

CANABIDIOL E SUAS AÇÕES NO SISTEMA ENDOCANABINOIDE: UMA NOVA FERRAMENTA TERAPÊUTICA PARA A ESQUIZOFRENIA?

**Caroline Amaro da Silva¹, João Francisco Cordeiro Pedrazzi², Luanna Gonçalves Ferreira³, Danyelle
Silva Amaral⁴, Elaine Aparecida Del Bel Belluz Guimarães⁵**

¹ Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP)/Universidade de São Paulo (USP),
(caroline.amaro.silva@usp.br)

² Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP)/Universidade de São Paulo (USP),
(joaofranciscopedrazzi@usp.br)

³ Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP)/Universidade de São Paulo (USP),
(luannagferreira@usp.br)

⁴ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP)/Universidade de São Paulo (USP), (danyelleamaral@usp.br)

⁵ Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP)/ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
(FMRP)/Universidade de São Paulo (USP), (eadelbel@usp.br)

Resumo

Introdução: A esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico debilitante que atinge cerca de 1% da população mundial. Portadores dessa doença apresentam deficiência do processamento de informações caracterizada por prejuízo no teste de inibição pré-pulso (*prepulse inhibition*-PPI). O canabidiol (CBD) é o principal componente psicotomimético da *Cannabis sativa*. Estudos clínicos e pré-clínicos sugerem que o CBD apresenta perfil antipsicótico, com baixa indução de efeitos adversos. Contudo pouco foi investigado a respeito dos mecanismos farmacológicos envolvidos nesse perfil. **Objetivo:** Investigar se a anandamida, um ligante endógeno do sistema endocanabinoide e os receptores TRPV1 podem estar envolvidos com o perfil antipsicótico do CBD. **Método:** Camundongos *Swiss* machos (25-30g) provenientes do Biotério Central da Universidade de São Paulo, campus Ribeirão Preto (CEUA/FORP N° 2020.1.317.58.8), foram submetidos ao teste de PPI. Os animais receberam tratamento agudo e sistêmico pela via intraperitoneal (volume de injeção: 10ml/kg) em quatro ensaios independentes, com cada tratamento contando com oito animais. As seguintes drogas e suas respectivas doses foram utilizadas: CBD (30; 60mg/kg); Clozapina (5mg/kg), URB597 (0,1; 0,3 e 1mg/kg), Capsazepina (1; 5mg/kg), AA-5-HT (5mg/kg) e Anfetamina (5mg/kg). **Resultados:** O pré-tratamento com CBD, assim como a Clozapina, foram capazes de prevenir o prejuízo induzido por anfetamina no PPI. De forma semelhante, o URB597, um inibidor da hidrólise e recaptação de anandamida, também preveniu esse prejuízo. O antagonista de receptores TRPV1 – Capsazepina – impediu o efeito antipsicótico do CBD no PPI. Finalmente, o pré-tratamento com o Araquidonoil Serotonina (AA-5-HT), composto com perfil simultâneo capaz de inibir a hidrólise e recaptação de anandamida e antagonizar receptores TRPV1, foi incapaz de prevenir o prejuízo induzido pela anfetamina no PPI. **Conclusão:** Todos os fármacos utilizados corroboram para ampliar a compreensão sobre o efeito antipsicótico do CBD, favorecendo as possibilidades de utilização clínica desse composto.

Palavras-chave: CBD; Esquizofrenia; Teste de inibição pré-pulso.



doity.com.br/conais2021

Área Temática: Inovações e Tecnologias em Farmacologia e no Desenvolvimento Medicamentoso.

Modalidade: Texto completo.

Apoio Financeiro: CNPq (100404/2021-9).

