfermidades (GOODMAN, 2008)

A partir disso, terapias alternativas foram estudadas ao longo dos anos, assim em particular a *Cannabis sativa* apareceu como um alvo com potencial terapêutico por seus efeitos já conhecidos, porém não aprofundados. No início da década de 1960, Raphael Mechoulam e sua equipe descobriram e isolaram os dois principais componentes da *Cannabis sativa*, Tetrahydrocannabinol (THC) e Canabidiol (CBD) e após 30 anos, em meados de 1990, pesquisadores americanos conseguiram identificar o Sistema Endocanabinóide (SEC), o qual é largamente estudado nos dias de hoje. Nessa imersão o isolamento dos componentes dessa planta permitiu o conhecimento do sistema endocanabinóide visto que para este estudo esse sistema mostra meios que ainda poucos estudados podem ser úteis na sua modulação para o tratamento dessas doenças mentais (CHRISTOVÃO, 2021).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar com auxílio de revisões bibliográficas, diferentes intervenções terapêuticas para transtornos de ansiedade e depressão por meio da modulação do Sistema Endocanabinóide, além de ressaltar sua importância como uma alternativa aos tratamentos utilizados com medicamentos clássicos já preconizados.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- I. Descrever em linhas gerais os métodos farmacoterapêuticos já amplamente utilizados para quadros de ansiedade e depressão e sinalizar suas limitações;
- II. Explicar intervenções terapêuticas modulatórias associadas aos desdobramentos do SEC e de seus componentes
- III. Analisar vantagens e desvantagens conhecidas até agora da eficácia da modulação do SEC em quadros de ansiedade e depressão

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados e bibliotecas científicas eletrônicas SciELO, PubMed, Google Acadêmico, por meio de artigos científicos, teses de mestrado e doutorado e livros. A busca se deu por termos como “ansiedade”, “depressão”, “ansiolíticos”, “antidepressivos” e “sistema endocanabinóide”, presentes nas pesquisas, e assim selecionamos o material. Foram utilizadas referências com data de publicação entre 1990 e 2023.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 CONTROLE DO HUMOR

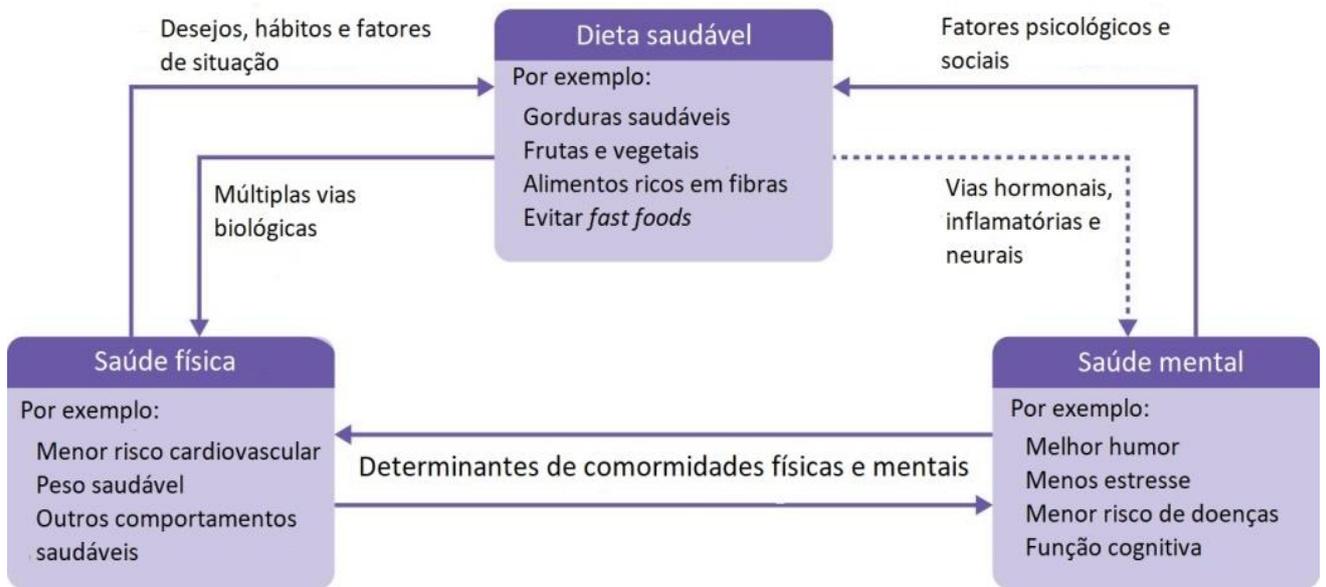
4.1.2 Humor x Emoção

Considerado um estado de espírito, o humor significa a disposição do ânimo de uma pessoa, podendo ser compreendido como bom ou mau humor, e tem um impacto direto sobre a forma como nos comportamos. É uma ocorrência complexa que engloba a emoção, cognição, percepção, ideação e ação de maneira coerente. Um indivíduo bem-humorado, tende a levar um estilo de vida mais otimista e alegre do que uma pessoa mal-humorada, que tende ao pessimismo e um estilo de vida mais deprimido (BUENO, 2021).

Nesta abordagem é comum perceber as pessoas com este tipo de “humor”. O humor é comedido por uma série de circuitos cerebrais separados, mas que se comunicam e compreende grande parte do cérebro, mas particularmente o sistema límbico. Diferentemente do humor, as emoções como alegria, medo, amor, raiva e tristeza são consideradas um estado psicológico, e do ponto de vista biológico, as emoções são padrões de comportamento pré-conscientes que são acionados impulsivamente por qualquer situação que exija uma resposta rápida e imediata (BALESTRIN; DEMARCO, 2019).

O nosso humor pode ser também influenciado por diversos fatores. Segundo Joseph Firth e colegas (2020), uma alimentação inadequada pode ser um fator que desencadeia o mau humor, enquanto a melhora da dieta pode não só beneficiar a saúde física, mas também preservar a saúde mental da população. Estudos epidemiológicos constataram que seguir um padrão alimentar saudável, que inclui um alto consumo de frutas, vegetais, nozes e legumes, assim como um consumo moderado de aves, ovos e laticínios, e apenas um consumo ocasional de carne vermelha, está associado a um menor risco de desenvolver depressão (FIRTH et al., 2020).

Figura 1 - Relação hipotética entre dieta, saúde física e saúde mental



FIRTH et al., 2020

Ilustração relacionando hábitos alimentares saudáveis com benefícios tanto na saúde mental quanto na saúde física. A linha tracejada é o foco para o nosso tema.

O fator climático quando relacionado com a sazonalidade também influencia no quadro de humor da população no geral. Estudos comprovam que durante o inverno, época que há uma diminuição da luz solar, há uma alta taxa de incidência de pacientes hospitalizados por depressão. Por exemplo, verificou-se na Espanha que o número de pacientes com transtornos depressivos diminuiu em períodos de alta temperatura e luz solar. Na Finlândia, por sua vez, a taxa de suicídio violento reduziu quando a intensidade da luz solar aumentou (SON; SHIN, 2021).

A luz solar é considerada o fator climático sazonal mais influente nos transtornos de humor, pois afeta o sistema de neurotransmissores. As variações sazonais na luz solar têm impacto sobre as amins monovalentes em humanos e animais, bem como nos neurotransmissores monoaminérgicos, por exemplo epinefrina, norepinefrina (NE), histamina, dopamina (DA) e serotonina (5-HT), influenciando também no metabolismo da 5-HT e na secreção noturna de melatonina. Essas mudanças neurobiológicas parecem estar relacionadas aos distúrbios sazonais e mentais. Nos meios acadêmicos, há relatos de que as alterações no metabolismo da serotonina e da melatonina, devido aos efeitos da luz

solar, estão associadas a padrões de transtorno afetivo sazonal (TAS), mania, transtorno depressivo, transtorno bipolar e tentativas violentas de suicídio (SON; SHIN, 2021). A figura 2 ilustra um infográfico com diagnóstico e tratamento do TAS.

Figura 2 - Infográfico do Transtorno Sazonal Efetivo (TAS)

Transtorno Afetivo Sazonal (TAS):

Mais do que o blues de inverno

À medida que os dias ficam mais curtos e há menos luz do dia, você pode começar a se sentir triste. Enquanto muitas pessoas experimentam o “blues do inverno”, algumas pessoas podem ter um tipo de depressão chamado transtorno afetivo sazonal (SAD).
O primeiro passo é determinar o quanto seus sintomas interferem em sua vida diária.

<p>Você tem sintomas leves que duraram menos de 2 semanas?</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Sentindo-se para baixo, mas ainda capaz de cuidar de si e dos outros • Tendo alguns problemas para dormir • Ter menos energia do que o normal, mas ainda ser capaz de fazer seu trabalho, trabalhos escolares ou tarefas domésticas 	<p>Essas atividades podem fazer você se sentir melhor:</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Fazendo algo que você gosta • Sair na luz do sol • Passar tempo com a família e amigos • Comer saudável e evitar alimentos com muito açúcar
<p>Se essas atividades não ajudarem ou seus sintomas estiverem piorando, converse com um profissional de saúde.</p>	
<p>Você tem sintomas mais graves que duram mais de 2 semanas?</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Retirada social • dormir demais • Ganhando peso • Desejo de alimentos com muito açúcar, como bolos, doces e biscoitos 	<p>Busque ajuda profissional:</p>  <ul style="list-style-type: none"> • terapia de luz • Psicoterapia (terapia da fala) • Medicamentos • Suplementos de vitamina D

Fonte: NIH

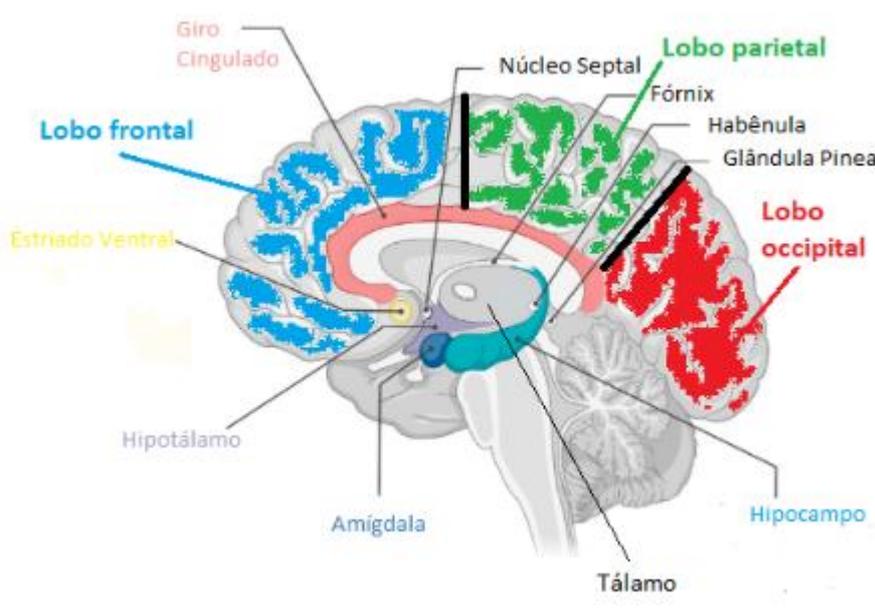
Infográfico representando um possível diagnóstico de TAS e atividades ou tratamento que possam ajudar nos quadros do transtorno.

4.1.3 Estruturas cerebrais relacionadas às emoções

O cérebro humano possui uma estrutura chamada Sistema Límbico (SL), representado na figura 3, que é responsável pelas emoções, motivação, aprendizado e memória. Ele é composto por um anel de estruturas corticais situadas nas faces medial, inferior e temporal do cérebro, envolvendo as estruturas do diencéfalo, do tronco encefálico e do lobo temporal. O hipotálamo é a estrutura que

integra e coordena as emoções, e além dele, a amígdala também é uma estrutura importante nesse processo, pois está conectada ao hipocampo, como a área pré-frontal, os núcleos septais e o núcleo dorso-medial do tálamo, que por meio dessas conexões, medeia e controla as atividades emocionais (BUENO, 2021; BALESTRIN; DEMARCO, 2019).

Figura 3 - Estruturas do sistema límbico



Fonte: Adaptado de Banwinkler et al., 2022

Figura ilustrando partes importantes do SNC, mais especificamente estruturas do sistema límbico relacionadas ao humor e emoção.

As emoções, dizendo de forma genérica, é gerada na amígdala cerebral já que é responsável por registrar os estímulos emocionais, fazendo com que a emoção seja criada pelos sinais diretos da amígdala até o córtex frontal, além disso ela também está relacionada com as emoções positivas e negativas. Em pacientes com depressão, a amígdala apresentou respostas excessivas enquanto em estímulos positivos, foram observadas respostas moderadas e em pesquisas realizadas regulando-as positivamente, os sintomas depressivos foram reduzidos (SINGH R. et al., 2021; BALESTRIN, 2019).

Alguns estudos realizados com ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) indicam que determinadas emoções têm maior probabilidade de se relacionarem a distintas regiões de atividade no sistema límbico, em comparação a outras emoções. A felicidade, por exemplo, ativa diversas regiões

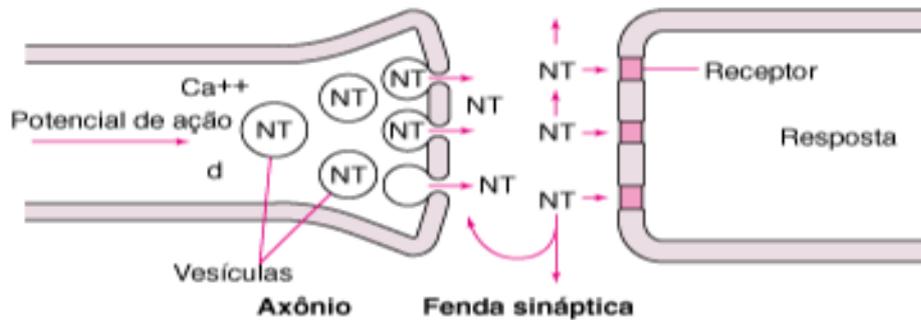
cerebrais, incluindo o córtex frontal direito, o pré-cúneo, a amígdala esquerda e a ínsula esquerda, sendo que essa atividade implica conexões entre a consciência e o "centro do sentimento" (amígdala) do cérebro. A repulsa é uma emoção fascinante que geralmente é relacionada à evitação e está associada à ativação e conexões entre a amígdala esquerda, o córtex frontal inferior esquerdo e o córtex insular. A raiva é uma emoção crucial que muitas pessoas, incluindo adultos e crianças, tentam gerenciar. Este sentimento está relacionado à ativação do hipocampo direito, da amígdala, de ambas as regiões do córtex pré-frontal e do córtex insular (MOAWAD, 2017).

A emoção do medo aciona a amígdala bilateral, o hipotálamo e áreas do córtex frontal esquerdo, implicando uma interação entre o pensamento (córtex frontal), uma sensação "instintiva" (amígdala) e um senso de urgência geralmente relacionado à sobrevivência (hipotálamo). A tristeza está correlacionada ao aumento da atividade do lobo occipital direito, da ínsula esquerda, do tálamo esquerdo, da amígdala e do hipocampo. Como o hipocampo tem uma forte ligação com a memória, é compreensível que a consciência de certas lembranças esteja conectada ao sentimento de tristeza (MOAWAD, 2017).

4.1.4 Comunicação neuronal

O sistema nervoso, através da comunicação neuronal mediada por neurotransmissores (NT), é capaz de controlar os órgãos do corpo e desempenhar um papel importante na maioria das funções corporais, desde movimentação dos membros até respiração e batimentos cardíacos, e pode também afetar diversas funções psicológicas como medo, prazer, tristeza, alegria e humor. Essa comunicação neuronal, também chamada de transdução de sinais sinápticos, é o processo no qual um NT armazenado em vesículas, em resposta a um potencial de ação gerado ao longo do axônio, é liberado na fenda sináptica e se liga ao receptor específico no neurônio pré-sináptico gerando uma resposta celular. A transmissão química envolve dois tipos distintos de especializações neuronais, os compartimentos pré- e pós-sinápticos (JURUENA, 2012).

Figura 4 – Sinapse química



Fonte: Manual MSD, 2022

A figura 4 ilustra o disparo de um potencial de ação gerado em um neurônio (pré-sináptico) transmitindo um sinal para outro neurônio (pós-sináptico). Quando o potencial de ação chega ao terminal do axônio, ele ativa canais de cálcio voltagem-dependentes na membrana da célula. O Ca²⁺ está presente em uma concentração muito maior fora do neurônio do que dentro dele e acaba invadindo a célula, quando isso ocorre as vesículas sinápticas se fundem com a membrana do axônio terminal, liberando o NT dentro da fenda sináptica. Após isso, os NTs se ligam aos receptores e geram uma resposta.

Os NTs são compostos sintetizados em neurônios responsáveis pela sinalização celular por meio de sinapses. A principal função deste mediador químico é controlar a atividade do sistema nervoso central e periférico para gerenciar a homeostase, e podem ser classificados por suas funções, como por exemplo os NTs excitatórios que aumentam a probabilidade do neurônio disparar um potencial de ação, os NTs inibitórios que diminuem a probabilidade do neurônio disparar um potencial de ação e os NTs modulatórios, também chamados de neuromoduladores, que são capazes de afetar um número maior de neurônios ao mesmo tempo e também se difundem por uma área maior e são de ação mais lenta, ao contrário dos outros NTs que tem uma ação mais rápida (DINIZ, 2020).

4.1.5 Principais neurotransmissores e receptores relacionados ao humor

Estes são divididos em NT peptídicos de ação lenta e em NT de moléculas pequenas e de ação rápida (Quadro 1). Os principais neurotransmissores que trabalham na regulação do humor são a 5-HT, norepinefrina (NE), glutamato (GLU), Ácido gama-aminobutírico (GABA) e os endocanabinóides.