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma condição mental complexa que afeta cerca de 1% da população mundial e envolve fatores genéticos, epigenéticos, alterações neuroquímicas e de desenvolvimento do sistema nervoso (Weiss e Feldon, 2001; Lau et al., 2003). A reação de inibição de pré-pulso (PPI) mede a inibição de uma resposta motora após um evento sensorial fraco. O teste de PPI é uma ferramenta útil e um modelo translacional para compreender a neurobiologia do processamento de informações em pacientes com esquizofrenia. Esse, também está presente em todos os mamíferos, incluindo ratos, primatas e não humanos (Swerdlow et al., 2001). Pacientes com esquizofrenia, em geral, apresentam prejuízo no processamento de informações. (Braff e Geyer 1990; Braff et al., 1999). O prejuízo no teste de PPI pode ser reproduzido experimentalmente por tratamento agudo ou crônico com drogas que aumentam a neurotransmissão dopaminérgica, como a anfetamina e a cocaína, com agonistas de dopamina, como a apomorfina e a quinpirole, ou ainda, por antagonistas do receptor NMDA de glutamato, como o MK-801 (Swerdlow et al., 1986; Mansbach et al., 1988). Fármacos antipsicóticos, como haloperidol, clozapina e risperidona, são capazes de prevenir o prejuízo no teste de PPI (Geyer et al., 2001). Contudo, a terapia antipsicótica não é capaz de tratar todos os sintomas envolvidos na fisiopatologia desse transtorno, podendo induzir efeitos colaterais, como o parkinsonismo farmacológico, a distonia aguda, a discinesia tardia, o tremor perioral, o ganho de peso, a diabetes e a sedação (Meltzer, 1995). Diante disso, a busca por novas abordagens terapêuticas é essencial. Os achados clínicos e neurobiológicos sugerem que o sistema endocanabinoide, composto por receptores, ligantes endógenos e enzimas de degradação, junto aos canabinoides, estão implicados na fisiopatologia e no tratamento da esquizofrenia (Zuardi et al., 2012; Leweke et al., 2012). O CBD, ao contrário do delta-9-THC, é o principal composto não psicotomimético e o segundo fitocanabinoide mais abundante da *Cannabis sativa* (Mechoulam e Shvo, 1963). Ao longo dos anos, diversos estudos, incluindo os do nosso grupo de pesquisa, tem demonstrado que o CBD apresenta perfil terapêutico em ensaios preditivos para a ação de antipsicóticos, como o PPI. Além disso, esse fármaco apresenta uma baixa indução de efeitos adversos motores, que são bem estabelecidos com a terapia convencional (Moreira e Guimarães, 2005; Gomes et al., 2015; Pedrazzi et al., 2015). O CBD apresenta propriedades agonísticas por receptores TRPV1 e 5-HT1A (Pertwee et al., 2005; Campos et al., 2008), como também é capaz de aumentar a disponibilidade de anandamida (ligante endógeno do sistema endocanabinoide) por inibir sua enzima de degradação (Bisogno et al., 2001). Contudo, pouco foi investigado a respeito dos mecanismos farmacológicos envolvidos com o perfil antipsicótico do CBD. Assim, o objetivo

geral do estudo foi reproduzir os efeitos do CBD na prevenção do prejuízo no processamento de informações (teste de PPI) induzido por anfetamina em camundongos, e a partir disso, investigar os possíveis mecanismos farmacológicos envolvidos com as ações desse composto.

2 MÉTODO

Animais

Foram utilizados camundongos *Swiss* machos (25-30 g) provenientes do Biotério Central da Universidade de São Paulo, campus de Ribeirão Preto. Todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CEAU/FORP N° 2020.1.317.58.8). Os animais permaneceram em ambiente com temperatura controlada ($23^{\circ}\text{C} \pm 1$) e ciclo claro/escuro de 12 horas. Foram alimentados com dieta padrão do biotério, livre acesso à água e mantidos em grupos de, aproximadamente, cinco animais por caixa.

Drogas

As drogas foram preparadas nos dias dos ensaios, com os animais tratados sistemicamente pela via intraperitoneal (i.p.; 10ml/kg). A anfetamina (Sigma; 5mg/kg) foi diluída em solução estéril salina. O canabidiol (30 ou 60 mg/kg), URB597 (Calbiochem; 0.1, 0.3 ou 1mg/kg) foram dissolvidos em Tween 80 2% e salina (v/v). A capsazepina (Sigma; 1 ou 5mg/kg) foi diluída em DMSO 10%, Tween 80 2% e salina (v/v). O araquidonoil serotonina ou AA-HT (Tocris; 5mg/kg) foi diluído em DMSO 10% e salina (v/v).

Teste de PPI

Os ensaios foram conduzidos simultaneamente em duas câmaras de condicionamento operante padrão idênticas (sistemas de resposta ao sobressalto; Med Associates, Inc., EUA). Um sinal acústico contínuo forneceu um nível de ruído branco de fundo de 65 dB. O pulso (pulso sozinho) consistiu em um disparo acústico de ruído branco de 105 dB (P) com aumento / diminuição de 5 ms e duração de 20 ms. As intensidades de pré-pulso foram definidas para 80, 85 e 90 dB (PP) de tom puro, frequência de 7000 Hz e duração de 10 ms. O desempenho dos animais no PPI foi determinado expressando a amplitude do pré-pulso + sobressalto do pulso como uma redução percentual da amplitude do sobressalto somente do pulso, de acordo com a seguinte fórmula: $\% \text{ PPI} = 100 - [100 \times (\text{PP} + \text{P} / \text{P})]$. Uma pontuação de porcentagem baixa é um indício de prejuízo no PPI.