Quadro 1 - Neurotransmissores envolvidos na regulação do humor

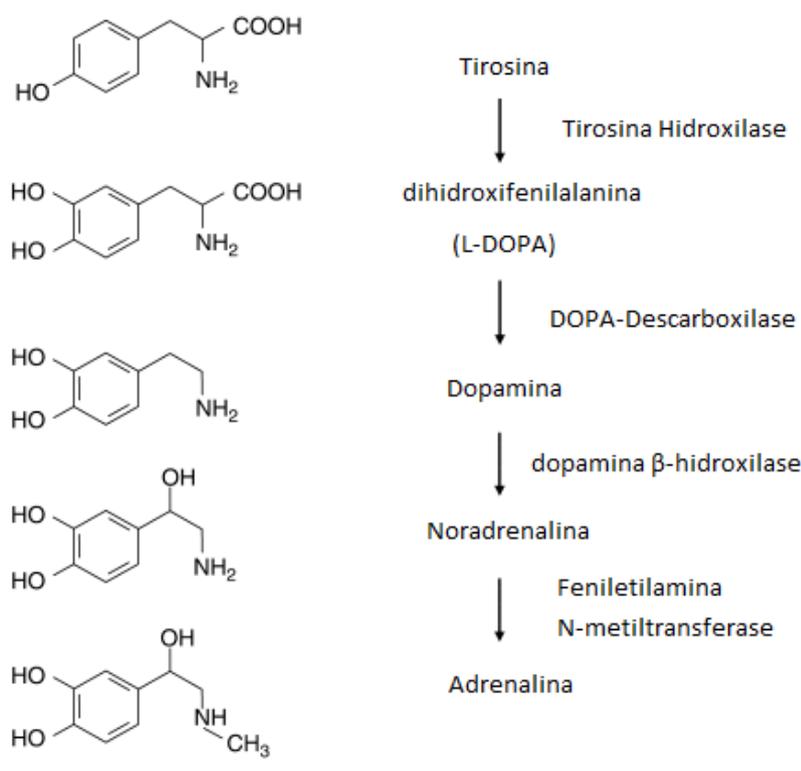
Neurotransmissor	Estímulo
Serotonina (5-HT)	Humor e bem-estar
Norepinefrina (NE)	Concentração e alerta
Glutamato (GLU)	Memória e aprendizado
Ácido gama-aminobutírico (GABA)	Modulação inibitória

Cerca de 90% da 5-HT é sintetizada por células específicas do trato gastrointestinal, chamadas células enterocromafins, além de neurônios do sistema nervoso entérico e pelas plaquetas. Ademais, é encontrada principalmente no sistema nervoso central (SNC) mas também na parede dos vasos sanguíneos, hipotálamo e células imunes. Já no SNC, após ser sintetizada, a 5-HT é armazenada nos neurônios serotoninérgicos pré-sinápticos e liberada por exocitose, no decorrer da despolarização do neurônio, se ligando a receptores serotoninérgicos pós-sinápticos. Além de agir sobre o controle do humor, emoções e no comportamento, tem-se como funções também auxiliando na modulação hidroeletrólítica e na motilidade gastrointestinal, regulação do sono, temperatura, êmese, tônus vascular periférico e cerebral. É importante ressaltar também que a 5-HT está relacionada diretamente a transtornos psiquiátricos, já que em quadros de depressão é observado uma redução desse neurotransmissor no SNC (DINIZ, 2020).

A NE é produzida a partir dos precursores sintetizados pelos neurônios noradrenérgicos, representado na figura 5, que estão localizados no *locus coeruleus*, localizado no núcleo do tronco encefálico. Essa região é onde se concentram os corpos celulares dos neurônios noradrenérgicos responsáveis pela produção da NE (ALMADA; BORGES; MACHADO, 2014). Quando ocorre um aumento na atividade do *locus coeruleus*, causado, por exemplo, pelo estresse, o estado de alerta é instalado, o que garante a sobrevivência. Em estados depressivos, uma queda nos níveis de NE, juntamente com uma diminuição da 5-HT, é frequentemente

observada. A síntese de NE, demonstrado na figura 5, assim como a dopamina e a adrenalina, começa com o aminoácido tirosina, que é hidroxilado em dihidroxifenilalanina (L-DOPA) pela enzima tirosina hidroxilase. A L-DOPA é descarboxilada pela enzima DOPA descarboxilase, formando a dopamina. A dopamina pode ser secretada na corrente sanguínea ou ser hidroxilada pela enzima dopamina β -hidroxilase e convertida em NE (DINIZ, 2020).

Figura 5 - Biossíntese da Noradrenalina



Fonte: Adaptado de WASSAL et al., 2009

Figura ilustrando a biossíntese da NE, a partir da tirosina e após uma sequência de ações enzimáticas, é formada a NE e adrenalina.

Dos NTs do SNC, o GABA é considerado o principal inibitório e o mais abundante em mamíferos. Ele é encontrado em diferentes áreas do cérebro e implica em 40% das sinapses de vertebrados adultos. Ele é sintetizado no SNC mediante a descarboxilação do ácido glutâmico por ação da descarboxilase do ácido glutâmico. O GABA tem seu efeito inibitório exercido por meio de dois tipos de receptores específicos: GABA A (ionotrópicos) e GABA B (metabotrópicos), que se

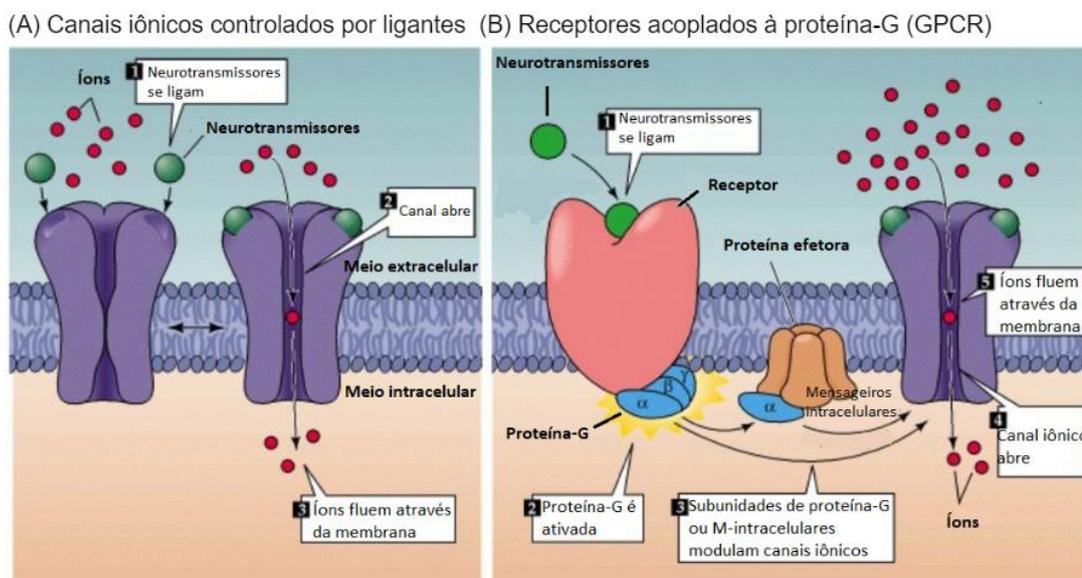
diferem nas características farmacológicas, estruturais e moleculares (PARODÍ, 2021).

Diversos estudos indicam que neurônios GABAérgicos estão presentes em diferentes áreas do cérebro, incluindo a amígdala, hipocampo, hipotálamo, córtex pré-frontal, bulbo olfatório, retina e medula espinal. Essa ampla distribuição das células GABAérgicas sugere que esse neurotransmissor inibitório desempenha um papel crucial em diversas funções do sistema nervoso central, incluindo a via tálamo-cortical, que regula funções essenciais como comportamento, controle motor, humor e sono, entre outras. E os principais distúrbios relacionados aos receptores GABAérgicos são distúrbios do sono, epilepsia, ansiedade e depressão (PARODÍ, 2021).

Os receptores ionotrópicos são diretamente conectados a canais iônicos, os quais são formados por um sítio extracelular que se liga a neurotransmissores e um domínio de membrana que cria o canal iônico. Como resultado, esses receptores combinam a função de ligação ao transmissor e de canal em uma única molécula. Eles são constituídos por multímeros compostos por pelo menos quatro ou cinco subunidades proteicas individuais, cada uma contribuindo para a formação do poro do canal iônico (PURVES et al., 2001).

Ao contrário dos receptores ionotrópicos, os receptores metabotrópicos não possuem canais iônicos integrados em sua estrutura. Em vez disso, eles influenciam os canais iônicos através da ativação de moléculas intermediárias conhecidas como proteínas G, e por esse motivo, são referidos como receptores acoplados à proteína G. Os receptores metabotrópicos consistem em proteínas monoméricas que possuem um domínio extracelular contendo um sítio de ligação para neurotransmissores e um domínio intracelular que se conecta com as proteínas G. Quando o neurotransmissor se liga ao receptor metabotrópico, as proteínas G são ativadas e se dissociam do receptor. Em seguida, elas podem interagir diretamente com os canais iônicos ou se ligar a outras proteínas efetoras, como enzimas, que geram mensageiros intracelulares capazes de abrir ou fechar os canais iônicos. Assim, as proteínas G podem ser vistas como transdutores que conectam a ligação do neurotransmissor com a regulação dos canais iônicos pós-sinápticos (PURVES et al., 2001).

Figura 6 - Canal operado por ligante e canal regulado por sinalização metabotrópica

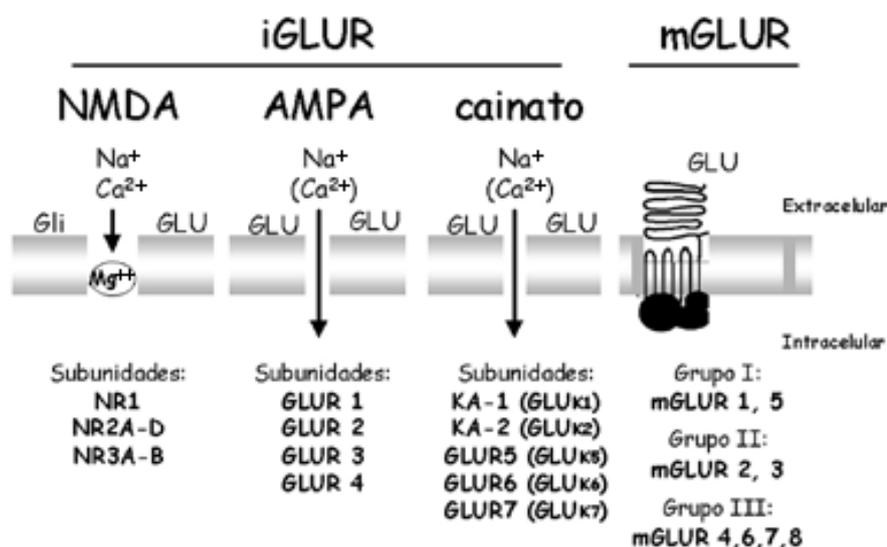


Fonte: Adaptado de PURVES et al., 2001

Figura ilustrando a sinalização ionotrópica e metabotrópica.

O glutamato (GLU) é considerado o principal neurotransmissor excitatório do SNC e é responsável por cerca de 75% da atividade excitatória do cérebro. Conforme ilustrado na figura 7, seus receptores podem ser ionotrópicos (NMDA, AMPA e cainato) e metabotrópicos (acoplados às proteínas G). O glutamato exerce um papel crucial na regulação da plasticidade e transmissão sináptica, além de ser um precursor do neurotransmissor inibitório GABA. Estudos têm evidenciado que desequilíbrios na transmissão glutamatérgica ou mudanças nos níveis cerebrais de glutamato estão intimamente relacionados a problemas na função cerebral, ocorrência de lesões cerebrais excitotóxicas e morte celular. Também há registros que indicam que mudanças na neurotransmissão glutamatérgica têm uma importante contribuição para o desenvolvimento de distúrbios do sistema nervoso periférico e central (ONAOLAPO, 2021).

Figura 7 - Receptores do glutamato



Fonte: CAROBREZ, 2003

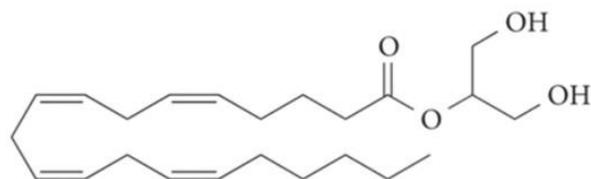
Figura ilustrando os diferentes tipos de receptores de Glutamato.

Os endocanabinóides são considerados neurotransmissores atípicos por não preencherem alguns critérios que os fariam ser do grupo de NT “clássicos” como os descritos acima. Eles são produzidos sob demanda e não podem ser armazenados em vesículas. Os endocanabinóides fazem parte do SEC que compreende os receptores, os agonistas endógenos e o aparato bioquímico relacionado responsável por sintetizar essas substâncias e finalizar suas ações. Os principais endocanabinóides são o glicerol 2-araquidonoil (2-AG) e a N-araquidonoiletanolamina, também conhecido como anandamida, demonstrados suas estruturas na figura 8, e podem se acoplar em seus principais receptores CB1 e do CB2, acoplados à proteína G, e ao receptor potencial transitório de vaniloide tipo-1 (TRPV1), exercendo sua possível função na regulação do humor (SAITO; et. al. 2010).

Figura 8 - Estruturas dos principais endocanabinóides



N-araquidonoiletanolamina (AEA)



2-araquidonoilglicerol (2-AG)

Fonte: SCHERMA et al., 2018

Estruturas químicas da AEA e 2-AG.

5. HISTÓRICO DA ANSIEDADE E DA DEPRESSÃO

O termo de ansiedade na antiguidade era conhecido por outros nomes de casos afetivos como, medo e fobia, porém já eram enunciados. Segundo Aristóteles (384 - 323 a.C.) *apud* Frota (2022), filósofo grego, em *Ética a Nicômaco*, afirma que “quando alguém é, por natureza, de tal maneira propenso a ter medo de tudo, até do chiar de um rato, diz-se que é bestialmente covarde e que a sua covardia é bestial; aquele homem de quem se diz que tinha medo de uma doninha era por doença”. Cícero (106-43 a.C.).

A ansiedade dentro dos seres vivos é latente, e sua definição decorrem nos documentos da história antiga, escritas em papiros, era conhecida do ponto moral negativo pelos indivíduos, era associada a um transtorno de uma doença. A palavra ansiedade frequentemente é contrastada com a palavra angústia. Apesar de muitos autores utilizarem os dois termos como sinônimos, existe uma relação mais direta de angústia e com a sensação de aperto e compressão retroesternal (DALGALARRONDO, 2019). Cícero (106-43 a.C.), ainda chega em uma distinção entre os indivíduos ansiosos, classificando-os com diferentes classes de ansiedade que embora se tenha na época uma visão mais ampla da enfermidade, era muito

comum que esses indivíduos sejam relacionados a portadores de melancolias e mania.

A melancolia é caracterizada por um humor depressivo, tristeza profunda e baixa autoestima, enquanto a mania é marcada por um estado de euforia, excitação e aumento da energia física e mental. Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), esses transtornos são classificados como transtornos do humor e são frequentemente comórbidos com transtornos de ansiedade (APS, 2013).

A depressão foi identificada por Hipócrates (aproximadamente 460-377 a.C.), Galeno (aproximadamente 129-199 d.C.) e Ishaq Ibn Imran (século X d.C.). As primeiras descrições clínicas desses médicos são muito semelhantes às de hoje, incluindo uma profunda perda da capacidade de sentir prazer, uma grave disforia (sentimento de desânimo) e perda de vontade. Esses sintomas são semelhantes aos do luto grave, mas podem ocorrer com ou sem um evento precipitante claro (NEMEROFF, 2020).

O termo "depressão" tem origem no latim "*depressus*", que significa "ato de pressionar para baixo". A depressão é classificada como um transtorno mental resultante da interação de vários fatores e atualmente, estima-se que cerca de 350 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem com esse transtorno. O estresse e a solidão são dois elementos frequentemente mencionados como contribuintes para o desenvolvimento da depressão (OMS, 2016).

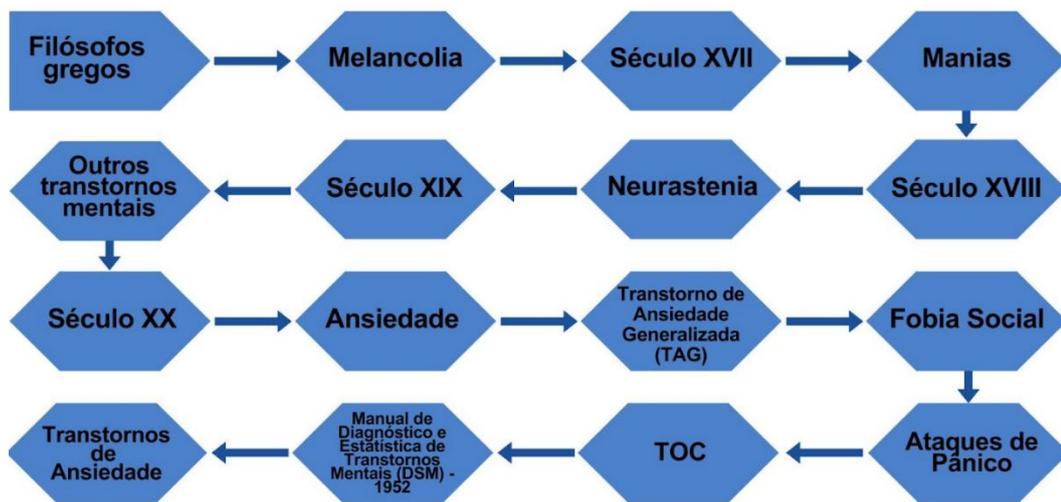
Ao longo do tempo, o conceito de depressão na psicanálise foi construído a partir da ideia de melancolia, que foi discutida por filósofos e médicos e incorporada na teoria dos humores. Com o tempo, o termo melancolia gradualmente desapareceu após o Renascimento e agora não é mais utilizado nos manuais de diagnóstico de doenças mentais. Atualmente, o termo depressão substituiu o termo melancolia na história da psicanálise (FUCCIO, 2015; PETRI BENTO, 2020).