Experimento 1. Efeito do CBD sobre o prejuízo causado pela anfetamina no teste de PPI.

Objetivo: Reproduzir o efeito antipsicótico do CBD no prejuízo induzido por anfetamina em animais submetidos ao teste de PPI. Os animais receberam uma aplicação intraperitoneal (i.p.) de veículo ou CBD (30 e 60mg/kg), seguida por uma aplicação i.p. de salina ou anfetamina (5mg/kg no PPI). As doses utilizadas foram baseadas em estudos do nosso grupo (Moreira e Guimarães et al., 2005; Gomes et al., 2015; Pedrazzi et al., 2015). Subgrupos: veículo+salina; CBD60+salina; veículo+anfetamina; CBD30+anfetamina; CBD60+anfetamina; clozapina+salina; clozapina+anfetamina; n=8 por tratamento.

Experimento 2. Envolvimento do ligante endocanabinoide anandamida no mecanismo de ação do CBD.

Objetivo: É sugerido que a propriedade antipsicótica do CBD esteja relacionada à sua habilidade de aumentar a disponibilidade de anandamida. Estudos clínicos demonstraram uma correlação positiva entre os níveis séricos de anandamida e a melhora clínica em pacientes tratados com CBD (Leweke et al., 2012). Dessa forma, nosso objetivo foi investigar se o pré-tratamento com a droga URB597, um inibidor seletivo da enzima FAAH (metaboliza a anandamida) e que compartilha esse mecanismo de ação com o CBD, previne o prejuízo no PPI induzido pela anfetamina. Os animais receberam uma aplicação i.p. de veículo ou URB597 (0.1, 0.3 e 1mg/kg), seguida por uma aplicação i.p. de salina ou anfetamina (5mg/kg no PPI). Subgrupos: veículo+salina, URB597+salina, veículo+anfetamina, URB597+anfetamina; n=8 por tratamento.

Experimento 3. Participação dos receptores TRPV1 no mecanismo de ação do CBD.

Objetivo: Estudos in vitro de Bisogno et al., 2001 demonstraram que o CBD apresenta afinidade pelos receptores TRPV1. Adicionalmente, o bloqueio desses receptores pela capsazepina (CPZ) impede a habilidade do CBD de prevenir o prejuízo induzido por MK-801 (Long et al., 2006). Nosso objetivo foi investigar se o pré-tratamento sistêmico com a capsazepina (1 ou 5mg/kg) seria capaz de bloquear a habilidade do CBD em impedir o prejuízo no PPI induzido pela anfetamina. Os animais receberam uma aplicação i.p. de veículo ou CPZ (1 ou 5mg/kg), seguida por uma aplicação i.p. de veículo ou CBD (30 ou 60mg/kg) que precederam a aplicação i.p. de salina ou anfetamina (5mg/kg). As doses de CPZ foram baseadas em estudo do nosso grupo (dos Santos-Pereira et al., 2016). Subgrupos: veículo+veículo+salina, veículo+CBD+salina, veículo+veículo+anfetamina,

veículo+ CBD+anfetamina, CPZ+veículo+salina, CPZ+ CBD+salina,
CPZ+veículo+anfetamina, CPZ+ CBD+anfetamina; n=6-8 por tratamento.

Experimento 4. Efeito concomitante da anandamida e dos receptores TRPV1 no mecanismo de ação do CBD.

Objetivo: Investigar o efeito do tratamento sistêmico com o composto AA-5-HT (araquidonoil serotonina), que simultaneamente inibe a hidrólise enzimática de anandamida e antagoniza receptores TRPV1 no prejuízo induzido pela anfetamina no PPI. Os animais receberam uma aplicação i.p. de veículo ou AA-5-HT (5mg/kg), seguida por uma aplicação i.p. de salina ou anfetamina (5mg/kg). A dose de AA-5-HT foram baseadas em estudo do nosso grupo (dos Santos-Pereira et al., 2016). Subgrupos: veículo+salina, AA-5-HT+salina, veículo+anfetamina, AA-5-HT+anfetamina; n=6 por tratamento.