A história como sintoma clínico foi relacionada ao surgimento do interesse por compreender a neurose. Nesse sentido, no final do século XIX, a ansiedade tornou-se objeto de pesquisa na psiquiatria em decorrência do neurologista Sigmund Freud, este, debruçando-se na ansiedade clínica, distinguiu a ansiedade crônica dos surtos

de ansiedade, além de classificar a "Angst Neurose" da neurastenia (CARVALHO et al., 2022).

Há uma discussão sobre se a ansiedade passou a ser considerada como uma entidade patológica somente a partir do século XIX. Contudo, existem indicativos de que a ansiedade era claramente identificada como um estado de afeto negativo distinto por filósofos e médicos greco-romanos (CROCQ, 2015).

Figura 9 - Fluxograma do histórico da ansiedade



Fluxograma representando a ordem cronológica dos desdobramentos da ansiedade desde os filósofos gregos até os transtornos de ansiedade conhecidos atualmente.

5.1 ANSIEDADE

5.1.2 Ansiedade social

Os níveis de ansiedade social (AS) aumentaram em adultos jovens desde o início da pandemia de COVID-19 (HAWES et al., 2021), essa ansiedade é classificada como o medo ou propriamente como ansiedade a resposta sociais em que situações assim tenham o desempenho desproporcional à ameaça real dessa experiência. Conhecida também como fobia social, em 1980 surgiu como diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (CLARK; BECK, 2012) e para aumentar a precisão dos diagnósticos e os alvos de tratamentos houve um interesse crescente da ciência em identificar as alterações cerebrais em pessoas com AS no

estado de repouso (MIZZI et al., 2021) facilitando a tradução da doença. Em 1994, conforme os critérios de diagnóstico do DSM-IV, na AS conheceu-se subtipos: o generalizado, não generalizado, o circunscrito, específico ou não generalizado partindo do pressuposto que todas essas caracterizações facilitam no prognóstico e na resposta ao tratamento (ANGÉLICO et al., 2012).

5.1.3 Ansiedade generalizada

De acordo com o DSM-III, o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é uma das unidades subjacentes à via da ansiedade, e é definido como uma condição em que há "extrema ansiedade e preocupação com o desempenho e com a própria saúde" (APA, 2013) é uma doença psiquiátrica caracterizada por um estado crônico de ansiedade, preocupação excessiva e irritabilidade. Segundo a DSM-5, a ansiedade generalizada é definida pela presença de ansiedade e preocupação excessivas, que ocorrem na maioria dos dias por pelo menos seis meses, sobre uma série de eventos ou atividades. Essa preocupação é difícil de controlar e está associada a pelo menos três dos seguintes sintomas: inquietação ou sensação de estar nervoso, fadiga, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular ou perturbação do sono (APA, 2013). O TAG parece ser uma condição bastante abrangente, envolvendo não só a ansiedade social e o transtorno do pânico, mas também levando, quando não tratado e crônico, ao Transtorno Depressivo Maior (TDM) (WITTCHEN et al., 2006).

Os tratamentos para o TAG podem incluir terapia cognitivo-comportamental (TCC), medicação ou uma combinação dos dois. A TCC tem como objetivo ajudar a pessoa a identificar e mudar padrões de pensamento e comportamento disfuncionais que contribuem para a ansiedade, enquanto a medicação pode ajudar a reduzir os sintomas físicos associados à ansiedade. No entanto, apesar dos tratamentos disponíveis, muitas pessoas com TAG não recebem o tratamento adequado, e mesmo quando recebem, nem sempre apresentam melhoras significativas (GOULD et al., 2012). Autores têm se dedicado ao estudo da ansiedade generalizada em um artigo de revisão publicado em 2016, Bandelow e Michaelis destacam que "a ansiedade generalizada é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns, com uma prevalência ao longo da vida de cerca de 5%". Eles também ressaltam que esse transtorno pode ser desencadeado por fatores genéticos, ambientais e psicológicos,

e que o tratamento pode envolver uma combinação de medicamentos e terapia cognitivo-comportamental (BANDELOW; MICHAELIS, 2016).

Outro autor que tem contribuído significativamente para o estudo da ansiedade generalizada é Borkovec, que propôs um modelo cognitivo baseado na preocupação excessiva como principal característica desse transtorno (BORKOVEC, 1994). Segundo o autor, a preocupação excessiva pode ser vista como uma estratégia de enfrentamento mal adaptativa, que acaba agravando a ansiedade e prejudicando o funcionamento diário do indivíduo.

5.2 DEPRESSÃO

A condição conhecida como transtorno depressivo bipolar, também referido como TDM, foi classificada pela OMS em 2008 como a terceira causa principal de doenças em todo o mundo. Estima-se que esta doença assumirá a primeira posição em 2030, segundo projeções da OMS. O diagnóstico de depressão é feito quando uma pessoa apresenta um humor persistentemente deprimido ou baixo, perda de interesse em atividades prazerosas (anedonia), sentimento de culpa ou inutilidade, falta de energia, dificuldade de concentração, alterações do apetite, retardo ou agitação psicomotora, distúrbios do sono ou pensamentos suicidas. Para receber o diagnóstico de TDM, de acordo com o DSM-5, um indivíduo deve apresentar pelo menos cinco dos sintomas mencionados anteriormente, incluindo um humor deprimido ou anedonia que cause prejuízo social ou ocupacional (BAINS, 2022).

Quadro 2 - Critérios diagnósticos para depressão segundo DSM-5

<p style="text-align: center;">Presença de pelo menos 5 entre os 9 critérios. Sintomas devem persistir por pelo menos duas semanas e um deles deve ser obrigatoriamente humor deprimido ou perda de interesse/prazer.</p>	
1.	Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (ex: sente-se triste, vazio ou sem esperança) ou por observação feita por outra pessoa (p. ex: parece choroso...). NOTA: em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.
2.	Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (conforme indicado por relato subjetivo ou observação).
3.	Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (por exemplo, mudança de mais de 5% do peso corporal em menos de 1 mês) ou redução ou aumento no apetite quase todos os dias. NOTA: em crianças, considerar o insucesso em obter o peso esperado.
4.	Insônia ou hipersonia quase diária.
5.	Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias.
6.	Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7.	Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriinação ou culpa por estar doente).
8.	Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação por outra pessoa).
9.	Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

Fonte: Adaptado de American Psychiatric Association (APA), 2014.

O TDM é um distúrbio psiquiátrico de alta prevalência, com uma taxa de ocorrência ao longo da vida de cerca de 5 a 17%, com uma média de 12%. A prevalência do transtorno é quase duas vezes maior em mulheres do que em homens, possivelmente devido a diferenças hormonais, efeitos do parto, estressores psicossociais diferentes entre homens e mulheres e o modelo comportamental de desamparo aprendido. Embora a idade média de início do TDM seja em torno dos 40 anos, pesquisas recentes indicam um aumento da incidência na população mais jovem devido ao uso de álcool e outras drogas de abuso (BAINS, 2022).

5.3 FISIOPATOLOGIA DA ANSIEDADE E DEPRESSÃO

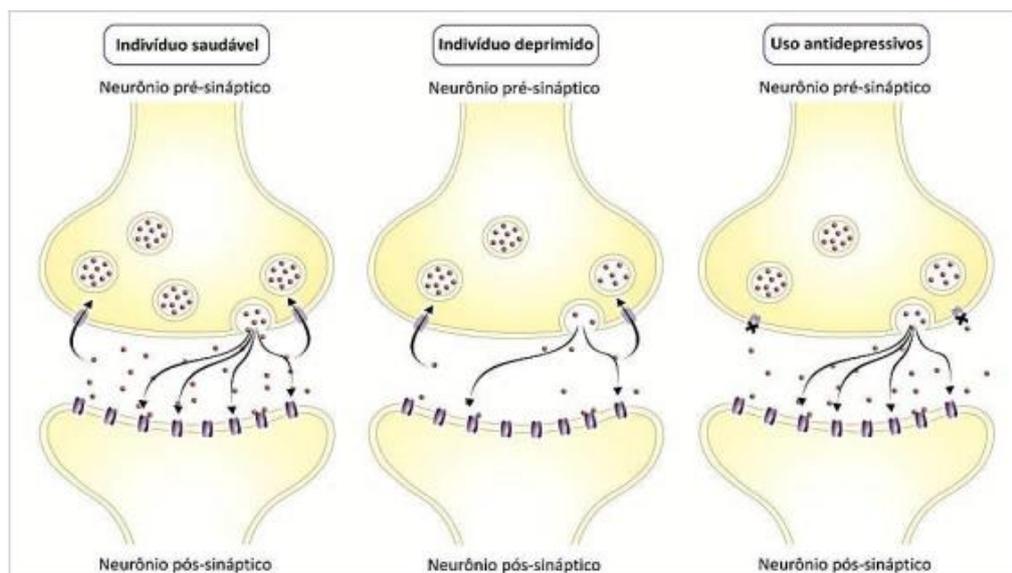
A fisiopatologia da ansiedade e da depressão é uma área complexa e envolve uma interação entre múltiplos fatores. Recentemente, surgiu uma proposta que sugere que os mecanismos epigenéticos podem desempenhar um papel na

ampliação duradoura do risco de depressão e ansiedade após a exposição a eventos adversos na vida. Esses mecanismos forneceriam uma estrutura mecânica que permite a integração de fatores genéticos e ambientais. Em linhas gerais, a epigenética se refere a processos que afetam a forma como os genes são expressos e traduzidos sem alterar a sequência do DNA. Esses processos incluem a metilação do DNA (DNAm), a presença de pequenos RNAs não codificantes, como os microRNAs (miRNAs), e as modificações nas histonas, entre outros. Embora esses processos sejam fundamentais para os processos biológicos normais, como a diferenciação celular, também têm sido associados a estados dessas doenças (PENNER-GOEKE et al., 2019).

Estudos também têm investigado a influência dos neurotransmissores, como a 5-HT, NE, dopamina, glutamato e GABA, na etiologia desses transtornos (GONDA et al., 2015; ZAKARIA et al., 2022). A serotonina desempenha um papel crucial na regulação do humor, sono e ansiedade, e a diminuição de sua disponibilidade tem sido associada ao desenvolvimento de transtornos de ansiedade e depressão (HENSLER, 2010).

A disfunção do sistema de transporte de 5-HT também foi relacionada à depressão e ansiedade (MAIER et al., 2018). A partir disso, estudos sugerem que as moléculas de monoaminas que desempenham um papel fundamental nos processos de transmissão de informações entre neurônios pré-sinápticos e pós-sinápticos podem estar intrinsecamente relacionadas a um desequilíbrio de neurotransmissores, como 5-HT, dopamina e NE (ZAKARIA et al., 2022).

Figura 10 - Hipótese monoaminérgica da depressão



Fonte: Adaptado de CASTRÉN, 2005, por ROSA, 2016.

Em um indivíduo sem transtorno depressivo, os neurotransmissores monoaminérgicos são armazenados em vesículas e liberados pelo neurônio pré-sináptico, onde se ligam a receptores específicos no neurônio pós-sináptico. Em indivíduos com depressão, a concentração de monoaminas na fenda sináptica é reduzida.

A NE, outro neurotransmissor, desempenha um papel importante na regulação do humor e ansiedade complicada pela disfunção do sistema noradrenérgico pode contribuir para o desenvolvimento desses transtornos (NUTT et al., 2015; STAMMERS et al., 2020). A NE desempenha um papel crucial na regulação da ansiedade, sendo liberada em situações de estresse para ativar os receptores adrenérgicos em diferentes regiões do cérebro, como o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipotálamo. No entanto, é importante ressaltar que o efeito da noradrenalina na ansiedade pode variar dependendo da região e da regulação neural (TANAKA et al., 2000).

Por outro lado, a noradrenalina também pode ter um efeito ansiogênico, ou seja, aumentar a ansiedade. Estudos indicam que a ativação de receptores adrenérgicos específicos em determinadas regiões cerebrais pode levar a respostas de ansiedade, resultando em maior excitabilidade neuronal e aumento dos sintomas ansiosos (RESSLER et al, 2000).

No contexto da depressão, a disfunção do sistema noradrenérgico tem sido implicada como um dos mecanismos subjacentes. Estudos têm demonstrado

alterações nos níveis de noradrenalina e nos receptores adrenérgicos em pacientes deprimidos, sugerindo uma regulação inadequada desse sistema neurotransmissor (NUTT et al., 2015). Essas alterações podem contribuir para os sintomas depressivos, como humor deprimido, falta de energia e motivação, além de afetar a regulação emocional e a resposta ao estresse (MORET et al., 2011).

Portanto, a noradrenalina desempenha um papel duplo na regulação da ansiedade, podendo ter efeitos ansiolíticos ou ansiogênicos dependendo da ativação de receptores adrenérgicos específicos em diferentes regiões cerebrais. Além disso, a disfunção do sistema noradrenérgico está implicada na fisiopatologia da depressão, destacando a importância desse neurotransmissor na compreensão e no tratamento desses transtornos (TANAKA, 2000; MORET 2011).

O glutamato, neurotransmissor excitatório, também está envolvido na modulação da ansiedade e depressão. A hiperativação do receptor NMDA de glutamato está associada a esses transtornos, enquanto a ativação dos receptores metabotrópicos de glutamato tem sido investigada como um possível alvo terapêutico (PITTENGER et al., 2017). Durante a sinalização, o glutamato atua em diversos receptores, sendo os principais os ionotrópicos e metabotrópicos. Os receptores glutamatérgicos ionotrópicos estão localizados na membrana pós-sináptica dos neurônios e são ativados pela ligação direta do glutamato (BROWN et al., 2017; MARTINEZ et al., 2019). Esses receptores são responsáveis por gerar a despolarização dos neurônios pós-sinápticos, resultando na entrada de íons excitatórios, como sódio e cálcio nas células. Esse aumento da atividade neuronal pode contribuir para a ansiedade (BYRNES et al., 2009).

No entanto, a disfunção do sistema glutamatérgico também está implicada na depressão. Estudos têm demonstrado que a regulação inadequada do glutamato pode levar a alterações neuroquímicas e circuitos neurais associados à depressão (SMITH et al., 2016; PARKER, 2018). Acredita-se que a maior excitação dos neurônios glutamatérgicos esteja relacionada a respostas fisiológicas de estresse, como o aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada e sudorese, que são sintomas comuns tanto na ansiedade quanto na depressão (LIU et al., 2017; WALKER et al., 2018). Assim, a regulação do sistema glutamatérgico desempenha um papel crucial na modulação tanto da ansiedade quanto da depressão. O

equilíbrio adequado do glutamato e sua sinalização são essenciais para o funcionamento saudável do cérebro e para o bem-estar emocional. A disfunção desse sistema pode contribuir para o desenvolvimento e a persistência de transtornos de ansiedade e depressão (SANACORA et al., 2012; AVERILL et al., 2017).

O GABA, neurotransmissor inibitório, tem um papel fundamental na modulação da ansiedade, e a redução de sua disponibilidade também pode estar associada aos transtornos de ansiedade e depressão (MOHLER et al., 2012). Além dos neurotransmissores, a neuroinflamação e o estresse oxidativo são mecanismos que podem contribuir para o desenvolvimento de ansiedade e depressão (MAES et al., 2011; BERK et al., 2013).

A predisposição genética também desempenha um papel importante na suscetibilidade a esses transtornos, conforme evidenciado por estudos sobre a hereditariedade dessas condições (SULLIVAN et al., 2000; FLINT, 2014). Experiências traumáticas, como abuso físico ou emocional e eventos estressantes, também podem desempenhar um papel significativo no desenvolvimento desses transtornos (KENDLER et al., 1995; MCLAUGHLIN et al., 2011).

Estudos têm investigado a função dos sistemas de plasticidade sináptica e neurogênese na fisiopatologia da ansiedade e depressão. A plasticidade sináptica refere-se à capacidade do cérebro de modificar as conexões entre os neurônios, enquanto a neurogênese envolve a formação de novos neurônios no cérebro adulto. Disfunções nessas vias podem afetar a função cerebral e contribuir para os sintomas dos transtornos (DUMAN; PITTENGER, 2008).

Além disso, os sistemas de regulação do estresse, como o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), também desempenham um papel importante na fisiopatologia da ansiedade e depressão. O estresse crônico pode levar a alterações na resposta do sistema HPA, resultando em níveis elevados de cortisol, o hormônio do estresse, e afetando negativamente a regulação emocional e o equilíbrio químico no cérebro (PARIANTE, 2009).

Quadro 3 - Fisiopatologia da Ansiedade e Depressão

Neurotransmissor	Principais Funções	Disfunção relacionada aos transtornos de ansiedade e depressão
Glutamato	Neurotransmissor excitatório envolvido na modulação da ansiedade e depressão	Hiperativação do receptor NMDA de glutamato
GABA	Neurotransmissor inibitório envolvido na modulação da ansiedade e depressão	Redução de biodisponibilidade de GABA
Noradrenalina	Neurotransmissor envolvido na regulação do humor e ansiedade	Disfunção do sistema noradrenérgico
Serotonina	Neurotransmissor envolvido na regulação do humor, sono e ansiedade	Diminuição da biodisponibilidade de serotonina
Cortisol	Hormônio do estresse	Alterações no eixo HPA

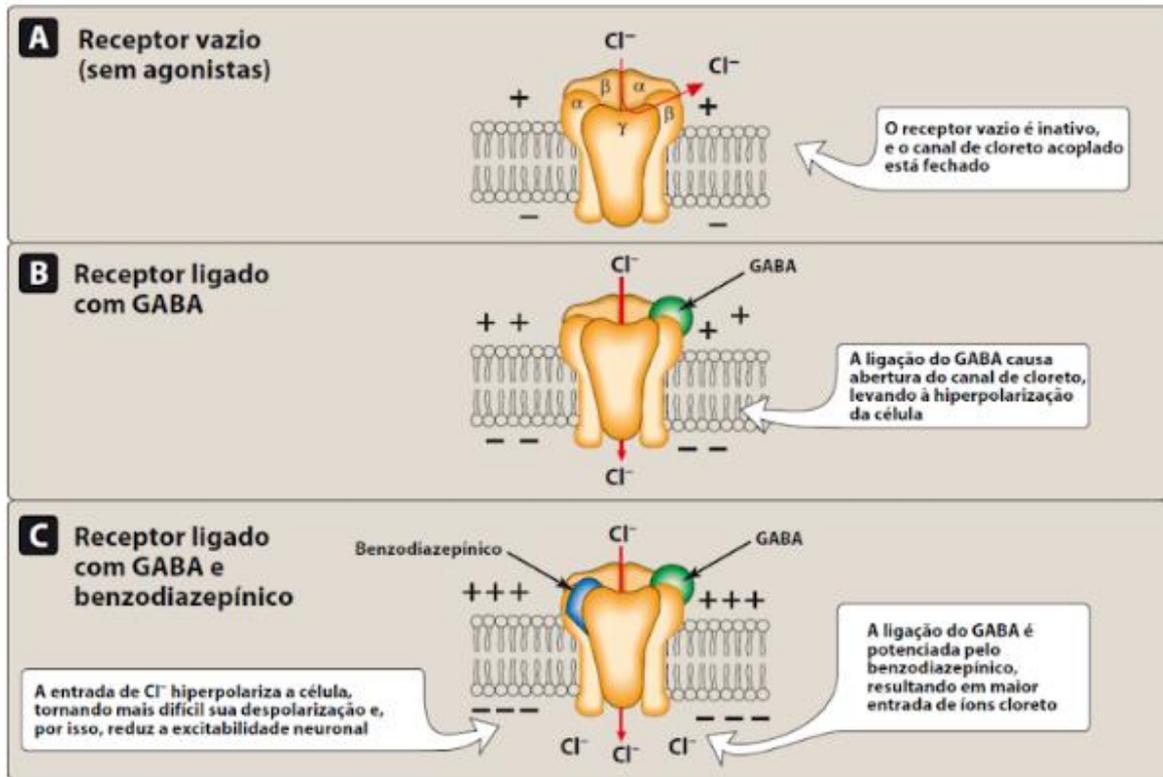
Em resumo, a fisiopatologia da ansiedade envolve uma complexa rede de neurotransmissores, incluindo o glutamato, o GABA, a noradrenalina e a serotonina, bem como o cortisol e a modulação da plasticidade sináptica pelo sistema endocanabinoide pode influenciar a transmissão neuronal e a regulação emocional, levando a efeitos terapêuticos potenciais no tratamento desses transtornos (SMITH et al., 2022; JONES et al., 2023).

5.4 TRATAMENTO DA ANSIEDADE E DEPRESSÃO E SUAS COMPLICAÇÕES

Uma das abordagens de tratamento mais utilizadas para a ansiedade é da farmacoterapia com o uso de medicamentos, conhecidos como fármacos ansiolíticos (BALDWIN et al., 2014). Esses medicamentos podem ajudar a aliviar os sintomas da ansiedade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. "Os medicamentos ansiolíticos mais comumente prescritos incluem benzodiazepínicos, como diazepam, lorazepam e alprazolam, e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como fluoxetina, sertralina e escitalopram" (BALDWIN et al., 2014). Esses medicamentos atuam em diferentes sistemas neurotransmissores no cérebro como ilustrado na figura 11, e assim modulando a atividade de substâncias químicas como

o GABA e a 5-HT, que estão envolvidas na regulação do humor e da ansiedade (RITTER, 2020; BLIER; MANSARI, 2013).

Figura 11 - Diagrama esquemático do complexo canal íon cloreto-GABA-benzodiazepínico



Fonte: Adaptado de WHALEN, 2016

Na figura 11, um esquema da atividade dos benzodiazepínicos no receptor.

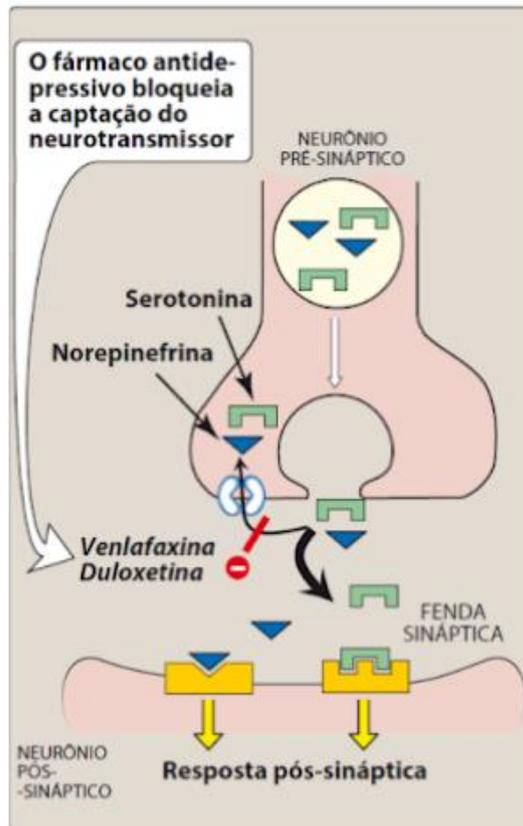
Já em outra patologia, o desenvolvimento das primeiras drogas antidepressivas na década de 1960 foi alimentado pela hipótese de que a deficiência de monoamina é a principal causa de TDM. Isso levou ao desenvolvimento da primeira geração de antidepressivos, os inibidores da monoamina oxidase (IMAO). Os IMAO bloqueiam a ação da enzima monoamina oxidase, que é responsável por degradar diversos neurotransmissores no cérebro, tais como NE, 5-HT, DA e tiramina. Ao inibir essa enzima, os IMAOs impedem a degradação desses neurotransmissores, elevando seus níveis e prolongando sua atividade nas células afetadas pela depressão (LABAN et al., 2022).

Os IMAOs apresentam efeitos colaterais significativos devido à sua inibição da monoamina oxidase, incluindo riscos de hepatotoxicidade e crises hipertensivas

que podem levar a hemorragias intracranianas fatais. Além disso, interações medicamentosas e alimentares podem ocorrer com o uso desses medicamentos. Devido a esses efeitos colaterais, os IMAOs tornaram-se menos comuns ao longo do tempo (KARROURI et al., 2021).

Os ISRS e os ISRN como representados na figura 12, são uma classe de medicamentos amplamente utilizada no tratamento da ansiedade e depressão, bem como de outros transtornos psiquiátricos. Eles atuam bloqueando a recaptação da 5-HT, aumentando sua disponibilidade e melhorando a transmissão de sinais neuronais e inibindo seletivamente a recaptação da NE (BLIER; MANSARI, 2013).

Figura 12 - Mecanismo de ação proposto para os antidepressivos ISRS e ISRN



Fonte: Adaptado de WHALEN, 2016

Ilustração do mecanismo de ação dos ISRS e ISRN nos neurônios pré-sináptico e pós-sináptico.

Apesar de serem geralmente considerados seguros e eficazes, os ISRS também apresentam algumas desvantagens no tratamento da ansiedade e

depressão, incluindo efeitos colaterais, tempo de resposta, falta de eficácia, descontinuação do medicamento, remissão dos sintomas como mostrado no quadro a seguir e as interações medicamentosas são uma consideração importante no uso dos ISRS e ISRN no tratamento da ansiedade e depressão. Esses medicamentos podem interagir com outros medicamentos que o paciente esteja utilizando, o que pode exigir ajustes de dose ou monitoramento cuidadoso para evitar potenciais efeitos adversos (WHALEN et al., 2016).

Quadro 4 – Porcentagem de remissão em pacientes com o uso de ISRS

Aspectos do Tratamento	Resposta
Resposta parcial ou não-resposta aos ISRS	29-46% dos casos
Remissão em 10-14 semanas de tratamento	Apenas 28% dos pacientes tratados com antidepressivos
Remissão após 24 semanas de tratamento	50% dos pacientes com uso de antidepressivo distinto ou terapia adjunta
Remissão completa em pacientes	Apenas metade dos indivíduos que responderam ao antidepressivo
Tempo necessário para efeitos terapêuticos plenos	Mais de seis meses

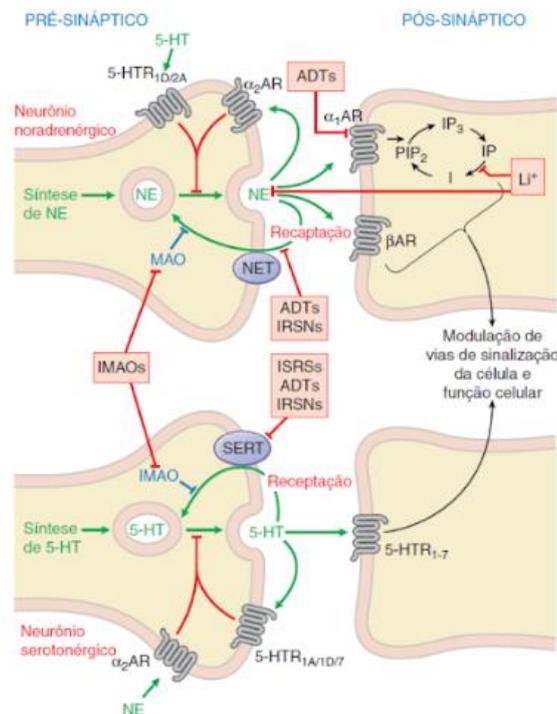
Fonte: Adaptado de MACHADO-VIEIRA, 2007

Os Antidepressivos Tricíclicos (ADTs) foram inicialmente desenvolvidos e comercializados para tratar a depressão, mas com o passar do tempo, seu uso tem se expandido para uma variedade de condições, principalmente em aplicações *off-label*, ou seja, uso do medicamento de maneira diferente daquela descrita em bula aprovada pela agência regulatória. Essa classe de medicamentos atua em cerca de cinco vias de neurotransmissores distintos para alcançar seus efeitos. Eles impedem a recaptação da 5-HT e NE nos terminais pré-sinápticos, resultando no aumento da concentração desses neurotransmissores na fenda sináptica.

Assim como mostrado na figura 13, o esquema ilustra a neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica representada onde os ISRSs, IRSNs e ADTs aumentam a atividade desses sistemas bloqueando os transportadores pré-sinápticos de norepinefrina e serotonina. Por sua vez, os IMAOs inibem a quebra dessas neurotransmissões. Alguns antidepressivos, como a trazodona e fármacos

relacionados, possuem efeitos diretos nos receptores serotoninérgicos, contribuindo para seus efeitos clínicos. No tratamento crônico com antidepressivos, ocorre uma dessensibilização dos autorreceptores e heterorreceptores pré-sinápticos, resultando em alterações de longa duração na neurotransmissão das monoaminas. Além disso, os efeitos pós-receptores do tratamento antidepressivo, como a modulação da sinalização de GPCR e a ativação de proteínocinases e canais iônicos, desempenham um papel na mediação dos efeitos a longo prazo desses medicamentos. É importante ressaltar que a NE e a 5-HT também exercem influência mútua nos neurônios, demonstrando a complexidade da interação entre esses sistemas neurotransmissores (GOODMAN, 2012).

Figura 13 - Locais de ação dos antidepressivos



Fonte: Adaptado de GOODMAN, 2012

Esquema representando a modulação de vias de sinalização e a ação dos antidepressivos no neurônio pré-sináptico e pós-sináptico.

Acredita-se que esse mecanismo seja responsável pela melhoria do humor e pelo alívio dos sintomas do TDM. Ademais, os ADTs agem como antagonistas competitivos nos receptores pós-sinápticos de histamina, adrenérgicos e muscarínicos, o que pode resultar em vários efeitos colaterais (ELIAS et al., 2022; MORACZEWSKI et al., 2022) que podem incluir boca seca, confusão,

comprometimento cognitivo, hipotensão, ortostase, visão turva, retenção urinária, sonolência e sedação (SCHNEIDER et al., 2019).

Embora sejam eficazes para muitos pacientes, podem apresentar algumas complicações potenciais. O quadro abaixo apresenta uma comparação de alguns dos medicamentos mais preconizados para o tratamento da ansiedade, destacando seus efeitos colaterais mais comuns, o tempo de tolerância estimado e os neurotransmissores envolvidos em sua ação.

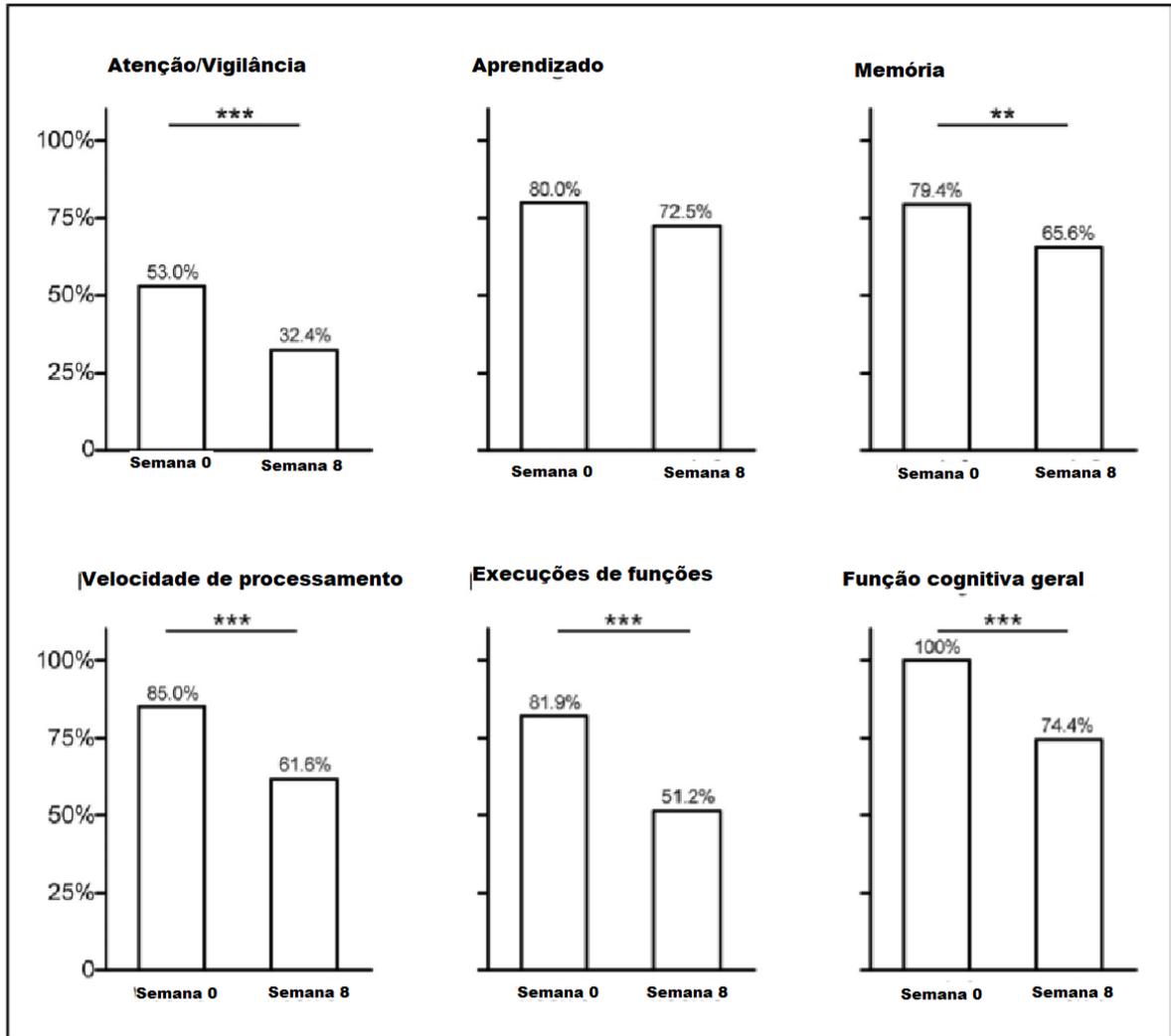
Quadro 5 - Medicamentos Utilizados no Tratamento da Ansiedade

Fármaco	Neurotransmissores alvo	Efeitos colaterais	Tempo de tolerância
Benzodiazepínicos	GABA	Sonolência, tontura, confusão, dependência	Curto prazo
Inibidores Seletivos da receptação de Serotonina (ISRS)	Serotonina	Náuseas, diarreia, insônia, agitação	Médio prazo
Inibidores Seletivos de Recaptação de Norepinefrina (ISRN)	Norepinefrina	Boca seca, constipação, pressão arterial elevada	Médio prazo
Antidepressivos Tricíclicos	Serotonina e norepinefrina	Hipertensão, boca seca, sonolência	Longo prazo

A terapia atualmente utilizada no tratamento da ansiedade possui algumas limitações, como a ocorrência de efeitos colaterais significativos nos pacientes, o custo elevado do tratamento e a possibilidade de remissão parcial dos sintomas (GARNER et al., 2009). E seguindo na mesma linha, o tratamento para a depressão com o uso de antidepressivos ISRS podem causar efeitos adversos devido ao aumento da estimulação dos receptores pós-sinápticos de 5-HT. Quando combinados com outros medicamentos, como IMAO, podem causar a síndrome da serotonina. Alguns relatos sugerem aumento da agressão com o uso de fluoxetina, principalmente em crianças. Alguns relatos sugerem aumento da agressão com o uso de fluoxetina, principalmente em crianças. Embora os ISRS sejam considerados seguros em superdosagem, eles podem prolongar apresentar risco de arritmias

(RITTER, 2020). Essas desvantagens indicam a necessidade de busca por novos medicamentos ou alvos terapêuticos para melhorar o manejo da ansiedade e proporcionar opções mais eficazes e seguras aos pacientes.