Análise estatística

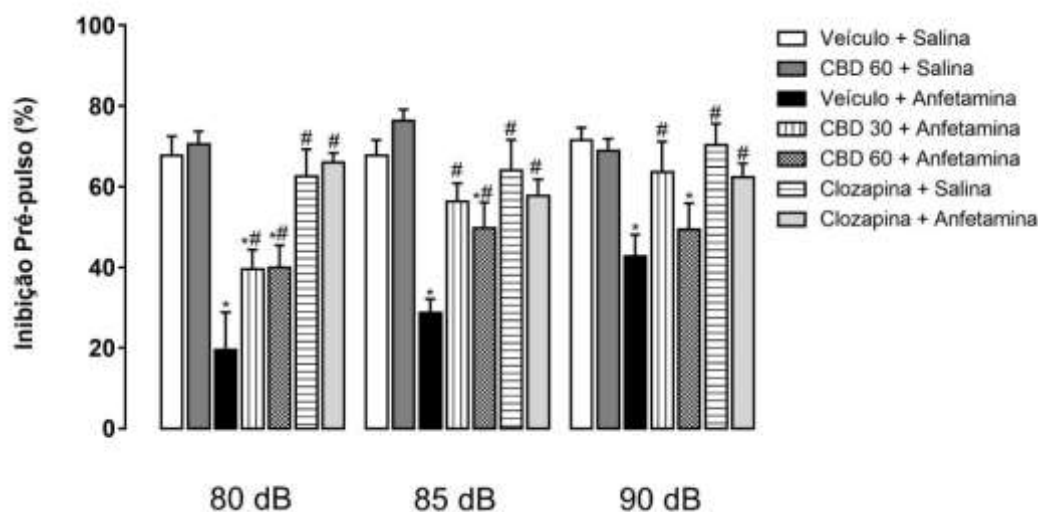
Os resultados do teste de PPI foram submetidos a uma ANOVA de medidas repetidas tendo como medida repetida, a intensidade de pré-pulso e como fator independente, o tratamento. O teste post hoc Duncan ($p < 0.05$) foi utilizado para revelar diferenças específicas em todos os testes realizados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Experimento 1: CBD previne o prejuízo induzido por anfetamina no teste de PPI.

O tratamento com anfetamina promoveu prejuízo significativo no PPI em todas as intensidades de pré-pulso analisadas. O pré-tratamento com CBD em ambas as doses foi capaz de atenuar esse prejuízo. O pré-tratamento com a clozapina apresentou efeito semelhante (Figura 1). A ANOVA de medidas repetidas revelou efeito significativo do tratamento [$F(6,48) = 13.647, P < 0.001$], efeito significativo da intensidade de pré-pulso [$F(2,96) = 8.517, P < 0.001$], e interação entre a intensidade de pré-pulso e o tratamento [$F(12,96) = 2.370, P = 0.01$].

Figura 1. Efeito do pré-tratamento com CBD ou clozapina no prejuízo induzido por anfetamina no PPI.

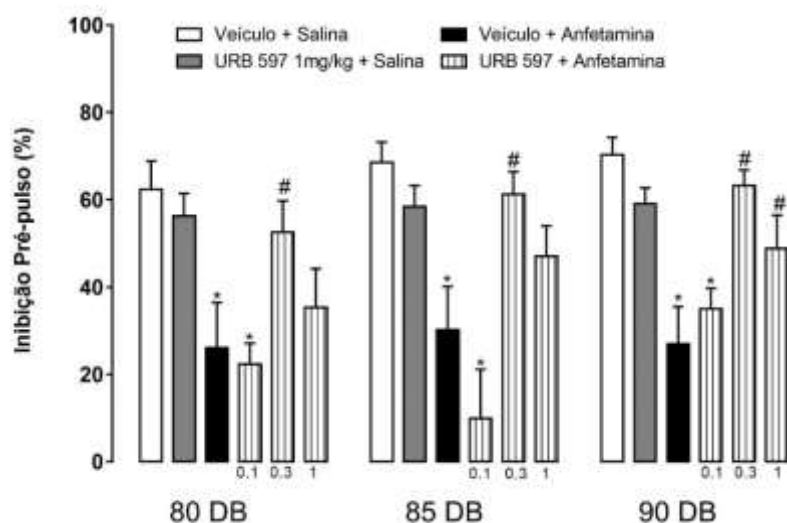


A Anfetamina causou prejuízo em todas as intensidades de pré-pulso analisadas. Ambas as doses de CBD foram capazes de atenuar o prejuízo induzido por anfetamina em todas as intensidades de pré-pulso. O controle positivo com o antipsicótico atípico clozapina também atenuou o prejuízo induzido pela anfetamina. ANOVA de medidas repetidas, post hoc Duncan, $p < 0.05$. * $p < 0.05$ em comparação ao grupo Veículo+Salina. # $p < 0.05$ em comparação ao grupo Veículo+Anfetamina.
 Fonte: Autores, 2021.