Figura 14 - Gráfico do comprometimento em domínios cognitivos e função cognitiva geral em 160 pacientes com TDM antes e após 8 semanas de tratamento com ISRS



Fonte: Adaptado de LIU et al., 2021

A figura 14 mostra um gráfico feito a partir de um teste de McNemar utilizado para comparar as diferenças antes e após o tratamento com os ISRS.

Embora o uso de ISRS sejam considerados padrão ouro para tratamento de ansiedade e depressão, existe uma parcela significativa de pacientes que não obtêm resposta satisfatória a eles ou apresentam intolerância aos efeitos indesejados dessas substâncias. De fato, cerca de 30% dos pacientes com TDM que após 8 semanas com ISRSs apresentaram problemas na função cognitiva (LIU, et al., 2021), enquanto cerca de 33% dos pacientes com TDM desenvolvem resistência às

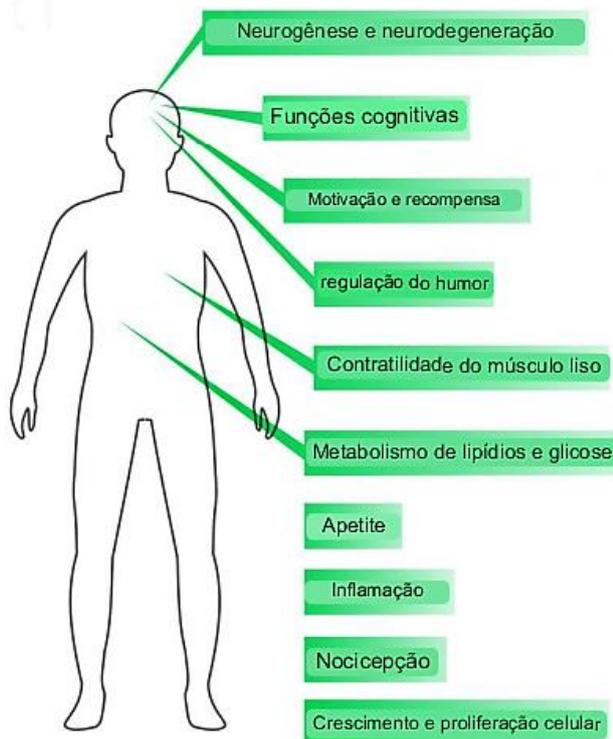
drogas antidepressivas. Além disso, aproximadamente 38% dos pacientes sofrem com pelo menos um efeito colateral, sendo a mais comum disfunção sexual, distúrbios do sono e ganho de peso. Os efeitos colaterais adversos são frequentes nas diversas classes de medicamentos antidepressivos, podendo dificultar o início da terapia medicamentosa e favorecer a interrupção prematura do tratamento. Por essa razão, têm sido envidados esforços significativos para desenvolver novas estratégias que possam tratar a ansiedade e depressão com efeitos colaterais minimizados (BRILHANTE; AKIRAV, 2022).

6. PERSPECTIVAS DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

Descoberto em 1988 pelos cientistas Allyn Howlett e WA Devane, o SEC é um complexo sistema molecular/biológico que desempenha papéis críticos em diversos processos fisiológicos, incluindo homeostase, ansiedade, comportamento alimentar e de apetite, comportamento emocional, depressão, funções nervosas, neurogênese, neuroproteção, recompensa, cognição, aprendizado, memória, sensação de dor, fertilidade, gravidez e pré-desenvolvimento pós-natal (LOWE et al., 2021).

Nos últimos anos, houve um aumento significativo do interesse no papel do SEC nos processos de saúde e já que seus componentes têm sido identificados como um alvo promissor para a farmacoterapia de uma ampla gama de doenças, tais como dor geral, dor de cabeça, enxaqueca, glaucoma, transtornos de humor e ansiedade, obesidade/síndrome metabólica, osteoporose, doenças neuromotoras, neuropsicológicas e neurodegenerativas, doenças respiratórias, como asma, doenças cardiovasculares, como acidente vascular cerebral, aterosclerose, infarto do miocárdio, distúrbios metabólicos, arritmias e hipertensão, entre outras (LOWE et al., 2021).

Figura 15 –Processos e funções fisiológicas das quais o SEC participa



Fonte: Adaptado de STASIULEWICZ et al., 2020

Principais processos e funções fisiológicas que o SEC participa no corpo humano.

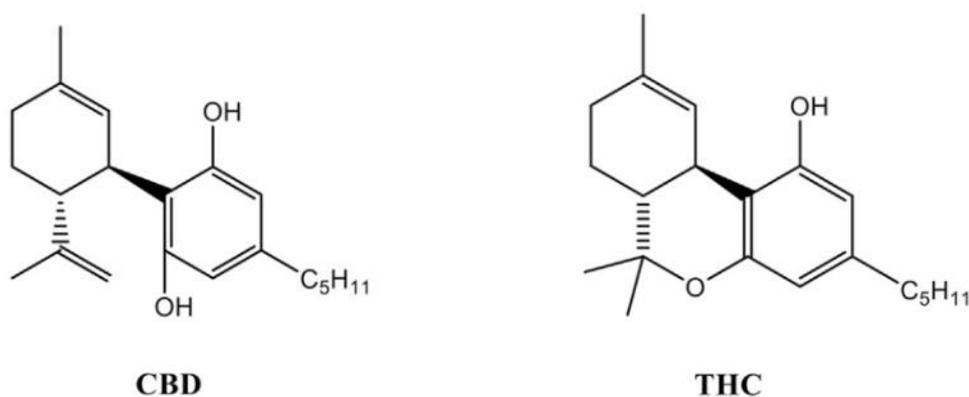
O SEC é um sistema de sinalização celular único e amplamente distribuído no corpo humano, que ainda está sendo explorado e compreendido pela ciência. Por falta de recursos, a bioquímica envolvida na síntese, metabolismo e bioatividade dos endocanabinóides era mais complicada de ser estudada no passado. No entanto, novas técnicas, como animais geneticamente modificados, sondas farmacológicas e biologia molecular, prometem desvendar alguns desses mistérios. A maior promessa é que, com esse conhecimento, o SEC poderá fornecer *insights* sobre os mecanismos de saúde e doença e oferecer novas opções terapêuticas importantes (GRIFFING et al., 2023).

Recentemente, a pesquisa tem se concentrado no desenvolvimento de uma teoria multifatorial para a depressão, enquanto surgem evidências que apoiam o papel do SEC na neurobiologia das doenças neuropsiquiátricas. Estudos demonstraram que o SEC tem forte influência sobre a neurotransmissão, bem como sobre os sistemas neuroendócrino e neuroimune, que são conhecidos por

apresentar disfunções em pacientes com depressão (GALLEGO-LANDING et al., 2021). Adicionalmente, existem evidências que sugerem o comprometimento do SEC no TDM, oferecendo uma oportunidade única para a identificação de possíveis biomarcadores diagnósticos e terapêuticos (BRILHANTE; AKIRAV, 2022).

A partir do isolamento dos principais componentes da Cannabis, o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD), demonstrado sua estrutura química na figura 16, na década de 1960, foi descoberta a existência de receptores canabinóides (CB1 e CB2), bem como a identificação de seus ligantes endógenos. Essa descoberta foi o ponto de partida para uma ampla pesquisa sobre o SEC (STASIULEWICZ et al., 2020).

Figura 16 – Estrutura química do THC e CBD



Fonte: THOMAS, 2015

Estrutura química do Canabidiol a esquerda e do Tetrahydrocannabinol a direita.

Os ligantes endógenos atuam em receptores endocanabinóides (CBRs), CB1 e CB2, seus ligantes endógenos e diversas enzimas especializadas na síntese e degradação desses ligantes desempenham um papel na regulação de várias funções, incluindo emoções e cognição (BRILHANTE; AKIRAV, 2022).

Existem diferentes abordagens para interferir no sistema endocanabinóide, incluindo ação direta nos receptores, ação indireta através da inibição de enzimas de degradação e recaptura, e bloqueio dos receptores. Essas possibilidades oferecem um potencial terapêutico significativo, pois o sistema endocanabinóide apresenta

diversos mecanismos que podem ser explorados para intervenção eficaz (TIBIRIÇÁ, *et al.* 2020).

Quadro 6 - Perspectivas do Sistema endocanabinóide para o tratamento da ansiedade e depressão.

Componentes do Sistema Endocanabinóide	Relevância para o Tratamento da Ansiedade e Depressão
Receptores CB1	Desempenham papel crucial na regulação emocional, processamento da recompensa e modulação da transmissão sináptica, sendo alvos terapêuticos potenciais para o tratamento de distúrbios ansiosos e depressivos.
Receptores CB2	Estão envolvidos na regulação do sistema imunológico e inflamatório, podendo ter efeitos indiretos na ansiedade e depressão através da modulação desses processos.
Endocanabinóides (Anandamida, 2-AG)	Agem como agonistas dos receptores CB1 e CB2, exercendo efeitos ansiolíticos e antidepressivos.
Enzimas de Degradação (FAAH, MAGL)	São enzimas que degradam endocanabinóides e quando inibidas, os níveis de endocanabinóides se elevam podendo ser uma estratégia terapêutica para modular a função do sistema endocanabinóide e tratar a ansiedade e a depressão.

6.1 COMPONENTES DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

6.1.2 Endocanabinóides (Ligantes Endógenos)

Tanto os seres humanos quanto os animais possuem naturalmente a capacidade de sintetizar endocanabinóides, que são compostos químicos que ativam os mesmos receptores que o THC, componente ativo da maconha (*Cannabis sativa*). A maconha é conhecida por seus efeitos psicoativos significativos e além disso, ela também é utilizada comumente para aliviar a dor crônica, estimular o apetite, reduzir a náusea e diminuir a ansiedade, entre outros usos (GRIFFING *et al.*, 2022).

Os endocanabinóides são moléculas lipídicas de sinalização que funcionam como potentes ligantes dos receptores canabinóides. Dois endocanabinóides

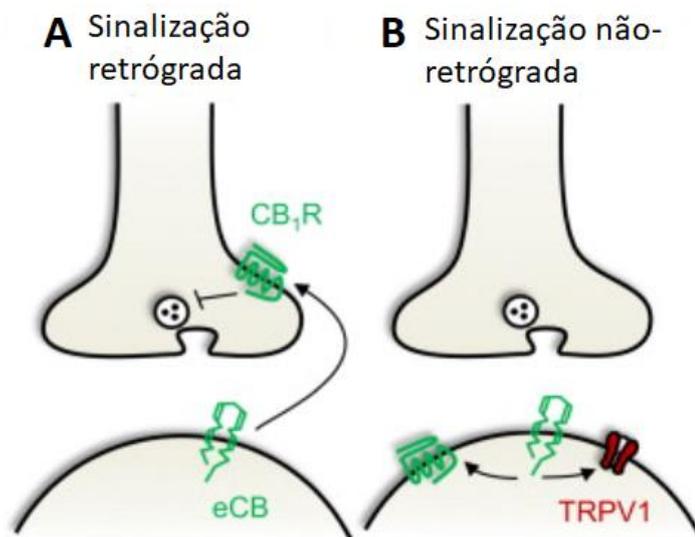
representativos amplamente distribuídos no sistema nervoso central são a N-araquidonoiletanolamina, também conhecida como AEA, e o 2-AG (REN et al., 2021). Como ambos têm características lipídicas, isso os torna lipofílicos e hidrofóbicos, limitando sua mobilidade em um ambiente aquoso. Eles atuam principalmente na sinalização celular localmente (parácrina ou autócrina) e podem realizar transmissão retrógrada no cérebro, viajando das células pós-sinápticas para as pré-sinápticas. Esses compostos são formados a partir de constituintes lipídicos presentes na membrana celular, sendo sintetizados "sob demanda" e não armazenados de forma significativa (GRIFFING et al., 2022).

Tanto a AEA quanto o 2-AG são sintetizados a partir de lipídeos de membrana por duas enzimas diferentes, representados na figura 17. A AEA é um agonista parcial de alta afinidade do receptor CB1, enquanto tem ligação de baixa afinidade para o receptor CB2 (EGMOND et al., 2021), e é sintetizada a partir de uma hidrólise enzimática de fosfolipídios de membranas menores denominada N-araquidonoil-fosfatidiletanolaminas (NAPE) que é catalisada e hidrolisada por diferentes vias enzimáticas sendo uma mais curta que a outra mas pouco comum. Na via mais curta a N-acil-fosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD) sensível ao cálcio, biotransforma NAPE em anandamida. Após isso, a AEA é degradada pela enzima amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH, do inglês fatty acid amide hydrolyase), liberando ácido araquidônico (AA) e etanolamina (EA) (KATZUNG; VANDERAH, 2022).

Já o 2-AG, é um agonista total em ambos os receptores com maior atividade intrínseca do que AEA, e é formado a partir de precursores biossintéticos produzidos diretamente por duas enzimas sensíveis ao cálcio denominadas diacilglicerol lipase (DAGL) denominados por subunidades alfa e beta, tendo a primeira evidenciado em estudos com camundongos a importância nos níveis de 2-AG no sistema nervoso central. O 2-AG é degradado por monoacilglicerol lipase (MAGL) ou pela α,β -hidrolase contendo domínio 6 (ABHD6), a depender da expressão celular. Essa degradação do 2-AG produz AA, bem como glicerol. O 2-AG é mais de 200 vezes mais abundante do que a AEA, porém ambos atuam nos receptores CB1 e CB2 (KATZUNG; VANDERAH, 2022).

principal ligante endógeno para os CBRs no SNC (ZOU; KUMAR, 2018. EGMOND et al., 2021).

Figura 18 - Sinalização retrógrada e não-retrógrada

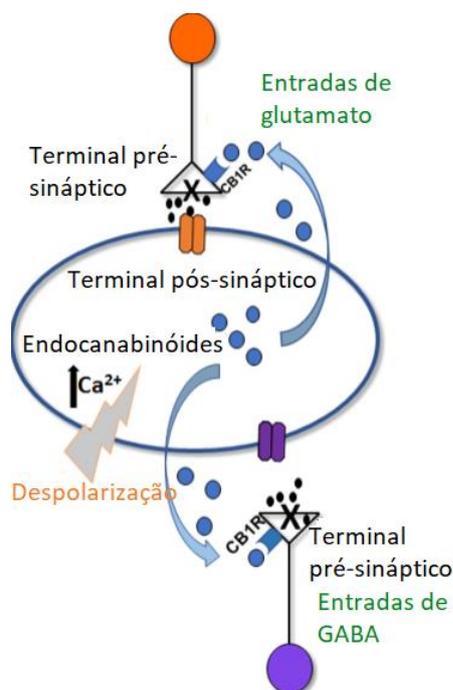


Fonte: Adaptado de CASTILLO et al., 2012

(A) Sinalização endocanabinóide retrógrada. Os eCBs (endocanabinóides) são liberados por neurônios pós-sinápticos e visam os receptores CB₁R pré-sinápticos com o objetivo de inibir a liberação de neurotransmissores. (B) Sinalização eCB não retrógrada. Os eCBs produzidos em neurônios pós-sinápticos ativam os canais pós-sinápticos CB₁R ou TRPV1.

Conforme mencionado anteriormente, essa regulação retrógrada da neurotransmissão sináptica desempenha um papel na modulação da atividade de diferentes neurotransmissores, como glutamato e GABA, controlando, assim, as entradas excitatórias e inibitórias. Os endocanabinóides são sintetizados a partir dos fosfolípidios da membrana celular e são prontamente liberados pelo terminal pós-sináptico. Após atravessarem a fenda sináptica, eles se ligam e ativam os CBRs na membrana pré-sináptica. Essa ativação resulta na inibição da liberação da neurotransmissão, através da ativação de canais pré-sinápticos de potássio (K⁺) e inibição dos canais de cálcio (Ca²⁺), conforme ilustrado na figura 19 (SCHERMA et al., 2018).

Figura 19 - Esquemática do mecanismo “retrógrado” de ação dos endocanabinóides



Fonte: Adaptado de SCHERMA et al., 2018

Regulação retrógrada da neurotransmissão sináptica controlando as entradas excitatórias e inibitórias.

Para que os endocanabinóides exerçam suas funções, é necessário que eles alcancem os receptores-alvo localizados na membrana celular pré-sináptica. Uma vez que atingem seu destino, eles ativam os receptores canabinóides na célula-alvo. No entanto, após cumprir sua função de sinalização, eles são captados e degradados, encerrando o evento de sinalização. A biossíntese e inativação dos endocanabinóides AEA e 2-AG desempenham um papel importante na regulação de sua função de sinalização. Esses processos de biossíntese e inativação apresentam-se como alvos promissores para intervenção farmacológica (EGMOND et al., 2021).

Vários ensaios clínicos e estudos com animais têm investigado a relação entre esses ligantes e transtornos de ansiedade e depressão. Foi observado que os níveis de endocanabinóides nos tecidos e no soro de pacientes com depressão apresentam variações significativas em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, verificou-se que a expressão do receptor CB1 e os níveis de 2-AG estão

significativamente reduzidos no hipocampo após exposição a estresse crônico imprevisível, que se acredita mimetizar as alterações comportamentais e endócrinas associadas ao desenvolvimento da depressão clínica em seres humanos. Um estudo interessante sobre as alterações no SEC revelou que os níveis séricos de 2-AG estão significativamente reduzidos em pacientes com depressão maior. Por outro lado, em pacientes com depressão leve, observa-se uma tendência de aumento nos níveis séricos de AEA e 2-AG. Esses achados sugerem que o SEC pode desempenhar um papel de amortecedor e regulador. Além disso, foi constatada uma correlação negativa forte entre os níveis séricos de AEA e os sintomas de ansiedade em pacientes com transtorno depressivo maior. Essas evidências apoiam a interação entre o SEC e a depressão/ansiedade, e, portanto, o interesse em pesquisas relacionadas à inibição dessas enzimas catalisadoras tem aumentado (REN et al., 2021).

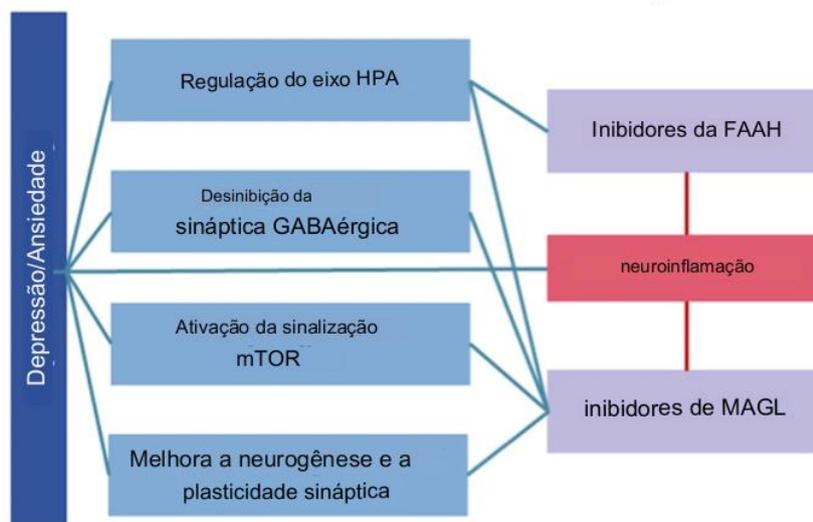
6.1.3 Enzimas FAAH e MAGL e aplicação de inibidores com foco terapêutico em ansiedade e depressão

Conforme mencionado anteriormente, a enzima FAAH é responsável pela hidrólise AEA, gerando AA e EA, enquanto a maioria do 2-AG é hidrolisada pela enzima MAGL, gerando AA e glicerol. Além disso, cerca de 15% do 2-AG é hidrolisado por proteínas que possuem o domínio α,β -hidrolase 6 e 12 (ABHD6 e ABHD12, respectivamente). A FAAH e a MAGL são amplamente expressas no SNC, mas também podem ser encontradas em tecidos periféricos, como rim, pulmão, fígado, trato gastrointestinal, bexiga urinária, próstata e testículo. No SNC, a atividade da FAAH é predominantemente encontrada nos principais neurônios do hipocampo, cerebelo, córtex cerebral e bulbo olfatório. Por outro lado, a enzima MAGL é encontrada no hipocampo e cerebelo, assim como no tálamo anterior, onde está localizada nos terminais axônicos das células granulares, células piramidais CA3 e interneurônios excitatórios e inibitórios. Com base no mecanismo hidrolítico da FAAH e da MAGL, e considerando o estudo dos endocanabinóides e seu sistema receptor, bem como suas possíveis aplicações terapêuticas em distúrbios do sistema nervoso, cânceres e doenças neuroinflamatórias, diversos inibidores irreversíveis e reversíveis têm sido amplamente utilizados para explorar as diferentes seletividades dessas duas enzimas (REN et al.,2020, EGMOND et al.,2021).

Ambos os inibidores de enzimas hidrolíticas endocanabinóides melhoram os sintomas de depressão e ansiedade regulando a neuroinflamação. Acredita-se que a depressão cursa com um aumento de citocinas pró-inflamatórias, bem como com um risco acrescido para o aparecimento de doenças com base inflamatória. Isso ocorre pelo fato de o stress ser considerado um fator de risco para a depressão. Acredita-se que esta estimulação do SNC e do eixo HPA levam, entre vários mecanismos, a um estado inflamatório (FERREIRA et al., 2019). Adicionalmente, os inibidores da FAAH têm a capacidade de regular a função do eixo HPA, o qual desempenha um papel crucial no sistema de resposta ao estresse. A disfunção desse eixo é um dos principais mecanismos subjacentes ao TDM. Tanto o estresse mental quanto o fisiológico são capazes de ativar o eixo HPA, resultando na liberação de dois hormônios essenciais pelo hipotálamo: o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e a vasopressina (AVP). Esses hormônios, por sua vez, estimulam a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), desencadeando a liberação de hormônios adrenocorticais, incluindo o glicocorticóide (GC). A presença aumentada de GC no sistema circulatório regula a secreção de CRF e AVP pelo hipotálamo, estabelecendo um circuito de feedback negativo. Esse circuito é uma característica observada em mais da metade dos pacientes com TDM. O hormônio GC é responsável pelo aumento do nível de cortisol, conhecido como "hormônio do estresse", que deixa o indivíduo em um estado constante de fuga ou luta (YARAR, 2021; REN et al., 2020).

Os inibidores do MAGL podem desempenhar um papel contra a depressão e ansiedade, bloqueando o efeito inibitório das sinapses GABAérgicas mediadas por astrócitos ou sinapses glutamatérgicas, ativando a via de sinalização mTOR. Essa rota de sinalização desempenha um papel crucial em diversos processos fisiológicos relacionados ao SNC, sendo uma via de sinalização chave relacionada com a eficácia de antidepressivos e sua ativação culmina em neuroplasticidade e respostas comportamentais críticas para tratamentos antidepressivos. É responsável pela regulação do desenvolvimento neuronal, neurogênese e plasticidade sináptica e há indícios que os transtornos de humor associados ao estresse crônico, como o TDM, possam estar ligados à perda da plasticidade sináptica, o que compromete a função neuronal, representado esquematicamente na figura 20 (CHOLEWINSKI et al., 2021; BERTOLLO et al., 2019).

Figura 20 - A aplicação de inibidores de FAAH e MAGL na depressão/ansiedade e o mecanismo relacionado



Fonte: Adaptado de REN et al., 2020

Esquema dos papéis e funções dos inibidores das enzimas que hidrolisam endocanabinóides.

Em um estudo experimental, Ren et al., 2020 revisam a aplicação potencial de agentes do sistema endocanabinóide em doenças neuropsiquiátricas e neurodegenerativas com foco em inibidores das enzimas FAAH/MAGL. Segundo Ren, os inibidores de FAAH e MAGL têm a capacidade de aumentar indiretamente a excitabilidade do SEC ao reduzir a hidrólise de endocanabinóides. Isso pode resultar em efeitos terapêuticos, como propriedades antidepressivas e ansiolíticas, com potencial para modular o eixo HPA e regular a plasticidade sináptica e neural. Esses inibidores são considerados uma abordagem promissora, pois podem gerar menos efeitos colaterais em comparação com a estimulação direta de um receptor por um agonista ou antagonista de CBR (REN et al., 2020).

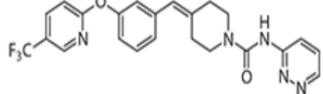
Em estudos com camundongos knockout (KO) para a FAAH e o uso de inibidores específicos, foi observado que o aumento da AEA modula a ansiedade e a sensação de dor sem apresentar sintomas típicos de intoxicação por canabinóides, como catalepsia, redução da temperatura corporal ou aumento do apetite. Um inibidor irreversível da FAAH, chamado URB597, tem sido extensivamente testado in vivo e demonstrou ter efeitos analgésicos, ansiolíticos e antidepressivos, além de ter um impacto positivo em modelos de epilepsia, esquizofrenia e TEPT (EGMOND et al., 2021).

Em um estudo envolvendo a enzima MAGL e camundongos KO, também foi observado um aumento nas concentrações de 2-AG no timo, baço e fígado. A elevação dos níveis de 2-AG no cérebro, obtida por meio da inibição do MAGL com o inibidor irreversível JZL-184, está associada a efeitos ansiolíticos, antidepressivos e à antinocicepção (alívio da dor) através do receptor CB1 (EGMOND et al., 2021).

Elevar os níveis de anandamida sistemicamente ou centralmente através da inibição farmacológica da FAAH é bem conhecido por produzir ansiólise, particularmente sob condições mais aversivas. Em contraste, os efeitos da inibição do MAGL para potencializar os níveis de 2-AG não foram tão bem caracterizados e os resultados até o momento foram menos claros. A maioria dos estudos mostraram que o aumento dos níveis de 2-AG pela inibição do MAGL tem efeitos ansiolíticos, mas alguns mostraram pouco ou nenhum efeito ansiogênico da inibição do MAGL (PAPAGIANNI; STEVENSON, 2019).

Em outro estudo realizado pela Pfizer ocorreu o desenvolvimento do primeiro inibidor de FAAH a alcançar os ensaios clínicos de fase II, denominado PF-04457845. Este fármaco apresenta um perfil in vitro com alta potência para a FAAH humana, conforme demonstrado na Figura 15, e uma notável seletividade em relação a outros membros da superfamília de serina hidrolases. Sua caracterização farmacocinética em ratos, cães e ensaios in vitro em humanos revelou propriedades excelentes de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, tornando-o adequado para administração oral uma vez ao dia em seres humanos. Em estudos realizados em ratos como demonstrado na figura 21, o PF-04457845, administrado na dose de 0,1 mg/kg por via oral (po), demonstrou uma inibição quase completa da FAAH (>98%) e um aumento de três a sete vezes nos níveis de AEA no plasma e no cérebro. É importante destacar que não foram observados efeitos indesejáveis na motilidade, catalepsia ou temperatura corporal para doses de até 10 mg/kg. Esses resultados sugerem que a inibição da FAAH pode ser benéfica para tratar deficiências de comportamento social, como transtornos de ansiedade (EGMOND et al., 2021).

Figura 21 - Droga em ensaios clínicos que inibe FAAH

Droga	Estrutura química	IC50	Fase clínica	Indicações (ensaio)	Eficácia/Status do estudo
Inibidor de FAAh					
PF-04457845		7nM	Fase II	Dor inflamatória em osteoartrite (NCT00981357, 2009-014734-16)	Não eficaz
				Abstinência em <i>cannabis</i> (NCT01618656)	Eficaz
				Transtorno do uso de <i>cannabis</i> (NCT03386487)	Recrutamento
				Extinção do medo (2016-005013-47)	Em andamento
				Condicionamento do medo (NCT01665573)	Em andamento

Fonte: EGMOND et al.,2021

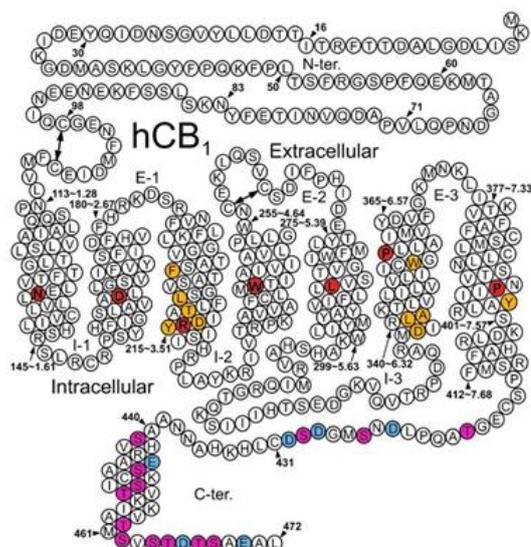
Ensaio clínico de um inibidor de FAAH em fase II e sua eficácia

Embora tenha havido avaliações do uso de inibidores de FAAH/MAGL em processos como aprendizagem e memória, TEPT e outros, a pesquisa na literatura indica que estudos sobre esses aspectos ainda são limitados, e é necessário realizar mais progressos nessa área. Além disso, enquanto o papel do MAGL na inflamação periférica é amplamente aceito, apenas alguns estudos exploraram o potencial terapêutico dos inibidores de MAGL no tratamento de doenças neurológicas. Por exemplo, no caso da depressão, embora existam relatos sobre o mecanismo de ação dos inibidores de MAGL, a falta de evidências sólidas provenientes de experimentos comportamentais com animais ainda representa um desafio a ser superado (REN et al.,2020).

6.1.4 Receptor CB1 para ansiedade

O receptor CB1 é uma proteína glicada de 53 kDa pertencente à subfamília de receptores acoplados a proteínas G Classe A (GPCR). Composto por sete transmembranas, alças extracelulares e intracelulares, além de uma cauda carboxi terminal, são estruturas que desempenham um papel crucial na estabilidade e no tráfego do receptor como ilustrado na figura 22 (HASPULA; CLARK, 2020).

Figura 22 - Estrutura molecular CB1



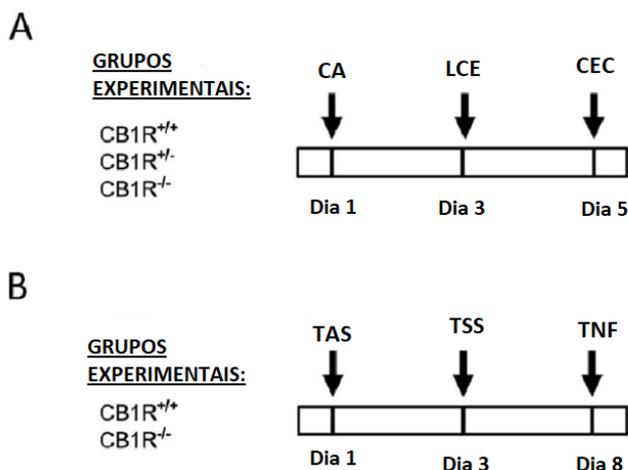
Fonte: AL-ZOUBI, MORALES, REGGIO; (2019)

Esquema representativo da estrutura molecular do receptor CB1.

No cérebro, o CB1R é altamente expresso em regiões envolvidas na regulação da recompensa e das emoções, como a amígdala, o hipocampo e o córtex orbitofrontal (LOWE et al., 2021) e em terminais neuronais que liberam os neurotransmissores GABA, glutamato, serotonina e noradrenalina a ativação do receptor CB1 inibe a liberação desses neurotransmissores, modulando a transmissão sináptica de forma temporária ou permanente (GAO et al., 2020). Além disso, o CB1R quando expresso sugere a participação do CB1R em vias neurais relacionadas ao processamento emocional e à regulação da recompensa e destaca o potencial do CB1 como alvo terapêutico para o tratamento de distúrbios ansiosos (LOWE et al., 2021).

Estudos como visto na figura 23, sugerem que a redução da expressão do CB1R está associada a níveis elevados de ansiedade, enquanto a ativação seletiva do CB1R pode reduzir os sintomas de ansiedade em modelos animais. Esses achados destacam o potencial do receptor CB1 como alvo terapêutico para o tratamento da ansiedade, oferecendo uma abordagem farmacológica mais eficaz e com menos efeitos colaterais em comparação com os tratamentos convencionais (SORIANO, et al. 2021; GUNDEL, et al. 2022).

Figura 23 – Modelo de desenho experimental em ratos



Fonte: SORIANO, et al. 2021

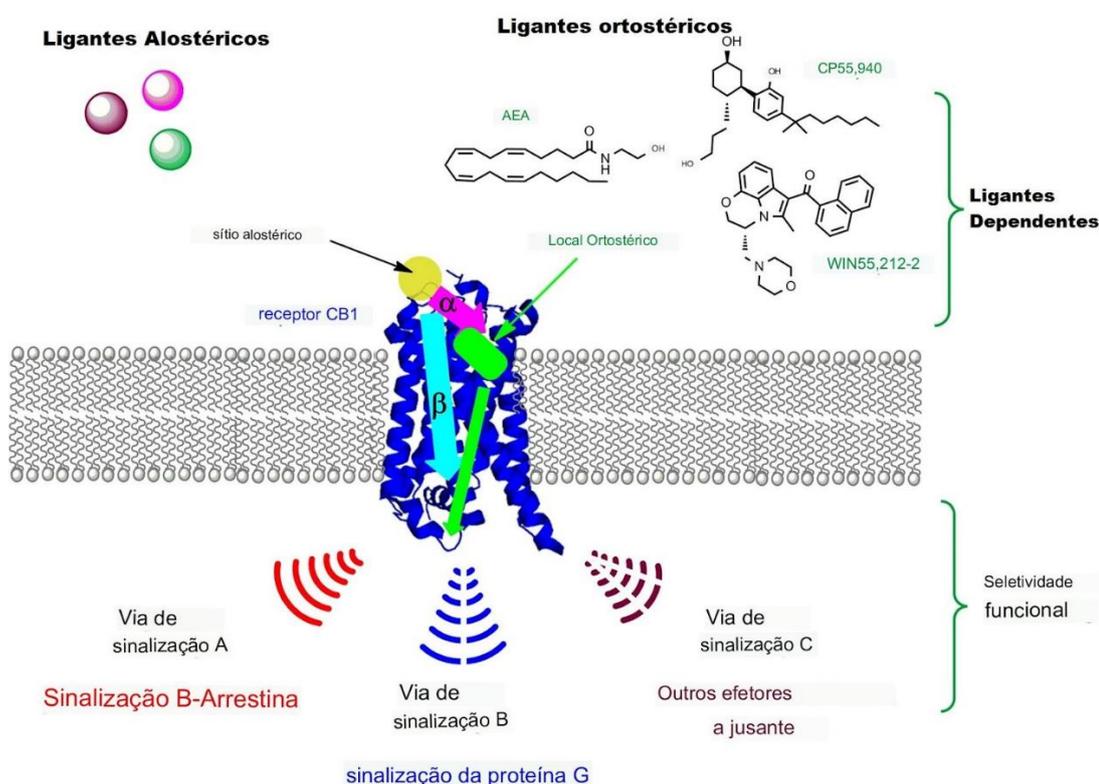
Esquema de modelo de desenho experimental em ratos, em que CB1R ^{+/+}: alelo selvagem (sem alterações genéticas), CB1R^{+/-} alelos heterozigotos e CB1R^{-/-} alelos *knockout* (sem o gene) CA: campo aberto, LCE: Labirinto em cruz elevado, CEC: Caixa escura clara, TAS: Teste de Alimentação Suprimida, TSS: Teste de salpicos de sacarose e TNF: Teste de nado forçado.