Experimento 2: O aumento da sinalização de anandamida pelo URB597 é capaz de atenuar o prejuízo induzido pela anfetamina no PPI.

O tratamento agudo com anfetamina promoveu prejuízo significativo na % de PPI de todas as intensidades de pré-pulso analisadas. Em todas as intensidades o URB597 (0.3mg/kg em todas as intensidades, e 1mg/kg na intensidade de 90 dB, Figura 2) impediu esse prejuízo. A ANOVA de medidas repetidas revelou efeito significativo do tratamento [$F(5,40) = 8.899$, $P < 0.001$], da intensidade de pré-pulso [$F(2,80) = 5.713$, $P = 0.005$] e interação entre a intensidade de pré-pulso e o tratamento [$F(10,80) = 2.009$, $P = 0.043$]. A aplicação de URB597+Salina não produziu modificações no PPI.

Figura 2: Efeito do pré-tratamento com URB597 no prejuízo induzido por anfetamina no PPI.

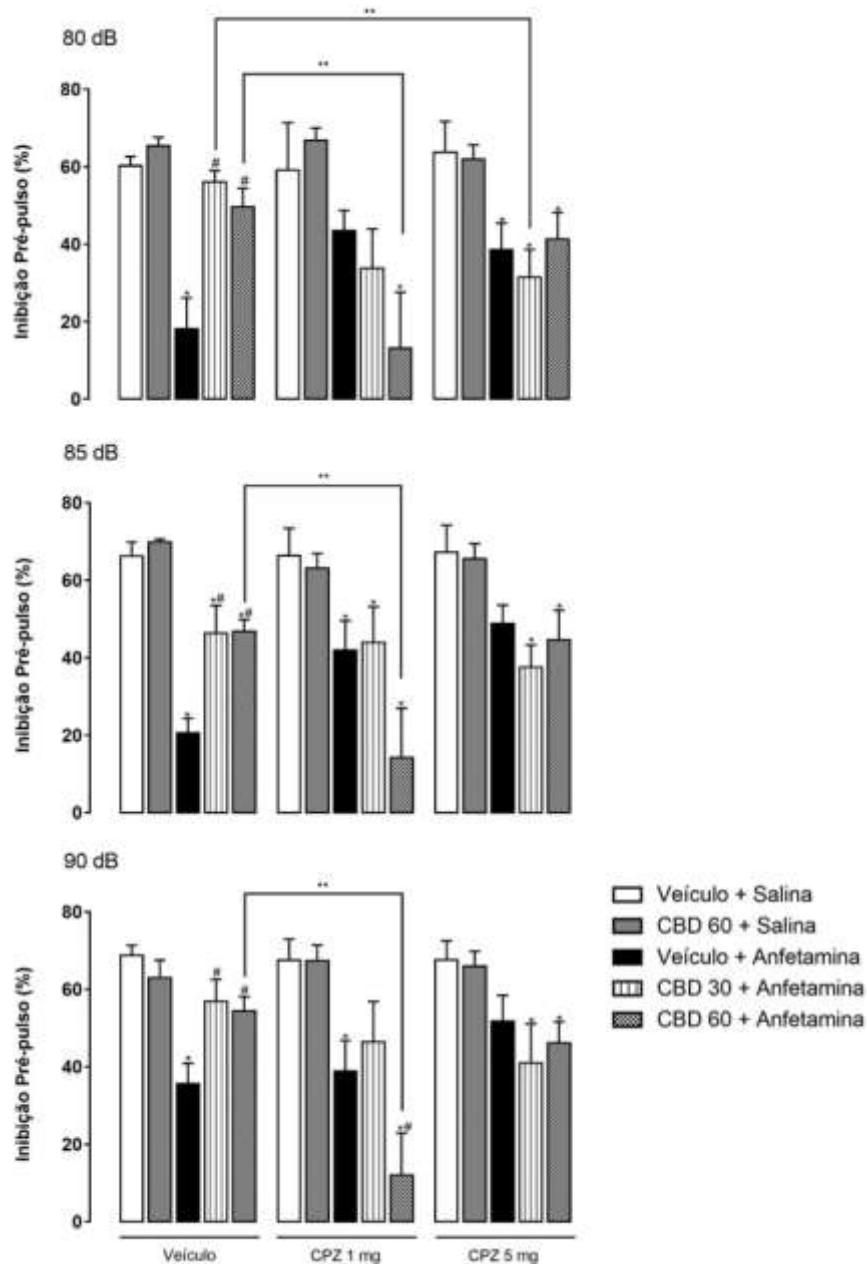


O prejuízo induzido pela anfetamina foi bloqueado pelo pré-tratamento com URB597 (0.3 e 1mg/kg). Apenas a maior dose de URB597 foi utilizada como controle. ANOVA de medidas repetidas, post hoc Duncan, $p < 0.05$. * $p < 0.05$ em comparação ao grupo veículo+salina. # $p < 0.05$ em comparação ao grupo veículo+anfetamina. Fonte: Autores, 2021.

Experimento 3: O bloqueio dos receptores TRPV1 pela capsazepina (CPZ) impediu o efeito antipsicótico do CBD no prejuízo induzido pela anfetamina no PPI.

O tratamento agudo com anfetamina (5mg/kg) promoveu prejuízo significativo na resposta de PPI em todas as intensidades de pré-pulso analisadas. O pré-tratamento com CBD, nas doses de 30 e 60mg/kg, atenuou o efeito da anfetamina nas intensidades de pré-pulso de 80 e 90 dB, além de atenuar esse prejuízo na intensidade de 85 dB. O pré-tratamento com CPZ (1mg/kg) impediu o efeito do CBD (60mg/kg) nas intensidades de 80 e 85 dB. Essa mesma associação piorou o prejuízo induzido por anfetamina na intensidade de 90 dB. O pré-tratamento com CPZ (5mg/kg) impediu o efeito do CBD (30mg/kg) na intensidade de 80 dB (Figura 3). A ANOVA de medidas repetidas revelou efeito geral significativo do tratamento [$F(14,99) = 9,297$; $p < 0,001$] e da intensidade do pré-pulso [$F(2,198) = 5,024$; $P = 0,007$], mas não revelou interação entre os fatores intensidade de pré-pulso e tratamento [$F(28,198) = 0,762$; $P = 0,801$]. A aplicação dos tratamentos veículo+CBD+salina, nas doses de 30 e 60mg/kg e a aplicação de CPZ+veículo+salina (1 e 5 mg/kg) não produziram modificações no PPI.

Figura 3: Efeito do CBD precedido pelo pré-tratamento com CPZ no PPI.



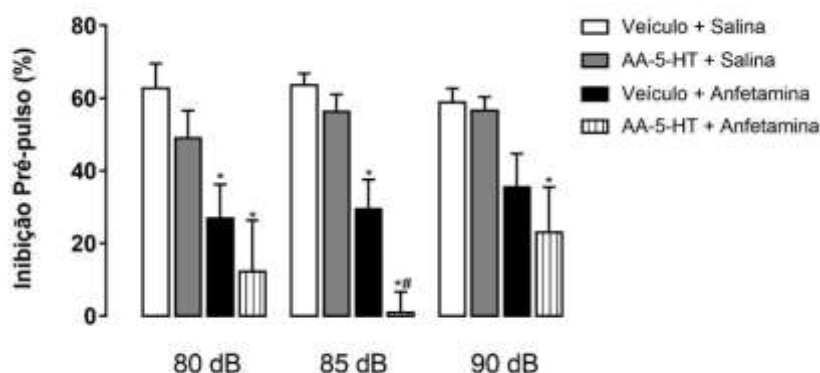
A Anfetamina causou prejuízo em todas as intensidades de pré-pulso analisadas. O pré-tratamento com CBD atenuou o prejuízo induzido pela anfetamina nas intensidades de 80 e 90 dB. O pré-tratamento com CPZ (1mg/kg) bloqueou o efeito do CBD (60mg/kg) nas intensidades de 80, 85 e 90 dB. O pré-tratamento com CPZ (5mg/kg) bloqueou o efeito do CBD (30mg/kg) na intensidade de pré-pulso de 80 dB. ANOVA de medidas repetidas, post hoc Duncan, $p < 0.05$. * $p < 0.05$ em comparação ao grupo V+V+SAL. # $p < 0.05$ em comparação ao grupo veículo+veículo+anfetamina em comparação ao grupo veículo+ CBD+anfetamina. Fonte: Autores, 2021.

Experimento 4: Investigação do aumento da sinalização do endocanabinoide anandamida e bloqueio farmacológico de receptores TRPV1.