Na figura 23, é apresentada a sequência dos testes comportamentais realizados em camundongos machos com 65 dias de idade, selecionados aleatoriamente e divididos em duas coortes. A primeira coorte (CB1R^{+/+} n = 10; CB1R^{+/-} n = 15; CB1R^{-/-} n = 12) foi submetida aos testes comportamentais relacionados à ansiedade: campo aberto (CA), labirinto em cruz elevado (LCE) e caixa escura clara (CEC). A segunda coorte (CB1R^{+/+} n = 9; CB1R^{-/-} n = 12) foi designada para os testes de alimentação suprimida (TAS), teste de salpicos de sacarose (TSS) e teste de nado forçado (TNF), que avaliam comportamentos relacionados à depressão. Para garantir o bem-estar animal, os camundongos CB1R^{+/-} não foram incluídos no TAS e TNF, a fim de evitar exposição ao estresse, já que não foram observadas diferenças entre os camundongos CB1R^{+/-} e CB1R^{+/+}. A sequência temporal dos testes foi estabelecida para minimizar possíveis efeitos residuais dos testes anteriores (SORIANO, et al. 2021)

O receptor CB1 é ativado por diferentes ligantes, incluindo canabinóides endógenos (anandamida e 2-araquidonoil-sn-glicerol) e ligantes exógenos como o Δ 9-THC, CP-55940 e agonistas sintéticos. Essa ativação do CB1R tem sido

explorada como uma abordagem terapêutica potencial para o tratamento da ansiedade (KUMAR et al, 2023), e a sinalização endocanabinóides, através do receptor CB1 no contexto da ansiedade, desempenha a regulação da transmissão sináptica entre a habênula medial (HbM) e o septo medial e núcleo da banda diagonal (SMBD). A ativação do CB1 inibe a transmissão do neurotransmissor GABA do SMBD para a HbM, resultando em efeitos ansiolíticos. Em uma via, a supressão da liberação de GABA na via SMBD-HbM pode ser um mecanismo subjacente aos efeitos ansiolíticos (VICKSTROM, 2021). Estudos clínicos preliminares sugerem que medicamentos que alvejam o sistema endocanabinóide, incluindo o receptor CB1, podem ter potencial terapêutico para o tratamento de transtornos de ansiedade, embora mais pesquisas sejam necessárias para confirmar sua eficácia e segurança (FOGAÇA et al., 2020).

Figura 24 - Esquema de receptor CB1 com suas regiões sinalizadas e moduladores



Fonte: LU, et al., 2019

Diagrama ilustrando a modulação alostérica de GPCR e seletividade funcional. Moduladores alostéricos alteram a afinidade de ligação (representada pela seta rosa) e/ou eficácia (representada pela seta ciano) dos ligantes ortostéricos de forma positiva (PAM) ou negativa (NAM). A modulação alostérica geralmente depende do ligante (ou seja, diferentes ligantes ortostéricos induzem diferentes formas de alosteria). Um modulador alostérico induz o receptor a assumir várias conformações que ativam preferencialmente uma transdução de sinal mediada por proteína G ou mediada por β-arrestina. Outros efetores a jusante também pode estar envolvidos preferencialmente em vias de

sinalização em detrimento de outros (seletividade funcional). A seletividade funcional resultante pode gerar um efeito terapêutico farmacologicamente aprimorado, com efeitos adversos no alvo reduzidos em comparação com o ligante ortostérico.

Nesse esquema os moduladores alostéricos de GPCR podem afetar a ligação e a eficácia dos ligantes convencionais. Esses moduladores podem agir de forma positiva, aumentando a afinidade, ou de forma negativa, diminuindo a afinidade. Eles podem fazer com que o receptor adote diferentes formas, ativando sinais mediados por proteína G ou β -arrestina. Isso pode levar a diferentes vias de sinalização sendo preferencialmente ativadas. Essa seletividade funcional pode melhorar os efeitos terapêuticos, reduzindo os efeitos colaterais do ligante convencional. Por fim, moduladores alostéricos são uma abordagem promissora para atingir receptores canabinóides de forma seletiva e segura. Estudos mostram eficácia no tratamento de transtornos de ansiedade, porém mais pesquisas são necessárias para entender completamente seu funcionamento e eficácia clínica (LU, et al., 2019).

6.1.5 Receptor CB1 para depressão

Estudos que investigam as interações entre endocanabinóides e o CB1 em nível molecular e funcional são feitos para investigar a disfunção do receptor CB1 no circuito neural associado à depressão. Nestes estudos para caracterizar os detalhes moleculares dessa interação, incluindo a estrutura do complexo formado pelo CB1 e um análogo do endocanabinóide chamado AMG315, indica que entender as interações entre os endocanabinóides e o CB1 é crucial para o desenvolvimento de medicamentos eficazes (KUMAR et al., 2023).

Diante disso, o receptor desempenha um papel importante no circuito neural relacionado à depressão em particular no circuito CCK BLA-D2 NAc a conexão entre: a amígdala lateral (BLA), neurônios que liberam colecistocinina (CCK), os neurônios espinhosos médios D2 (MSNs) localizados no núcleo *accumbens* (NAc) foi observado que a redução do receptor CB1 pré-sináptico está associada a um aumento da transmissão excitatória e maior suscetibilidade ao estresse. Além disso, a inibição seletiva desse circuito ou a administração de canabinóides sintéticos produzem efeitos semelhantes aos antidepressivos. Esses resultados indicam que o CB1 desempenha um papel significativo nos mecanismos moleculares da depressão (SHEN et al., 2019).

Em estudos utilizando roedores KO para CB1R e que foram submetidos a algum tipo de estresse, exibiram uma suscetibilidade aumentada para desenvolver um estado anedônico, sugerindo aumento do comportamento do tipo depressivo. Em testes representados na figura 19, utilizando um antagonista de CB1R denominado AM251, observa-se o aumento do tempo de imobilidade no TNF, que significa níveis elevados de comportamento do tipo desespero e em testes crônicos utilizando o tratamento intraperitoneal (IP) de 21 dias com o antagonista CB1R Rimonabant (10 mg/kg) aumentou o tempo de imobilidade no TNF e diminuiu a preferência por sacarose, ou seja, sintomas de anedonia (BRILHANTE; AKIRAV, 2022).

Figura 25 - Resumo dos efeitos dos antagonistas de CB1, AM251 no comportamento do tipo depressão em roedores

Medicamento	Administração	animais	Estresse	Modelo	Efeito
	Aguda, 1 µg, icv	Camundongos NMRI machos	-	FST	Imobilidade elevada
	Agudo, 0,28 ng, microinjeção de PFC	Ratos SD machos	CUS	FST	Imobilidade elevada
	Agudo, 0,01 ng, microinjeção HIPP	Ratos Wistar machos	Privação de sono	FST	Imobilidade elevada
AM251 (antagonista CB1)	Aguda, 0,3, 0,5 mg/kg, ip	Camundongos NMRI machos	Choque no pé	FST	Imobilidade diminuída
	Aguda, 0,3, 0,5 mg/kg, ip	Camundongos NMRI machos	Choque no pé	TST	Imobilidade diminuída
	Crônico (21 dias), 10 mg/kg, ip	Ratos SD machos	-	FST	Imobilidade elevada
			-	SPT	Diminuição da preferência por sacarose
Rimonabant (antagonista CB1)	Aguda (2 vezes), 3 mg/kg, 10 mg/kg, oral	Ratos machos SD e Wistar	-	FST	Imobilidade diminuída
	Crônico (35 dias), 10 mg/kg, oral	ratos OF1	CMS	FST	Imobilidade diminuída

Fonte: Adaptado de BRILHANTE; AKIRAV, 2022

Representação dos resultados obtidos com a administração de antagonistas de CB1 em roedores.

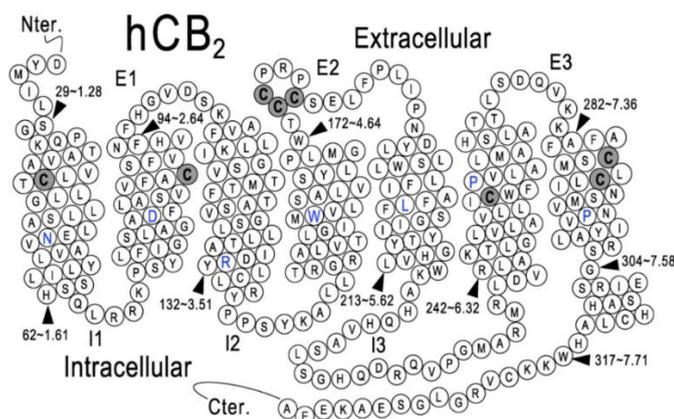
É notável que o Rimonabant apresente efeitos contrastantes quando administrado oralmente em comparação com a administração por meio de microinjeções. Essa discrepância sugere que diferentes mecanismos podem estar envolvidos na mediação de seus efeitos quando ingerido em comparação com a administração sistêmica por meio de injeção, e a mesma observação se aplica ao AM251. Embora em alguns estudos o efeito do receptor CB1 pareça estar mais presente na depressão, em outros os resultados podem ser variados. Alguns estudos mostram que sua disponibilidade aumenta em indivíduos deprimidos, enquanto outros não encontraram diferenças significativas. A ativação crônica direta do CB1 pode resultar em regulação negativa do receptor, semelhante aos sintomas da depressão. No entanto, acredita-se que o aumento da sinalização endocanabinoide possa ter efeitos antidepressivos. Em resumo, o papel do CB1R na depressão ainda é complexo e requer mais estudos para uma compreensão completa (BRIGHT; AKIRAV, 2022).

Os canabinóides têm uma variedade de efeitos adversos, que podem variar de leves a graves. Os efeitos colaterais mais comuns incluem euforia, aumento da frequência cardíaca, distorção da percepção, boca seca e aumento do apetite. Os efeitos graves podem incluir ataques de pânico, psicose, vômitos persistentes e problemas respiratórios. A longo prazo, o abuso de canabinóides está associado a dependência, comprometimento cognitivo, doenças respiratórias, risco cardiovascular aumentado e piora de transtornos psiquiátricos e neurodegenerativos. Outros efeitos adversos podem ocorrer em casos de hipersensibilidade ou interações medicamentosas específicas (SHEIKH; DUA, 2023)

6.1.6 Receptor CB2

O receptor CB2 representado na figura 26, possui 7 domínios transmembranas, 3 loops intracelulares e extracelulares, uma hélice anfipática e diferentemente do CB1 esse receptor não possui sítio de fosforilação para PKC, e seu segundo loop intracelular com a região C-terminal tem a função de transdução de sinal. O CB2 compartilha apenas 45% de homologia de aminoácidos com o CB1 e pode ser encontrado periféricamente nas células imunes circulantes, e principalmente no tecido linfóide (RANG & DALE, 2020).

Figura 26 - Estrutura molecular CB2



Fonte: ZHANG et al., 2005

Esquema representativo da estrutura molecular do receptor CB2.

Houve um aumento no reconhecimento da importância de compreender os papéis do receptor canabinóide CB2 no sistema nervoso central em distúrbios neuropsiquiátricos, apesar da predominância das pesquisas voltadas para o receptor CB1. A disfunção do CB2R está relacionada a vários distúrbios psiquiátricos, como esquizofrenia, depressão maior e abuso de substâncias. No entanto, é necessário validar essas descobertas genéticas por meio de experimentos comportamentais usando modelos animais de distúrbios psiquiátricos (ISHIGURO et al., 2018).

Anteriormente, acredita-se que o receptor CB2 canabinóide era principalmente expresso em células microgliais, especialmente em células microgliais ativadas. No entanto, essa teoria foi recentemente contestada por estudos que descobriram a expressão do receptor CB2 em várias regiões cerebrais, incluindo neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral, que também expressam o receptor CB1. O receptor CB2 dopaminérgico desempenha um papel importante na modulação da atividade neuronal dopaminérgica e em funções relacionadas à dopamina. Ele inibe comportamentos psicomotores e afeta a ansiedade, depressão, dependência de álcool e os efeitos locomotores induzidos pela cafeína. Essas evidências indicam que os receptores CB2 estão distribuídos no sistema nervoso central em áreas cerebrais responsáveis pelo comportamento emocional e pela resposta ao estresse (YIN; WANG; ZHANG, 2019). Em um estudo pioneiro, foi investigada a possibilidade de uma redução na densidade dos receptores CB2 no mesencéfalo, corpo estriado e hipocampo de camundongos após

a exposição ao estresse. Além disso, observou-se que camundongos knockout para o receptor CB2, ou seja, aqueles em que o gene para CB2 foi desativado, apresentaram maior vulnerabilidade a estímulos estressantes nos testes de suspensão da cauda (TST), caixa claro-escuro e labirinto em cruz elevado (RIBEIRO et al., 2022).

As intervenções farmacológicas no receptor CB2 têm apresentado resultados contraditórios. Tratamentos agudos e crônicos com o antagonista/agonista inverso do receptor CB2, AM630, têm demonstrado efeitos antidepressivos tanto no teste de natação forçada quanto no modelo de estresse leve crônico. Por outro lado, um estudo publicado por Kruk-Slomka e colaboradores (2015) sugeriu que doses agudas de agonista do receptor CB2, JWH 133, ou antagonista/inverso do receptor CB2, AM630, provocaram um efeito com características antidepressivas no teste de natação forçada (TNF) em camundongos. De maneira intrigante, os efeitos antidepressivos observados após a administração aguda de oleamida e JWH 133 foram reduzidos por uma única dose não efetiva de AM630, indicando uma participação complexa dos receptores CB2 nas respostas relacionadas aos antidepressivos (RIBEIRO et al., 2022).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora alguns estudos tenham abordado a plasticidade do sistema endocanabinóide, até o momento, as pesquisas têm sido limitadas a certas condições e têm se concentrado principalmente em modelos animais, com poucos estudos em seres humanos. Devido à sua descoberta recente, a relevância desse sistema ainda é pouco explorada, mas nesta tese são apresentadas diversas informações que merecem uma atenção maior por parte da comunidade científica que embora os estudos sejam escassos, eles têm demonstrado resultados promissores.

Os diversos estudos e pesquisas encontradas mostram resultados promissores sobre a modulação do SEC, por meio de seus receptores, ligantes endógenos e enzimas envolvidas no sistema. Foi comprovado que os endocanabinóides AEA e 2-AG têm um papel fundamental no controle do humor e seus níveis nos tecidos estão correlacionados com quadros de ansiedade e depressão. Além disso, as enzimas que sintetizam e degradam esses ligantes

podem ser moduladas através de fármacos e assim servirem como um potencial alvo terapêutico para esses distúrbios.

No futuro, é possível realizar abordagens baseadas nas informações dos receptores CB1 e sua estrutura, visando desenvolver fármacos mais eficientes e com menor incidência de efeitos colaterais. Além disso, a compreensão dos papéis fisiológicos e fisiopatológicos desse sistema oferece oportunidades promissoras para o desenvolvimento de novos medicamentos por meio da inibição de vias metabólicas ou do agonismo/antagonismo dos receptores, possibilitando uma expressão/atividade diferencial dos componentes do sistema endocanabinóide, o que tem demonstrado benefícios nas doenças mentais como a ansiedade e depressão.

O real efeito terapêutico ainda não está muito elucidado, há muito estudo a ser realizado e diversas pesquisas experimentais a serem feitas. Muitas pesquisas apresentam resultados positivos e outras negativos, mas no geral a modulação do SEC é potencialmente promissor para quadros de ansiedade e depressão e outros distúrbios neurológicos.

Essas perspectivas de pesquisa e desenvolvimento são fundamentais para explorar o potencial terapêutico do sistema endocanabinóide e aprofundar nosso conhecimento sobre seu funcionamento. Com mais estudos e investigações nessa área, poderemos ampliar nosso entendimento e aproveitar melhor os benefícios desse sistema para a saúde humana.

Quadro 7 – Vantagens e desvantagens dos tratamentos e modulação do SEC para ansiedade e depressão

	Vantagens	Desvantagens
Tratamento preconizados	<ul style="list-style-type: none"> • Alívio dos sintomas • Melhora da qualidade de vida • Amplamente estudados • Classes de fármaco como ISRS são considerados seguros 	<ul style="list-style-type: none"> • Atraso para o início do efeito terapêutico em até 2 a 3 semanas ou mais • Efeitos adversos (inclusive graves) • Dependência • Retirada gradual

Modulação do Sistema endocanabinóide	<ul style="list-style-type: none">• Potencial efeito ansiolítico e antidepressivo• estudos até agora com resultados promissores• Potencial para poucos efeitos colaterais graves	<ul style="list-style-type: none">• Limitações da pesquisa• Efeitos colaterais potenciais• Variação de resposta individual
---------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

REFERÊNCIAS

- AL-ZOUBI, Rufaida M; MORALES, Paula; REGGIO, Patricia H. **Structural Insights into CB1 Receptor Biased Signaling**. v. 20, n. 8, p. 1837–1837, 2019.
- American Psychiatric Association. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders** (5th ed., 2013)
- ANJELA MANANDHAR; HARON, Mona H; KLEIN, Michael L; *et al.* **Understanding the Dynamics of the Structural States of Cannabinoid Receptors and the Role of Different Modulators**. v. 12, n. 12, p. 2137–2137, 2022.
- ANTONIO PAULO ANGÉLICO; ALEXANDRE, José; SONIA REGINA LOUREIRO. **Utilização do Inventário de Habilidades sociais no diagnóstico do Transtorno de Ansiedade Social**. v. 25, n. 3, p. 467–476, 2012.
- BAINS, Navneet; ABDIJADID, Sara. Major Depressive Disorder. *In: StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023
- BALESTRIN, Julia Laís; DEMARCO, Taisa Trombetta. **Emoções com base na neurociência e a sua ligação com os transtornos de ansiedade: uma contribuição para a área da psicologia**. Anuário Pesquisa e Extensão Unoesc Videira, v. 4, p. e23386-e23386, 2019.
- BANDELOW, Borwin ; MICHAELIS, Sophie. **Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century**. v. 17, n. 3, p. 327–335, 2015.
- BANWINKLER, Magdalena; THEIS, Hendrik; PRANGE, Stéphane; *et al.* **Imaging the Limbic System in Parkinson’s Disease—A Review of Limbic Pathology and Clinical Symptoms**. v. 12, n. 9, p. 1248–1248, 2022.
- BATISTA DA ROSA, Priscila. **Efeitos tipo-antidepressivos do ácido ascórbico e da cetamina envolvem a modulação de receptores GABAérgicos**. Florianópolis, Agosto de 2016. [s.l.: s.n., s.d.].
- BERTOLLO, Amanda; RÉUS, Gislaine; ORLANDI, Camila; *et al.* **NOVAS PERSPECTIVAS SOBRE O ENVOLVIMENTO DA VIA DE SINALIZAÇÃO mTOR NA DEPRESSÃO E NA AÇÃO DE ANTIDEPRESSIVOS**. SEPE - Seminário de Ensino, Pesquisa e Extensão da UFFS, v. 9, n. 1, 2019.
- BLIER, Pierre; MOSTAFA EL MANSARI. **Serotonin and beyond: therapeutics for major depression**. v. 368, n. 1615, p. 20120536–20120536, 2013.
- BORKOVEC, Thomas D; INZ, Jonathan M. **The nature of worry in generalized anxiety disorder: A predominance of thought activity**. v. 28, n. 2, p. 153–158, 1990.