O tratamento agudo com anfetamina promoveu prejuízo significativo na intensidade de pré-pulso de 85 dB. Em todas as intensidades de pré-pulso, o pré-tratamento com AA-5-HT apresentou prejuízo em relação ao grupo controle. Na intensidade de 85 dB o pré-tratamento

com AA-5-HT piorou o efeito em relação ao tratamento veículo+anfetamina (Figura 4). A ANOVA de medidas repetidas revelou efeito significativo do tratamento [$F(3,20) = 11.227, P < 0.001$], não houve efeito da intensidade de pré-pulso [$F(2,40) = 1.182, P = 0.317$] e nem interação entre a intensidade de pré-pulso e o tratamento [$F(6,40) = 1.031, P = 0.419$]. A aplicação de AA-5-HT+salina não produziu modificações no PPI.

Figura 4: Efeito do pré-tratamento com AA-5-HT no prejuízo induzido por anfetamina no PPI.



A anfetamina causou prejuízo na intensidade de pré-pulso de 80 e 85 dB. Em todas as intensidades de pré-pulso a associação AA-5-HT+anfetamina promoveu prejuízo em relação ao grupo controle ANOVA de medidas repetidas, post hoc Duncan, $p < 0.05$. * $p < 0.05$ em comparação ao grupo veículo+salina. # $p < 0.05$ em comparação ao grupo veículo+anfetamina.

Fonte: Autores, 2021.

Neste trabalho foram investigados mecanismos farmacológicos que podem estar implicados nos efeitos antipsicóticos do CBD, como a ativação dos receptores TRPV1 e o aumento da disponibilidade do endocanabinoide anandamida. Para testar essa hipótese, o primeiro passo foi reproduzir o efeito antipsicótico do CBD no teste de PPI, conforme já observado em ensaios do nosso grupo (Pedrazzi et al., 2015; Gomes et al., 2015). Nessa abordagem, tanto o CBD, quanto o antipsicótico atípico clozapina (controle positivo) atenuaram o prejuízo induzido pela anfetamina nos camundongos submetidos ao teste de PPI. Para avaliar se a anandamida está envolvida com o mecanismo antipsicótico do CBD, o composto URB597, inibidor da hidrólise e recaptção desse composto foi empregado. Como resultado, o URB597 foi capaz de prevenir o prejuízo induzido pela anfetamina no PPI. Corroborando com esses achados, estudo clínico de Leweke e colaboradores (2012) observou que os efeitos terapêuticos do CBD em pacientes com esquizofrenia foram correlacionados positivamente com o aumento dos níveis de anandamida no liquor desses indivíduos. Em modelos animais de psicose a ação farmacológica do bloqueio da degradação de anandamida atenua o comportamento induzido por anfetamina e fenciclidina (Seillier et al., 2010). Além disso, o CBD apresenta afinidade

pelos receptores TRPV1 (Bisogno et al., 2001). Tais mecanismos podem estar envolvidos com o perfil antipsicótico desse fitocanabinoide. Nesse sentido, o bloqueio desses receptores pela CPZ foi capaz de impedir o efeito terapêutico do CBD no PPI. De forma semelhante, estudo de Long e colaboradores (2006) observaram que a CPZ também foi capaz de impedir o efeito do CBD na prevenção do prejuízo induzido pelo MK-801 nesse mesmo teste comportamental. Uma vez que o CBD apresenta afinidade por receptores TRPV1, além de facilitar a sinalização da anandamida, que é um agonista endógeno desses receptores que estão expressos principalmente em terminais nervosos pós-sinápticos (Devane et al., 1992), investigamos quais seriam os efeitos de um composto com perfil simultâneo em bloquear os receptores TRPV1 e aumentar a disponibilidade de anandamida em associação com a anfetamina no teste de PPI. O fármaco empregado foi o AA-5-HT, como resultado esse composto em associação com a anfetamina foi capaz de impedir e até mesmo piorar o desempenho dos animais submetidos no PPI. Esse resultado sugere que o CBD para apresentar seu perfil antipsicótico, ao menos em parte, depende do aumento da disponibilidade de anandamida, ativação dos receptores TRPV1 e modulação endocanabinoide via agonismo endógeno dos mesmos.