BUENO, D. **La neurociencia como fundamento de la educación emocional.** Revista Internacional de Educación Emocional y Bienestar, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 47–61, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Na América Latina, Brasil é o país com maior prevalência de depressão**

BRASIL. Organização Pan-Americana da Saúde. **OMS destaca necessidade urgente de transformar saúde mental e atenção**

BRIGHT, Uri; IRIT AKIRAV. **Modulation of Endocannabinoid System Components in Depression: Pre-Clinical and Clinical Evidence.** v. 23, n. 10, p. 5526–5526, 2022.

BROWN, R. E., STEVENS, D. R., & HAAS, H. L.. **The physiology of brain histamine.** Annual Review of Neuroscience, v.40, p. 55-75, 2017.

BYRNES, Kimberly et al. **Metabotropic Glutamate Receptors as Targets for Multipotential Treatment of Neurological Disorders,** v. 6, n. 1 p. 94 –107 ,2009.

CAROBREZ, Antonio P. **Transmissão pelo glutamato como alvo molecular na ansiedade.** v. 25, n. suppl 2, p. 52–58, 2003.

CASTILLO, Pablo; YOUNTS, Thomas J; CHÁVEZ, Andrés E; *et al.* **Endocannabinoid Signaling and Synaptic Function.** v. 76, n. 1, p. 70–81, 2012.
CHOLEWINSKI, Tomasz; PEREIRA, Diana; MOERLAND, Matthijs; *et al.* **MTORC1 signaling as a biomarker in major depressive disorder and its pharmacological modulation by novel rapid-acting antidepressants.** Therapeutic Advances in Psychopharmacology, v. 11, p. 204, 2021.

CLARK, David; BECK, Aaron. **Terapia Cognitiva para os Transtornos de Ansiedade: Tratamentos que Funcionam: Guia do Terapeuta.** 1. ed. Artmed, 2011.

CROCCQ, Marc-Antoine. **A history of anxiety: from Hippocrates to DSM.** Dialogues in Clinical Neuroscience, [s. l.], p. 319-325, set. 2015.

DALGALARRONDO, P. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais.** 3. ed: Artmed Editora,2019.

Depression. National Institute of Mental Health (NIMH), 2023

DHANUSH HASPULA; CLARK, Michelle A. **Cannabinoid Receptors: An Update on Cell Signaling, Pathophysiological Roles and Therapeutic Opportunities in Neurological, Cardiovascular, and Inflammatory Diseases.** v. 21, n. 20, p. 7693–7693, 2020.

DINIZ, Julia Pickina et al. **Ação dos Neurotransmissores Envolvidos na Depressão.** Ensaios e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde, v. 24, n. 4, p. 437-443, 2020.

ELIAS, Elias; ZHANG, Ariel Y.; MANNERS, Melissa T. **Novel Pharmacological Approaches to the Treatment of Depression**. *Life*, v. 12, n. 2, p. 196, 2022.

ERHAN YARAR. **Role and Function of Endocannabinoid System in Major Depressive Disease**. v. 4, n. 1, p. 1–12, 2020.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. Associação de psiquiatria americana. **What are Anxiety Disorders?**

FERREIRA, Patrícia; RAMOS, Costa; SANTOS. **Neuroinflamação e a Depressão Novas abordagens terapêuticas no horizonte?** [s.l.: s.n., s.d.].

FIRTH, Joseph; GANGWISCH, James E.; BORSINI, Alessandra; *et al.* **Food and mood: how do diet and nutrition affect mental wellbeing?** *BMJ*, v. 369, p. m2382, 2020.

FLINT, Jonathan; KENDLER, Kenneth S. **The Genetics of Major Depression**. v. 81, n. 3, p. 484–503, 2014.

FOGAÇA, Manoela V; CAMPOS, Alline C; COELHO, Ludmila D; *et al.* **The anxiolytic effects of cannabidiol in chronically stressed mice are mediated by the endocannabinoid system: Role of neurogenesis and dendritic remodeling**. v. 135, p. 22–33, 2018.

FUCCIO, Renata; MANZANO, Luciana. **Da melancolia à depressão: Efeitos de sentido no discurso sobre o sofrimento psíquico**. In: X Seminário de pesquisa em linguística da UNIFRAN, Franca-SP, Unifran, 2019. p. 159-167

GALLEGO-LANDIN, Ines; GARCÍA-BAOS, Alba; CASTRO-ZAVALA, Adriana; *et al.* **Reviewing the Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Depression**. v. 12, 2021.

GARNER, Matthew; HANNS MÖHLER; STEIN, Dan J; *et al.* **Research in anxiety disorders: From the bench to the bedside**. v. 19, n. 6, p. 381–390, 2009.

GAO, Wei; WALTHER, Andreas; WEKENBORG, Magdalena K; *et al.* **Determination of endocannabinoids and N-acylethanolamines in human hair with LC-MS/MS and their relation to symptoms of depression, burnout, and anxiety**. v. 217, p. 121006–121006, 2020.

GONDA, X. *et al.*, **The role of neurotrophic factors in the etiology of depression: Implications for antidepressant treatment**. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 14(8), p. 1144–1158, 2015.

GOULD, Robert O; OTTO, Michael; POLLACK, Mark H; *et al.* **Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: A preliminary meta-analysis**. v. 28, n. 2, p. 285–305, 1997.

GRIFFING, George T. **Endocannabinoids: Overview, History, Chemical Structure.** 2022.

GUEST, Francesca L.; MARTINS-DE-SOUZA, Daniel; RAHMOUNE, Hassan; *et al.* **Os efeitos do estresse na função do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal em indivíduos com esquizofrenia.** Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), v. 40, n. 1, p. 20–27, 2012.

HANS-ULRICH WITTCHEN; HOYER, Jürgen; FRIIS, Robert H. **Generalized anxiety disorder – a risk factor for depression?** v. 10, n. 1, p. 52–57, 2001.

HAWES, Mariah; SZENCZY, Aline K; KLEIN, Daniel N; *et al.* **Increases in depression and anxiety symptoms in adolescents and young adults during the COVID-19 pandemic.** v. 52, n. 14, p. 3222–3230, 2021.

HENSLER, Julie G. **Serotonin in Mood and Emotion.** p. 367–378, 2010.

ISHIGURO, Hiroki; HORIUCHI, Yasue; TABATA, Koichi; *et al.* **Cannabinoid CB2 Receptor Gene and Environmental Interaction in the Development of Psychiatric Disorders.** v. 23, n. 8, p. 1836–1836, 2018.

JOANNE KRAENZLE SCHNEIDER; PATTERSON, Mary D; JIMENEZ, Xavier F. **Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants.** v. 86, n. 12, p. 807–814, 2019.

KAAVYA KRISHNA KUMAR; ROBERTSON, Michael J; THADHANI, Elina; *et al.* **Structural basis for activation of CB1 by an endocannabinoid analog.** v. 14, n. 1, p. 2672–2672, 2023.

KATZUNG, Bertram G.; VANDERAH, Todd W. **Farmacologia básica e clínica.** 15. ed. Porto Alegre: Artmed, 2022.

KENDLER, Kenneth S; NEALE, Michael C; KESSLER, Ronald C; *et al.* **Childhood Parental Loss and Adult Psychopathology in Women.** v. 49, n. 2, p. 109–109, 1992.

LABAN, Tahrier; SAADABADI, Abdolreza. **Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI),** 2022.

LIU, Jiajia; YA BIN WEI; STRAWBRIDGE, Rebecca; *et al.* **Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis.** v. 25, n. 2, p. 339–350, 2020.

LU, Dai; SRI SUJANA IMMADI; WU, Zhixing; *et al.* **Translational potential of allosteric modulators targeting the cannabinoid CB1 receptor.** v. 40, n. 3, p. 324–335, 2019.

LOWE, Henry J; TOYANG, Ngeh J; STEELE, Blair; *et al.* **The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases.** v. 22, n. 17, p. 9472–9472, 2021.

MAES, Michael; BERK, Michael; GOEHLER, Lisa E; *et al.* **Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways.** v. 10, n. 1, 2012.

MACHADO-VIEIRA, Rodrigo; SOARES, Jair C. **Transtornos de humor refratários a tratamento.** v. 29, n. suppl 2, p. S48–S54, 2007.

MARTINEZ, L. M., VALENZUELA, C. F., & HARTZELL, H. C. **Neuronal receptors as targets for the action of glutamate on neurons.** In *The Glutamate Receptors.* p. 1-17, 2019.

MCLAUGHLIN, Katie A; GREEN, Jennifer C; GRUBER, Michael; *et al.* **Childhood Adversities and Adult Psychiatric Disorders in the National Comorbidity Survey Replication II.** v. 67, n. 2, p. 124–124, 2010.

MELISSA GEBRIM RIBEIRO; RAFAEL PAZINATTO AGUIAR; SCARANTE, Franciele F; *et al.* **Spontaneous Activity of CB2 Receptors Attenuates Stress-Induced Behavioral and Neuroplastic Deficits in Male Mice.** v. 12, 2022.

MINAS GERAIS. Ministério da educação. **Ansiedade: você costuma ter esse sentimento?**

MIZZI, Simone; PEDERSEN, M; LORENZETTI, Valentina; *et al.* **Resting-state neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review.** v. 27, n. 1, p. 164–179, 2021.

MOAWAD, Heidi. **How the Brain Processes Emotions.** Neurology live. 2017

MÖHLER, Hanns. **The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential.** Neuropharmacology, v. 62, n. 1, p. 42–53, 2012. (Anxiety and Depression).

MORACZEWSKI, Jordan; AEDMA, Kapil K. **Tricyclic Antidepressants.** 2022

MOYLAN, Shane; MAES, Michaël; WRAY, Naomi R; *et al.* **The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications.** v. 18, n. 5, p. 595–606, 2013.

NEMEROFF, Charles B.: **Glass Half Full or Half Empty?** American Journal of Psychiatry, v. 177, n. 8, p. 671–685, 2020.

NEVES, Rozana; CRISTINA, Isabelle; LARISSA SILVA MOTTA; *et al.* **A ANSIEDADE E O SER ANSIOSO.** v. 3, n. 12, p. e3122486–e3122486, 2022.

NUTT, David J.; BALDWIN, David S.; CLAYTON, Anita H.; *et al.* **Consensus statement and research needs: the role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment.** The Journal of Clinical Psychiatry, v. 67 Suppl 6, p. 46–49, 2006.

ONAOLAPO, Adejoke Y; ONAOLAPO, Olakunle J. **Glutamate and depression: Reflecting a deepening knowledge of the gut and brain effects of a ubiquitous molecule.** v. 11, n. 7, p. 297–315, 2021.

PAPAGIANNI, Eleni; STEVENSON, Carl. **Cannabinoid Regulation of Fear and Anxiety: an Update.** v. 21, n. 6, 2019.

PAZ; GULIAS-CAÑIZO, Rosario; ESTELA D´ABRIL RÚIZ-LEYJA; *et al.* **The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology.** v. 22, n. 2, 2021

PENNER-GOEKE, Signe ; BINDER, Elisabeth B. **Epigenetics and depression.** v. 21, n. 4, p. 397–405, 2019.

PERNAMBUCO. Assessoria de comunicação. **Saúde mental: Brasil lidera lista de países com mais casos de ansiedade e depressão**

PITTENGER, Christopher; DUMAN, Ronald S. **Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms.** v. 33, n. 1, p. 88–109, 2008.

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SÃO PAULO COORDENADORIA GERAL DE ESPECIALIZAÇÃO, APERFEIÇOAMENTO E EXTENSÃO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO LATO SENSU EM PSICOLOGIA JULIETA DE PETRI BENTO **MELANCOLIA, LUTO E DEPRESSÃO: uma discussão contemporânea.** SÃO PAULO -SP 2020. [s.l.: s.n., s.d.]

PURVES, Dale; AUGUSTINE, George J; FITZPATRICK, David; *et al.* **Two Families of Postsynaptic Receptors.** Nih.gov. 2001

RABIE KARROURI; ZAKARIA HAMMANI; ROUKAYA BENJELLOUN; *et al.* **Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges.** v. 9, n. 31, p. 9350–9367, 2021.

REN, Siyu; WANG, Zhenzhen; ZHANG, Yi; *et al.* **Potential application of endocannabinoid system agents in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases—focusing on FAAH/MAGL inhibitors.** v. 41, n. 10, p. 1263–1271, 2020.

RESSLER, K. J.; NEMEROFF, C. B. **Role of norepinephrine in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders.** CNS spectrums, v. 6, n. 8, p. 663–666, 670, 2001.

RITTER, James *et al.* **Rang & Dale Farmacologia.** 9. ed: Guanabara Koogan - Grupo Gen, 2020.

SAITO, Viviane M.; WOTJAK, Carsten T.; MOREIRA, Fabrício A. **Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?** Revista Brasileira de Psicologia, [S.l.], v. 37, n. 1, p. 32-45, jan. 2020.

SHEIKH, Nafiz K; DUA, Anterpreet. **Cannabinoids**. Nih.gov.

SCHERMA, Maria; MASIA, Paolo; SATTA, Valentina; *et al.* **Brain activity of anandamide: a rewarding bliss?** Acta Pharmacologica Sinica, v. 40, n. 3, p. 309–323, 2019.

SHEN, Chen-Jie; ZHENG, Di; LI, Kexin; *et al.* **Cannabinoid CB1 receptors in the amygdalar cholecystokinin glutamatergic afferents to nucleus accumbens modulate depressive-like behavior.** v. 25, n. 2, p. 337–349, 2019.

SINGH R.; SHARMA R.; CHAUHAN V. S e CHATTERJEE K. **Fundamentos neurobiológicos das emoções.** Ind Psiquiatria J. 2021

SMITH, E. **The macrophage theory of depression.** v. 35, n. 4, p. 298–306, 1991.

SON, Jungmin ; SHIN, Jinhee. **Bimodal effects of sunlight on major depressive disorder.** v. 108, p. 152232–152232, 2021.

SORIANO, Delia; BRUSCO, Alicia; CALTANA, Laura. **Further evidence of anxiety- and depression-like behavior for total genetic ablation of cannabinoid receptor type 1.** v. 400, p. 113007–113007, 2021.

STASIULEWICZ, Adam; KATARZYNA ZNAJDEK; GRUDZIEN, Monika; *et al.* **A Guide to Targeting the Endocannabinoid System in Drug Design.** v. 21, n. 8, p. 2778–2778, 2020.

TIBIRIÇÁ, Eduardo; ANDREA DE LORENZO. **Increased Severity of COVID-19 in People with Obesity: Are We Overlooking Plausible Biological Mechanisms?** v. 28, n. 8, p. 1374–1374, 2020.

VAN EGMOND, Noëlle; STRAUB, Verena M.; VAN DER STELT, Mario. Targeting Endocannabinoid Signaling: FAAH and MAG Lipase Inhibitors. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 61, n. 1, p. 441–463, 2021.

VICKSTROM, Casey R; LIU, Xiaojie; LIU, Shuai; *et al.* **Role of endocannabinoid signaling in a septohabenular pathway in the regulation of anxiety- and depressive-like behavior.** v. 26, n. 7, p. 3178–3191, 2021.

WALKER, Adam K; KIM, Yesul; PRICE, J D; *et al.* **Stress, Inflammation, and Cellular Vulnerability during Early Stages of Affective Disorders: Biomarker Strategies and Opportunities for Prevention and Intervention.** v. 5, 2014.

WASSALL, R.D; TERAMOTO, Noboru; CUNNANE, T.C. **Noradrenaline.** p. 1221–1230, 2009.

WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; PANAVELIL, Thomas. **Farmacologia ilustrada.** 6. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2016.

WILEY, Jenny L. Figure 2, **Chemical structures of cannabidiol (CBD) and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)**. Nih.gov.

YIN, Anqi; WANG, Feng; ZHANG, Xiaoguang. **Integrating endocannabinoid signaling in the regulation of anxiety and depression**. v. 40, n. 3, p. 336–341, 2019.

ZAKARIA, Fatin Haniza; SAMHANI, Ismail; MUSTAFA, Mohd Zulkifli; *et al.* **Pathophysiology of Depression: Stingless Bee Honey Promising as an Antidepressant**. Molecules, v. 27, n. 16, p. 5091, 2022.

ZHANG, Rundong; HURST, Dow P; BARNETT-NORRIS, Judy; *et al.* **Cysteine 2.59(89) in the Second Transmembrane Domain of Human CB2 Receptor Is Accessible within the Ligand Binding Crevice: Evidence for Possible CB2 Deviation from a Rhodopsin Template**. v. 68, n. 1, p. 69–83, 2005.

ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra. **Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System**. International Journal of Molecular Sciences, v. 19, n. 3, p. 833, 2018.