4 CONCLUSÃO

Em síntese, os dados presentes nesse estudo, sugerem que os receptores TRPV1 participam do efeito antipsicótico do CBD. Além disso, o aumento da sinalização da anandamida e sua participação no efeito antipsicótico do CBD foi corroborada por nossos achados. Vale ressaltar, que esse ligante endógeno também apresenta afinidade por receptores TRPV1, reforçando a hipótese que o efeito antipsicótico do CBD depende de mecanismos que envolvam ambos. Em conjunto os dados ampliam a compreensão sobre a habilidade do CBD de antagonizar os efeitos de fármacos psicotomiméticos em modelos pré-clínicos. Adicionalmente, uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos com esse perfil pode ampliar as possibilidades de utilização clínica desse composto no alívio dos sintomas envolvidos com a fisiopatologia da esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

- BISOGNO, T. et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid receptors, on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol.* 845-852, 2001.
- BRAFF, D.L. & GEYER, M.A. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch. Gen. Psychiatry.* 47: 181-188; 1990.
- BRAFF, D.L.; SWERDLOW N. R.; GEYER, M.A. Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 156: 596-602, 1999.
- CAMPOS, A.C. & GUIMARÃES, F.S. Involvement of 5HT_{1A} receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology.* 199: 223-230, 2008.
- DEVANE, W.A.; BREUER A.; SHESKIN T.; JÄRBE TU.; EISEN M.S.; MECHOULAM, R. A novel probe for the cannabinoid receptor. *J Med Chem.* 35: 2065-2069, 1992.
- DOS-SANTOS-PEREIRA, M., DA-SILVA, C. A., GUIMARAES, F. S., DEL-BEL, E. Co-administration of cannabidiol and capsazepine reduces L-DOPA-induced dyskinesia in mice: possible mechanism of action. *Neurobiol. Dis.* v. 94, p. 179-195, 2016.
- GEYER, M.A. ET AL. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology.* 156: 117-154; 2001.
- GOMES, F.V.; LLORENTE, R.; DEL BEL, E.A.; VIVEROS, M.P.; LÓPEZ-GALLARDO, M., GUIMARÃES, F.S. Decreased glial reactivity could be involved in the antipsychotic-like effect of cannabidiol. *Schizophr Res.* 164: 155-163, 2015.
- LAU, Y-S. ET AL. Elevated neuronal NOS expression in chronic haloperidol-treated rats. *Neuropharmacology.* 45: 986-984, 2003.
- LEWEKE, F.M. ET AL. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2: 94, 2002.
- LONG, L.E.; MALONE, D.T.; TAYLOR, D.A. Cannabidiol reverses MK-801-induced disruption of PPI in mice. *Neuropsychopharmacology.* 31: 795-803, 2006
- MANSBACH, R.S.; GEYER, M.A.; BRAFF, D.L. Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. *Psychopharmacology.* 94: 507-514, 1988.
- MECHOULAM, R. & SHVO, Y.H.I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron.* 19: 2073-2078, 1963.
- MELTZER, H.Y. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology.* 21: 106-115, 1999.
- MOREIRA, F.A.; GUIMARÃES, F.S. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs. *Eur J Pharmacol.* 512: 199-205, 2005.
- PEDRAZZI, J.F.; ISSY, A.C.; GOMES, F.V.; GUIMARÃES, F.S.; DEL-BEL, E.A. Cannabidiol effects in the prepulse inhibition disruption induced by amphetamine. *Psychopharmacology (Berl).* 232: 3057-3065, 2015.
- PERTWEE, R.G. The diverse CB₁ and CB₂ receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta⁹-tetrahydrocannabinol, canabidiol and delta⁹ tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 153: 199-215, 2008.
- SEILLIER, A.; ADVANI, T.; CASSANO, T.; HENSLER, J.G.; GIUFFRIDA, A. Inhibition of fatty-acid amide hydrolase and CB₁ receptor antagonism differentially affect behavioural responses in normal and PCP-treated rats. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 13: 373-386, 2010.
- SWERDLOW, N.R. ET AL. Central dopamine hyperactivity in rats mimics abnormal acoustic startle response in schizophrenics. *Biol Psychiatry.* 21: 23-33, 1986.
- SWERDLOW, N.R.; GEYER, M. A.; BRAFF, D. L. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology.* 156: 194-215, 2001.
- WEISS, S.M.; FELDON, J. Environmental animal models for sensorimotor gating deficiencies in schizophrenia. *Psychopharmacology.* 156: 305-326, 2001.
- ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.; HALLAK, J.E.; BHATTACHARYYA, S.; ATAKAN, Z.; MARTIN-SANTOS, R.; MCGUIRE, P.K.; GUIMARÃES, F.S. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Curr Pharm Des.* 18: 5131-40, 2012.